

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO	A1
	(21) 474686	
(22) FECHA DE PRESENTACION	30 OCT. 1978	

PATENTE DE INVENCION

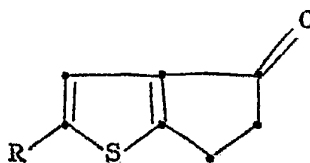
Concedido al Registro de acuerdo
con las leyes que figuran en la pre-
sente publicación y en el con-
trato de depósito de patentes.

(50) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 0 7 D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIHIDROCICLOPENTATIOFE- NONAS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
LABORATORIOS MADAUS CERAFARM S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
C/. Fuego, s/nº BARCELONA (4)		
(72) INVENTOR (ES)		
D. SEBASTIAN JULIA ARECHAGA, JAVIER CIRERA DOTTI, JOSE-ORIOI OLIVA GRANELL y JOSE-ANTONIO POCH GABARRO.		
(73) TITULAR (ES)		
LABORATORIOS MADAUS CERAFARM S.A.		
(74) REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta patente cubre la invención de un procedimiento para la obtención de compuestos químicos cuya estructura corresponde a las descritas en la figura 1, es decir pertenecen a sistemas del tipo R-5,6-dihidro-
5 ciclopenta(b)tiofen

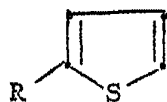


(1)

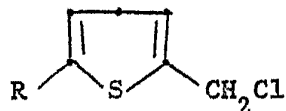
-4-onas, donde R puede ser un H, sustituyente alquilo (tal como metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terciobutilo, ciclohexilo, etc.) o átomo de halogeno (flour, cloro, bromo, yodo).

El procedimiento de invención que se describe responde al siguiente esquema de síntesis:

20 a) En una primera etapa se obtiene, a partir del adecuado compuesto tiofenico (2) el 2-clorometil derivado (3) mediante reacción de clorometilación siguiendo el método de Blicke. Dicho método consiste en tratar 2 en solución de ácido clorhídrico concentrado, con di
25 solución acuosa de formaldehído, a la vez que se pasa durante el tiempo que dura la reacción HCl gas. El tiempo de reacción y temperatura a que se realiza varia según sea el sustrato utilizado, aunque las condiciones optimas suelen estar alrededor de las 3 horas de reacción
30 y 0°C de temperatura.



(2)

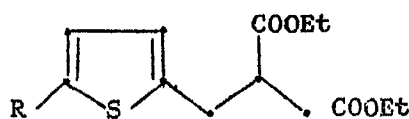


(3)

5

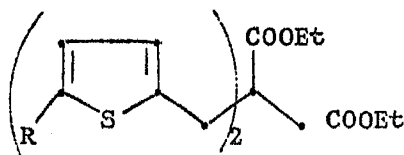
b) En una segunda etapa, el clorometilderivado 3 se trata con malonato de dietilo en presencia de etóxido sódico y etanol para obtener el correspondiente te nilmalonato de etilo (4), en las condiciones habituales de una síntesis malónica. Dada la reactividad de los compues
10 tos de estructura 3, en esta síntesis se forma como subpro ducto de la reacción el producto de disustitución 5,

15



(4)

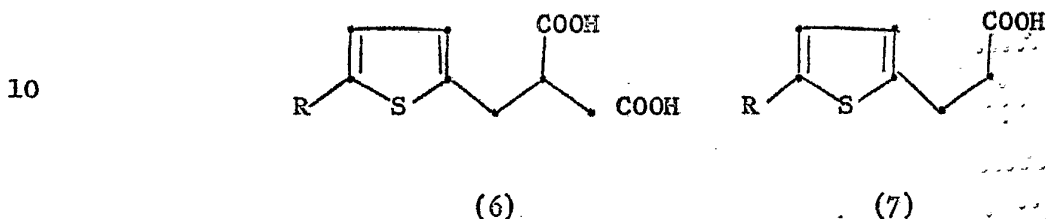
20



25

el cual disminuye el rendimiento de reacción. La separa
ción del derivado disustituido del monosustituido se lleva a
cabo por destilación a presión reducida, usando una colum
na de fraccionamiento. Las condiciones óptimas para la ob
tención de 4 se consiguen cuando se usa un gran exceso de
malonato de dietilo y se adiciona el clorometilderivado (3)
30 sobre la sal sódica del malonato.

c) En una tercera etapa el tenilmalona
to de etilo se somete a hidrólisis básica por el procedi-
miento convencional con lo que se llega al ácido tenilma-
lónico (6). Este ácido se descarboxila por calentamiento
5 a presión reducida (unos 30 mm. de Hg), y posteriormente
se destila recogándose el ácido tenilpropiónico 7



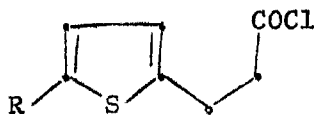
d) Finalmente, el ácido 7 se transfor-
ma en la correspondiente dihidrociclopentatiófen-4-ona
15 por reacción intramolecular de Friedel-Crafts. Dicha reac-
ción puede llevarse a cabo por dos métodos alternativos:

1.- Por ciclodeshidratación del pro-
pio ácido 7 mediante ácido polifosfórico. Para ello se
20 utiliza de 5 a 20 partes de ácido polifosfórico por 1 par-
te de substrato y se calienta durante 1/2 hora a 1 hora a
temperaturas correspondidas entre 70 y 150°, según los
compuestos. La reacción puede llevarse a cabo, también,
en presencia de un disolvente inerte tal como tolueno o
25 xileno, a reflujo.

2.- El ácido 7 se convierte en su co-
rrespondiente cloruro 8, por tratamiento con cloruro de
tiónilo según el proceso convencional y, posteriormente,
este compuesto se trata a reflujo en sulfuro de carbono
30 o cloruro de metileno por espacio de 2-24 horas (según los
compuestos), en presencia de tricloruro de aluminio como

catalizador, con lo que tiene lugar la cicloacilación de Friedel-Crafts, que permite obtener los compuestos objeto de la presente invención.

5



(3)

10

Como ejemplo no limitativo del procedimiento expuesto se describe el siguiente

EJEMPLO

1.- Obtención de 5-cloro-4H-5,6-dihidrociclopenta(b)tiofen-4-ona (1, R=Cl)

a) Obtención de 2-clorometil-5-clorotiofeno (3, R=Cl)

15

En un balón se colocan 80 g (0,68 moles) de 2-clorotiofeno, 100 ml de formaldehído 27% y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. La temperatura se mantiene entre 0 y 5°C mientras tiene lugar la adición de formaldehído 1/2 hora; finalizada dicha adición, se sigue pasando ClH gas durante 1 hora, dejando que la temperatura alcance los 25-30°C. El producto se extrae con 3x100 ml de cloroformo, la fase orgánica así obtenida se lava con 100 ml de agua, 100 ml de carbonato sódico 10% y 100 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se destila a presión reducida, obteniéndose 68,6 g de producto:

25

Rendimiento: 50%

P.e. = 51-54°C/0,5-0,6 mm (descrito: 67-68^o/1mm)

$n_D^{20} = 1,5753$ (descrito: 1,5733)

R.M.H. (Cl₃CD) 4,6, s, (2), CH₂-Cl

6,65-6,82, comp., (2), CH tiof.

30

b) Obtención de 5-cloro-2-benilmalonato de etilo (4, R=Cl)

En un matraz de 3 bocas de 1 litro provisto de agitador mecánico, embudo de decantación y condensador de reflujo (con tubo de cloruro cálcico), se prepara una disolución etanólica de etóxido sódico disolviendo 6,78 g (0,295 mol) de sodio en 150 ml de etanol.

La disolución etanólica caliente de etóxido sódico se trata gota a gota y agitando con:

Primeramente con 42,9 g (0,295 moles-40,6 ml) de malonato de etilo. Finalizada esta adición se añaden de una vez 250 ml más de malonato de etilo (625% de exceso).

A continuación con 49,5 g (0,296 moles) de 5-cloro-2-cloronetiltiofeno.

Finalizada la adición del agente alquilante, se sigue calentando, con agitación, durante 2 horas más. Terminada la reacción se filtra la sal que se ha separado y el filtrado se rotavapora bajo vacío para eliminar el exceso de alcohol. La fase orgánica resultante se lava 2 veces con porciones de 100 ml de agua, extrayéndose con éter las fases acuosas resultantes y reuniéndose, entonces, todas las fases orgánicas, las cuales se secan a continuación sobre sulfato magnésico. El éter se elimina por destilación en rotavapor y el residuo se destila a presión reducida, recogiendo una primera fracción de malonato de dietilo y a continuación:

A - 54,6 g

Rendimiento: 63%

p.eb. = 130-131°C/0,70-0,75 mm.

$n_D^{20} = 1,5021$

IR (film): 3100 (CH tiofénico), 1755-1725 (CO éster) 1540 (C=C tiofénico)

RMN (Cl_3CD) : 6,05-7,72, comp., (2), CH tiof.

4,20, c, (4), CH₂-Me
3,20-3,75, comp., (3), CH₂-CH
1,21, t, (6), CH₃

Análisis elemental:

5

Calculado para C₁₂H₁₅ClO₄S: C, 49,57% H, 5,20%

Hallado : C, 50,0% H, 5,3%

c) obtención de ácido 5-cloro-2-tenilmalónico (6, R=Cl)

10

En un matraz de 500 ml provisto de condensador de reflujo se coloca una disolución de 50 g (0,892 moles) de hidróxido potásico en 200 ml de agua y 53,45 g (0,184 moles) de 5-cloro-2-tenilmalonato de etilo. La mezcla heterogénea resultante se refluje con agitación (agitador magnético) durante 4 horas, al cabo de las cuales se extrae con 100 ml de éter. La mezcla se rodea con hielo y se acidula con ácido clorhídrico concentrado hasta pH=1, dejándose reposar durante algunos minutos hasta que se separa un aceite amarillo que se decanta, extrayéndose la fase acuosa con 2x75 ml de éter.

15

20

Se reúnen todas las fases orgánicas y se secan sobre sulfato magnésico. El éter se evapora en rotovapor, apareciendo en el balón un sólido blanco amarillento que pesa 42 g. Una parte de este sólido se recristaliza de monoclorobenceno (lavando posteriormente los cristales con éter de petróleo).

25

Rendimiento: 99,5%

P.F. = 149,150°C (con descarboxilación aparente)

IR (pastilla ClK): 3300-2500 (OH ácido), 1700 (CO ácido)

1540 (C=C tiofenico)

30

RMN (Deuteroacetona): 2,60-3,25, comp., -CH₂-CH

4,85, s, COOH

6,20, s, CH tiof.

Análisis elemental:

Calculado para $C_8H_7ClO_2S$: C, 40,95% H, 3,01% Cl, 15,11% S,
13,66%

5 Hallado : C, 41,5% H, 2,8% Cl, 15,29% S;
13,67%

d) Obtención de ácido 3-(5'-cloro-2'-tiofenil)propiónico (7, R=Cl)

10 En un equipo de destilación A-14 de una sola pieza con matraz de 100 ml. se introducen 37,5 g. (0,160 moles) del ácido anterior. Se rodea el matraz con un baño de aceite de silicona y se eleva la temperatura del baño hasta 170-180°C. Se mantiene la temperatura del baño dentro de este intervalo durante el periodo de tiempo preciso para que funda todo el sólido y tenga lugar la mayor parte del proceso de descarboxilación (3/4 horas aprox.).

15 A continuación se conecta el aparato de destilación a una bomba de vacío (de aceite) y se procede a la destilación del líquido del calderín a presión reducida (en los primeros minutos se completa la reacción de descarboxilación). De este modo se obtiene un sólido que pesa 28 g. Una muestra analítica de dicho sólido se recristaliza de agua.

Rendimiento: 92,5%

25 P.eb. = 136,5- 128°C/1,2-1,4 mm.

IR (pastilla de ClK) 3300-2500 (OH ácido); 1705 (CO ácido)
1545 (C=C tiofénico)

RMN (Cl_3CD) 2,50-3,35, comp., (4), $-CH_2-CH_2-$
6,55 y 6,75, 2d, (2), CH tiof.

30 -0,50, s, (1), COOH

Análisis elemental:

Calculado para $C_7H_7ClO_2S$: C, 44,10% H, 3,70% S, 16,82%

Hallado C, 44,0% H, 3,5% S, 16,7%

e) Obtención de cloruro de 3-(5'-cloro-2'tienil)propionilo (7, R=Cl)

5 En una mezcla de 27 g (0,142 moles) del ácido anterior y de 44,5 g (0,374 moles) de cloruro de tionilo en éter seco (75 ml). Se calienta a reflujo durante 3 horas (previamente se añaden a la mezcla 5 gotas de piridina). Se elimina el éter en rotavapor y se destila a presión reducida
10 obteniéndose 27,5 g de aceite amarillento.

Rendimiento: 95%

P.eb. = 90°C/1mm

IR (film) 3090 (CH tiofénico), 1795 (CO cloruro de ácido) y 1540 (C=C tiofénico)

15 RMN (Cl_3CD) 3,05-3,15, comp., (4), $-CH_2-CH_2$
6,50 y 6,71, 2d, (2), CH tiof.

f) Obtención de 5-cloro-4H-5,6-dihidrociclopenta(b)tiofen-4-ona.

A una mezcla agitada de 17,5 g de Cl_3Al (0,131 moles) en
20 300 ml de sulfuro de carbono, enfriada con un baño de hielo seco, se añade gota a gota durante 10 minutos una disolución de 27,5 g (0,131 moles) de 23 en 120 ml de sulfuro de carbono. A continuación se calienta a reflujo la mezcla agitando (agitador magnético) durante una noche.

25 A la mezcla fría (rodeada de hielo) se le añade hielo y ácido clorhídrico concentrado. Se separa una capa orgánica, la cual se decanta y la capa acuosa se extrae con 100 ml de éter. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua, se seca la mezcla sobre sulfato magnésico y se eliminan los disolventes en rotavapor. Así se obtienen unos
30 cristales negruzcos que pesan 19,5 g.

Rendimiento: 85%

Una muestra analítica se purifica,

a) por recristalización de ciclohexano

b) Por sublimación a presión reducida (1 mm)

5

a 602

P.F. = 992C

IR (pastilla de BrK) 3080 (CH tiofénico), 1700 (CO cetona
cíclica conjugada de 5 eslabones),
1525 (C=C tiofénico)

10

RMN (Cl₃CD) 2,71-3,20, comp., (4), CH₂-CH₂
7,0, s; (1), CH tiof.

Análisis elemental:

Calculado para C₇H₅ClOS: C, 48,70% H, 2,92% Cl, 20,54% S,
18,57%

15

Hallado : C, 48,6% H, 2,85% Cl, 19,8% S,
18,9%

= . =

20

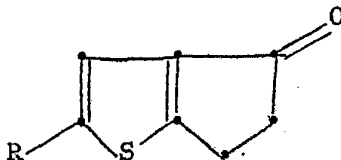
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-
dicaciones.

25

1.- Un procedimiento para la preparación de
dihidrociclopentatíofenonas, en especial de los 4H-5,6-
dihidrociclopenta(b)tiofen-4-onas, de la fórmula general

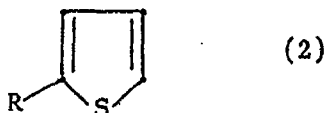
30



(1)

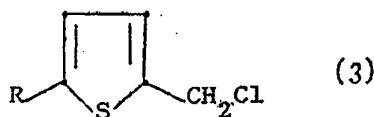
donde R representa H, alquilo inferior C₁ a C₆ o átomo de halógeno, caracterizado porque se somete a una reacción de clorometilación, según método de Blicke, un compuesto tiofénico de estructura

5.



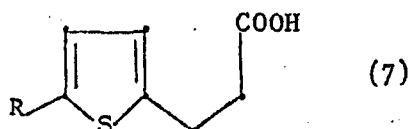
con formación del derivado intermediario de fórmula

10.



15. el cual, mediante sucesivas reacciones de monoalquilación con malonato de etilo e hidrólisis básica del tenilmalonato de etilo formado, se obtiene el ácido tenilmalónico de fórmula

20.



que finalmente se somete a una reacción de Friedel-Crafts intramolecular, bien, directamente, por tratamiento con ácido polifosfórico, bien, previa transformación en el cloruro de ácido y posterior reacción de Friedel-Crafts de éste, catalizada por tricloruro de aluminio, para obtener la correspondiente dihidrociclopentatiofenona(1).

25. 2.- Un procedimiento para la preparación de dihidrociclopentatiofenona.

30. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas folia-

das y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 Octubre 1978

p.a.

MIÑÉ ISEKX

- p.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JESUS PICAZO', written over a horizontal line.

Firmado: JESUS PICAZO

mc.