

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

28 ABR. 1978

ES

11

NUMERO

462.471

10 A1

22

FECHA DE PRESENTACION

20-Setiembre-1.977



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 76/28273	32 FECHA 21-9-76	33 PAIS Francia
--	---------------------	--------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 2,3-DICLORO-4-(2-TENOIL)-FENOXIACETICO"

71 SOLICITANTE (S)
ALBERT ROLLAND, S.A. (Rolland Case 2)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
2, Rue Francois Mouthon, 91380 Chilly-Mazarin, Francia

72 INVENTOR (ES)
Jacqueline Suzanne Laforest

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-66.912)

20 JUN. 1978

IAR.
UNE A.4 MOD. 3108

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR QUALITY

1

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ácido 2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxiacético (ácido tienílico), un agente diurético y uricosúrico empleado en terapia. Este procedimiento hace posible aislar este ácido en un estado muy puro en una única operación, eliminándose fácilmente los productos intermedios de síntesis.

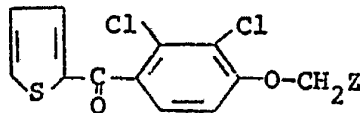
5

Se sabe que la acción de agentes oxidantes minerales, tal como KMnO_4 , NaIO_4 y K_2CrO_4 en ciertos grupos funcionales, conduce a la formación de funciones de ácido carboxílico con buenos rendimientos.

10

Con el fin de preparar ácido tienílico de acuerdo con el procedimiento del invento, se oxida un compuesto de la fórmula siguiente por medio de un agente oxidante mineral en un disolvente, a una temperatura que varía entre aproximadamente -15 y 75°C :

15



20

en la que Z representa un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CHO}$.

Se emplean preferiblemente como agente oxidante mineral KMnO_4 , NaIO_4 o K_2CrO_4 , y más particularmente KMnO_4 .

25

En lo que se refiere al disolvente, se han obtenido buenos resultados con agua y acetona así como con sus mezclas.

La 2,3-dicloro-4-(hidroxietoxi)-fenilcetona, que funde a 117°C , puede prepararse, por ejemplo por la acción de 2-cloroetanol sobre la (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-

30

1 --(2-tienil)-cetona. Este compuesto es nuevo.

De modo similar, la 2,3-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-fenil-2-tienil-cetona se prepara a partir de (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(2-tienil)-cetona por reacción con 3-cloro-1,2-propanodiol. El aldehido intermedio se obtiene a partir del dimetilacetal correspondiente.

EJEMPLO 1

10 Se disuelven (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(2-tienil)-cetona (27,3 g) e hidróxido de sodio (4 g) en 200 ml de agua. La solución se mantiene a 80°C durante 1 hora; se vierte 2-cloroetanol (16,1 g) en la solución, que se mantiene luego a 80°C hasta que se hace neutra (aproximadamente 5 horas). El producto final se extrae entonces en éter etílico o cloroformo; la solución orgánica se lava con solución alcalina acuosa, se neutraliza, se seca y se separa el disolvente. El sólido se recristaliza en etanol acuoso (50/50) dando 2,3-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)-fenil-2-tienil-cetona, rendimiento 30%, p. de f. 117°C.

20 Alternativamente, se disuelven (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(2-tienil)-cetona (10,9 g) en 12 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N y se mezcla con 12 ml de una solución de diclorometano de 3,5 g de 2-cloroetanol y 1 g de cloruro de tetrabutilamonio. Después de 6 horas de agitación violenta a 40°C, se añaden 2 volúmenes de agua, se separa la capa orgánica y el disolvente se separa por destilación dejando 6,25 g del producto, rendimiento: 50%.

25 Se añaden 2 g de bicarbonato de sodio y a continuación, en partes con agitación, 6 g de permanganato de pota

1 - sio a una solución de 5 g de 2,3-dicloro-4-(2-hidroxi-4-
-etoxi)-fenil-2-tienil-cetona (preparado como antes) en
100 ml de acetona, manteniendo la temperatura de la mez-
5 - cla a 20°C. Después de agitar durante 6 horas, la mezcla
de reacción se vierte en 250 ml de agua, se decolora añ-
diendo dióxido de azufre y a continuación se extrae con
éter. Se seca la fase etérea y el disolvente se evapora
proporcionando (85%) ácido 2,3-dicloro-4-(2-tencil)-feno-
xiacético, que se recristaliza en 1,2-dicloroetano.

10 EJEMPLO 2

15 - Se disuelve (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(2-tie-
nil)-cetona en 500 ml de una solución de etilato de sodio
en etanol, preparado a partir de 5,7 g de sodio. La mez-
cla se calienta a la temperatura de reflujo y se introdu-
cen 41,5 g de yoduro de potasio y 33,15 g de 3-cloro-1,2-
-propanodiol. El reflujo se mantiene 10 horas, se elimina
el disolvente y se purifica el sólido lavando con solu-
20 - ciones acuosas alcalinas. El producto final se cristaliza
en etanol acuoso 50/50 o 2-butanona dando 2,3-dicloro-4-
-(2,3-dihidroxipropoxi)-fenil-2-tienil-cetona, rendimien-
to 50%, p. de f. 130°C.

25 - Este compuesto puede también prepararse en un sis-
tema de dos fases, con un compuesto de amonio cuaternario
como catalizador (véase Ejemplo 1).

30 - A 0°C se añade lentamente permanganato de potasio
(6 g) a una mezcla de 2,3-dicloro-4-(2,3-dihidroxipropo-
xi)-fenilo y 150 ml de acetona. La mezcla de reacción se
deja reposar a la temperatura ambiente durante 5 horas.

1 Se introducen tres volúmenes de agua y la mezcla se decolora por dióxido de azufre. Se extraen los compuestos orgánicos en éter dietílico, del cual se extrae el producto final en carbonato de sodio acuoso. Por acidificación de la solución acuosa precipita el ácido puro, ácido 2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxiacético, rendimiento 60%.

EJEMPLO 3

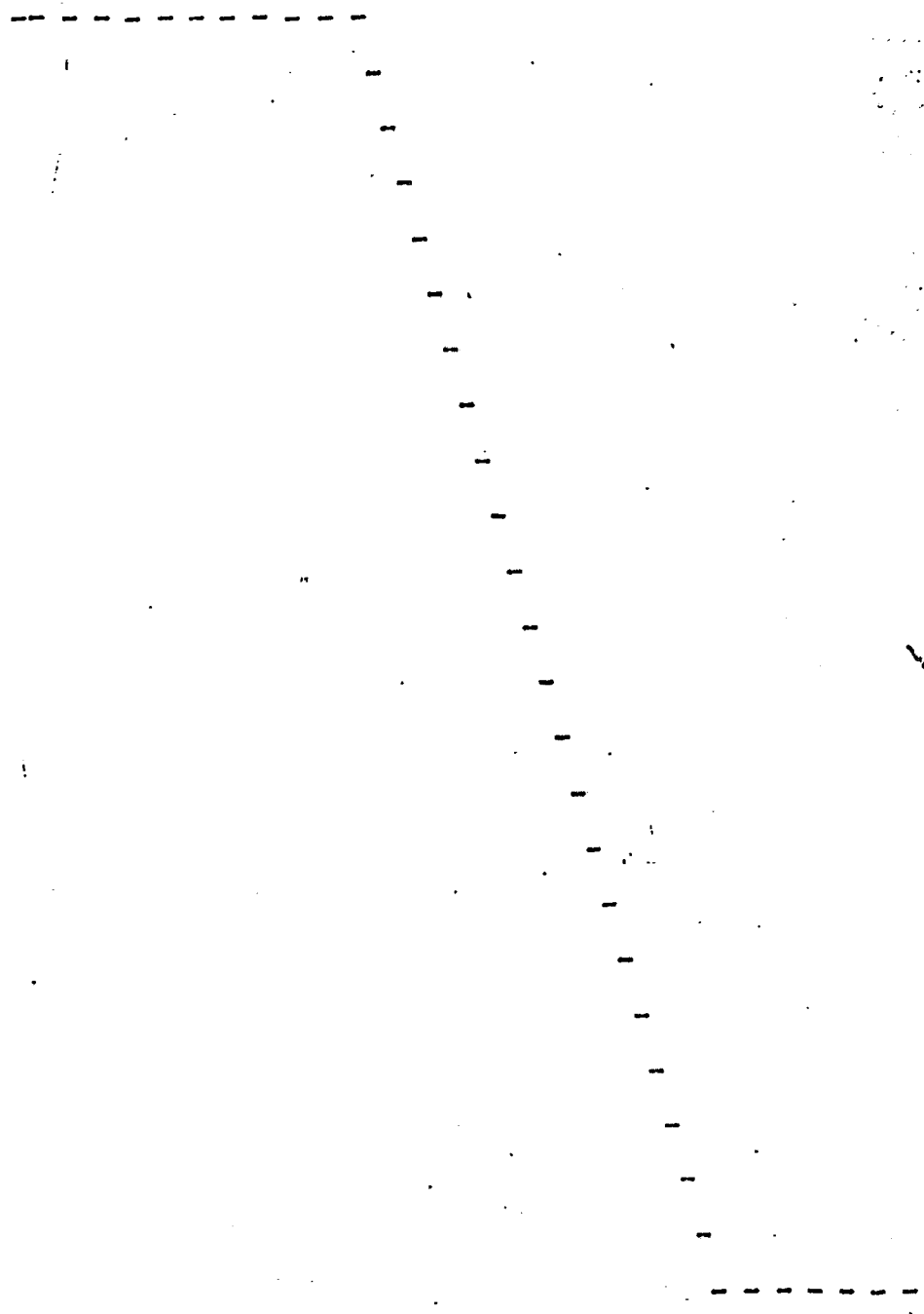
10 Se introducen 2 g de sodio en 200 ml de etilenglicol, y a continuación 21,85 g de (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-2-tienilcetona. La mezcla se calienta 1 hora a aproximadamente 140°C, y se vierten 19 g de dimetilacetal de 2-bromoacetaldehído en 40 ml de etilenglicol en la solución y se continúa el calentamiento 10 horas. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua y se añade éter dietílico. Después de agitar, se separa la fase orgánica, se lava con hidróxido de sodio acuoso y agua. Luego se evapora el disolvente y el producto final se cristaliza en benceno/éter de petróleo dando dimetilacetal de 2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxiacetaldehído, rendimiento 50%, p. de f. 65°C.

15 Se calientan 6,3 g del dimetilacetal en 25 ml de ácido fórmico 1 hora a 100°C. Se vierte agua en la mezcla y se filtra el precipitado (100 ml) que es 2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxiacetaldehído, p. de f. 100-110°C.

25 El aducto del producto con bisulfito de sodio funde a 140°C.

30 Se vierten gota a gota 3 g de KMnO_4 en una mezcla de 1,85 ml de ácido sulfúrico concentrado, 4,8 g de 2,3-

1 -dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxiacetaldehido y 75 ml de agua.
La mezcla se calienta 2 horas, y a continuación se aísla
el precipitado. El producto final se separa del sólido
por disolución en etanol caliente y a continuación se pu
5 rifica por cristalización en 1,2-dicloroetano, dando áci-
do 2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxiacético, p. de f. 156°C
rendimiento 40%.



10

15

20

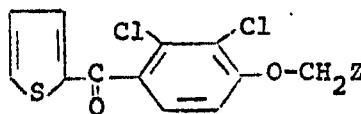
25

30

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de ácido 2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxiacético, caracterizado por que un compuesto de la fórmula siguiente se oxida por un agente oxidante mineral en un disolvente, a una temperatura que varía entre aproximadamente -15 y 75°C



en la que Z representa un grupo $-\text{CH}(\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CHO}$.

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el agente oxidante mineral se elige entre permanganato de potasio, peryodato de sodio y cromato de potasio.

3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado porque el agente oxidante mineral es permanganato de potasio.

4ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se emplea como disolvente agua, cetona o sus mezclas.

5ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque Z representa un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

6ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación

1 ción 1ª, caracterizado porque Z representa un grupo
-CH(OH)CH₂OH.

7ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindica-
ción 1ª, caracterizado porque Z representa un grupo -CHO.

5 8ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindica-
ción 1ª, caracterizado porque el hidroxietoxi, dihidroxi-
propoxi o aldehido intermedio se prepara haciendo reaccio-
nar (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(2-tienil)-cetona con
2-cloroetanol, 3-cloro-1,2-propanodiol o el dimetilacetal
de 2-bromoacetaldehido (seguido por hidrólisis con ácido
10 fórmico), respectivamente.

9ª.- Procedimiento para la preparación de ácido
2,3-dicloro-4-(2-tenoil)-fenoxiacético.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de siete hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 05. OCT. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
For Peder
Alberto de Elzaburu

20

25

SM

30