

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con las formas que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	475196	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	17 NOV. 1978	

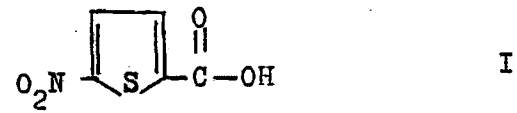
20 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
77 34554	17 de noviembre de 1.977	Francia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar ácido 5-nitro-2-tenoico.		
(71) SOLICITANTE (ES)		
LABAZ		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenue Pierre 1er. de Serbie, 39, F - 75008 PARIS, Francia.		
(72) INVENTOR (ES)		
Yves BAZILE, Paul de COINET de FILLAIN, Charles PIGEROL.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
GOMEZ--ACEBO.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar un derivado de tiofeno, más particularmente con un procedimiento para preparar ácido 5-nitro-2-tenóico de fórmula:

5



El ácido 5-nitro-2-tenoico es un producto conocido descrito en Chemical Abstracts 47, 2166 G.

Este producto es de un valor particular para la preparación de compuestos que tienen propiedades farmacológicas. Por ejemplo, el ácido 5-nitro-2-tenóico puede utilizarse para la preparación de compuestos antiparasitarios, tales como los descritos en Chimica Therapeutica 5, 270-273 (1970).

Los métodos descritos en la literatura química referentes a la preparación de ácido 5-nitro-2-tenóico a partir de 5-nitro-2-formil-tiofeno están esencialmente proyectados para usarse en el laboratorio y su extensión a escala industrial es difícil y debe incluso evitarse completamente.

Por ejemplo, en el Chemical Abstracts 47, 2166 G se ha citado un proceso para preparar ácido 5-nitro-2-tenóico que consiste en añadir 5-nitro-2-formil-tiofeno a una mezcla de ácido nítrico y ácido acético y tratar a continuación el diacetato así formado con ácido sulfúrico concentrado, para dar ácido 5-nitro-2-tenóico en un rendimiento del 33%.

Tal y como se ha indicado, un proceso basado en la adición de este aldehído a un medio de reacción es absolutamente prohibitivo a escala industrial.

5 Por otra parte, Bull. Soc. Chim. France, 1152, 701-702, así como J. Am. Chem. Soc., 74, 1356-1357 (1952) describen un proceso para la preparación de ácido 5-nitro-2-tenónico por oxidación de 5-nitro-2-formil-tiofeno con permanganato potásico.

Resulta muy claro que el empleo de permanganato potásico como agente oxidante sería muy costoso a escala industrial.

10 De este modo, es de una importancia primordial el hallar un proceso industrial para obtener ácido 5-nitro-2-tenónico.

15 Hasta el presente, la síntesis de ácidos carboxílicos aromáticos por oxidación de aldehidos aromáticos, por medio de halógenos, en un medio básico, ha sido estudiada muy poco.

Como ejemplo de dicho método, puede hacerse mención al Chemical Abstracts 50, 11503 e (1958) que describe la oxidación de furfural por medio de hipobromito sódico en un medio alcalino.

20 Este proceso consiste esencialmente en introducir bromo en una solución acuosa de hidróxido sódico y añadir entonces furfural a este medio de reacción mantenido a 0°C, con el fin de obtener ácido 2-furónico.

25 A la vista de la similitud en cuanto a estructura química entre el ácido 2-furónico y el ácido 5-nitro-2-tenónico, parecería evidente utilizar el citado proceso a partir de 5-nitro-2-formil-tiofeno. Sin embargo, dicho proceso, cuando se aplica a la preparación de ácido 5-nitro-2-tenónico, ha de evitarse a escala industrial.

30 De hecho, el 5-nitro-2-formil-tiofeno presenta un

grado de toxicidad particularmente alto que crea problemas agudos de alergia cutánea a los operarios.

5 Como resultado de este alto grado de toxicidad, la manipulación de este aldehído debe reducirse al mínimo, lo cual evita consecuentemente toda posibilidad de purificación.

Consecuentemente, es esencial lograr un proceso para la preparación de ácido 5-nitro-2-tenóico a partir de 5-nitro-2-formil-tiofeno que tenga las siguientes cualidades:

- simplicidad en cuanto al procedimiento,
- 10 - empleo de 5-nitro-2-formil-tiofeno en bruto que reduzca la manipulación a un máximo, por ejemplo, evitando la necesidad de la purificación y adición a un medio de reacción,
- alto rendimiento,
- un coste de producción tan bajo como sea posible.

15 Se han realizado intentos para preparar ácido 5-nitro-2-tenóico por medio del método descrito en la citada referencia de Chemical Abstracts de 1.958 después de haber modificado el orden de introducción de los reactivos para evitar cualquier adición de 5-nitro-2-formil-tiofeno al medio de reac-

20 ción. Para esta finalidad, se ha tomado como base el método descrito en la Patente No. 116.452 de la República Democrática Alemana. Este método se caracteriza esencialmente por la adición de bromo a un medio de reacción mantenido a 10°C, obteniéndose dicho medio a partir de una suspensión acuosa de 5-nitro-2-

25 formil-tiofeno a la cual se ha añadido una solución acuosa de hidróxido sódico. Sin embargo, los experimentos realizados han demostrado que resulta muy inaceptable dicha alteración del proceso descrito en la citada referencia de Chemical Abstracts.

30 De hecho no pudo obtenerse nada del ácido deseado a partir, por ejemplo, de 0,1 moles de 5-nitro-2-formil-tiofeno,

0,2 moles de hidróxido sódico acuoso y 0,1 moles de bromo.

Se obtuvieron resultados similares a partir de 5-nitro-2-formil-furano bajo las mismas condiciones.

5 Por otro lado, el 4-nitro-2-formil-tiofeno proporciona, bajo las mismas condiciones operativas, el correspondiente ácido en bruto en un rendimiento del 45 %, lo cual representa un rendimiento de 33 % en ácido puro.

10 Se ha descubierto ahora, de acuerdo con la invención, que es posible no obstante obtener ácido 5-nitro-2-tenónico a partir de un halógeno, un hidróxido de metal alcalino y 5-nitro-2-formil-tiofeno sin tener que introducir el aldehído en el medio de reacción.

15 De este modo, y de acuerdo con uno de los aspectos del proceso de la invención, se introduce una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, en un medio de reacción formado por adición de un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, a una suspensión acuosa de 5-nitro-2-tiofeno, efectuándose la introducción del hidróxido de manera que el pH del medio se mantenga entre 7 y 11 y preferiblemente entre 7 y 8 durante la reacción de oxidación.

20 Por ejemplo, se introducirá una solución acuosa de hidróxido sódico en el medio de reacción mantenido a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 40°C, teniendo lugar la reacción de oxidación misma a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 80°C.

30 De esta manera, se obtuvo ácido 5-nitro-2-tenónico en un rendimiento de 98,5 % en producto en bruto o de 81 % en producto puro, a partir de 0,1 moles de 5-nitro-2-formil-tiofeno, 0,2 moles de hidróxido sódico acuoso y 0,1 moles de bromo, variando el pH del medio de reacción de 7 a 9,5 en el transcurso

de la reacción.

Adicionalmente, se ha descubierto, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, que es posible obtener ácido 5-nitro-2-tenónico puro en un rendimiento superior al 80%,
5 introduciendo un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, en una suspensión acuosa de 5-nitro-2-formil-tiofeno a la cual se ha añadido previamente un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino o una mezcla de acetato de metal alcalino/ácido acético, de modo que la reacción de oxidación tenga
10 lugar a un pH entre 4,5 y 11.

El carbonato o bicarbonato de metal alcalino será, por ejemplo, carbonato o bicarbonato sódico.

El halógeno se introducirá en el medio de reacción mantenido a una temperatura comprendida entre la ambiente y 40°C
15 y la reacción de oxidación misma tendrá lugar a una temperatura comprendida entre la ambiente y 80°C.

Por ejemplo, un experimento realizado con 5-nitro-2-formil-tiofeno y bromo en un medio mantenido a un pH de 4,6 por medio de una mezcla de ácido acético/acetato sódico, proporcionó ácido 5-nitro-2-tenónico en bruto en un rendimiento de
20 98,5 % o ácido puro en un rendimiento del 81 %.

Bajo las mismas condiciones operativas, el 4-nitro-2-formil-tiofeno solamente proporcionó 10 % de ácido 4-nitro-2-tenónico en bruto mientras que el 5-nitro-2-formil-furano solamente proporcionó 5 % de ácido 5-nitro-2-furónico.
25

Similarmente, y en un medio de reacción mantenido a un pH entre 11 y 8,6 por medio de carbonato sódico, se obtuvo 98,2 % de ácido 5-nitro-2-tenónico en bruto o 81 % del ácido puro, a partir de 5-nitro-2-formil-tiofeno y bromo, mientras
30 que, bajo las mismas condiciones operativas, el 4-nitro-2-formil-

tiofeno proporcionó ácido 4-nitro-2-tenónico en un rendimiento que era practicamente nulo.

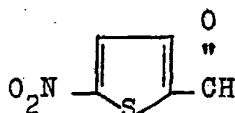
5 Puede igualmente hacerse mención de un experimento según el cual, en un medio de reacción mantenido a un pH entre 8 y 7,3 por medio de bicarbonato sódico, el 5-nitro-2-formil-tiofeno y bromo proporcionan ácido 5-nitro-2-tenónico en bruto, en un rendimiento de 98,2 %, lo cual representa un rendimiento de 81 % en ácido puro. Por otro lado, y bajo las mismas condiciones operativas, el 4-nitro-2-formil-tiofeno proporciona el
10 correspondiente ácido en bruto en un rendimiento del 71 % solamente, o el ácido puro en un rendimiento del 56 %, mientras que otro aldehído aromático, es decir 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído, no proporciona en absoluto ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzóico.

15 Igualmente, se ha observado, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención, que cuando se añade una mezcla de halógeno e hidróxido de metal alcalino, es decir un hipohaluro de metal alcalino tal como hipoclorito sódico, hipobromito sódico o hipoyodito sódico, a una suspensión acuosa de 5-nitro-2-formil-tiofeno mantenido a un pH entre 4,5 y 6,5 por
20 medio de ácido acético o de una mezcla de ácido acético/acetato de metal alcalino, se obtiene ácido 5-nitro-2-tenónico puro en un rendimiento de al menos 75 %.

25 Este hipohaluro puede prepararse añadiendo un halógeno a un hidróxido acuoso de metal alcalino a una temperatura entre -5°C y 0°C, añadiéndose ulteriormente dicho hipohaluro al medio de reacción mantenido a una temperatura entre la ambiente y 40°C.

30 El acetato de metal alcalino será preferiblemente acetato sódico y la reacción de oxidación tendrá lugar a una temperatura comprendida entre la ambiente y 80°C.

Teniendo en cuenta los diversos aspectos de la invención anteriormente indicados, el ácido 5-nitro-2-tenónico de fórmula I será obtenido, de acuerdo con el nuevo procedimiento, por oxidación de 5-nitro-2-formil-tiofeno de fórmula:



II

con un hipohaluro de metal alcalino, bien formado fuera del medio de reacción a partir de un hidróxido de metal alcalino y un halógeno, o bien formado en el medio de reacción, consistiendo el proceso de oxidación en introducir una suspensión acuosa de 5-nitro-2-

10 formil-tiofeno:

- ácido acético o una mezcla de ácido acético/acetato de metal alcalino seguido por una mezcla que comprende un hidróxido de metal alcalino y un halógeno,
- o un halógeno y luego una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino,
- o un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino o una mezcla de acetato de metal alcalino/ácido acético y a continuación un halógeno,
- de modo que la oxidación tenga lugar a un pH de 4,5 a 11.

20 El halógeno será cloro, bromo o yodo, sin embargo, se utilizará preferiblemente bromo.

El metal alcalino será, por ejemplo, sodio mientras que la reacción de oxidación se efectuará a una temperatura comprendida entre la ambiente y 80°C.

25 A partir de los resultados globales indicados anteriormente, es evidente que el proceso de la invención ofrece una

5 ventaja indudable con respecto a los procesos sugeridos por la técnica anterior. De hecho, los tres procedimientos de utilización de los reactivos que, tomados conjuntamente, constituyen el proceso de la invención parecen ser iguales entre sí con respecto al rendimiento en ácido 5-nitro-2-tenónico. Esto no es ciertamente el caso cuando se utiliza 4-nitro-2-formil-tiofeno o -furano para obtener los correspondientes ácidos.

10 Adicionalmente, el proceso de la invención ha resultado ser superior a los procesos conocidos utilizados para preparar ácido 5-nitro-2-tenónico.

El procedimiento de la invención es, de hecho, perfectamente adaptable para utilizarse, a escala industrial, puesto que satisface los criterios anteriormente indicados, especialmente:

- 15
- simplicidad en lo que se refiere al procedimiento,
 - empleo de 5-nitro-2-formil-tiofeno en bruto sin manipulación indebida,
 - altos rendimientos que son de más de 2,5 veces el rendimiento proporcionado por el proceso descrito en Chemical Abstracts 47, 2166 G.
 - 20 - bajo costo de producción.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el proceso de la invención.

EJEMPLO 1

25 Preparación de ácido 5-nitro-2-tenónico a través de la oxidación por medio de hiphaluros formados en el medio de reacción

I. Oxidación en presencia de acetato sódico/ácido acético

30 En un matríz de 250 ml equipado con un agitador central, un termómetro y un condensador, y que contiene 15,7 g (0,1 moles) de 5-nitro-2-formiltiofeno, se introducen 16,4 g (0,2

moles) de acetato sódico, 16 ml de ácido cítrico y 100 ml de agua destilada. La suspensión se mantiene bajo agitación vigorosa y se calienta a unos 40°C. A través de un embudo de goteo, se añaden luego 16 g (0,1 moles) de bromo, en un periodo de 15 a 20 minutos. Al final de este periodo, la temperatura es de 70°C. La mezcla se deja reaccionar durante 1 hora a 80°C y se vierte en agua helada conteniendo ácido clorhídrico y a continuación se extracta con éter. Durante la reacción de oxidación, el pH del medio de reacción permanece en 4,6.

La fase etérea se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad por medio de un evaporador rotativo. El producto en bruto se recristaliza en una mezcla de heptano/1,2-dicloroetano 70/30 y a continuación se pone a 0°C.

De este modo, se obtienen 17 g de ácido 5-nitro-2-tenónico en bruto lo cual representa un rendimiento de 98,5 % en producto en bruto. Rendimiento en producto puro: 14 g ó 81 %; p.f. del producto puro: 161°C.

II. Oxidación en presencia de carbonato o bicarbonato sódico

En un matríz de 250 ml equipado con un agitador central, termómetro y condensador, y que contiene 15,7 g (0,1 moles) de 5-nitro-2-formil-tiofeno, se introducen 100 ml de agua destilada y 33,6 g (0,4 moles) de bicarbonato sódico o bien 21,2 g (0,2 moles) de carbonato sódico. A temperatura ambiente, se añaden entonces 20,8 g (1,3 moles) de bromo en un periodo de 10 a 15 minutos. La temperatura sube espontáneamente a 35-40°C. La reacción del bromo es inmediata y se desprende anhídrido carbónico. La temperatura se aumenta a 80°C hasta que después de 30-35 minutos la mezcla de reacción se hace homogénea. El medio se enfría a 40°C y a continuación se vierte en el mismo, gota a gota, ácido clorhídrico al 37 % para regenerar el ácido tenónico formado. La fase etérea se seca sobre sulfato sódico y se calienta hasta sequedad

por medio de un evaporador rotativo. El sólido en bruto así obtenido se recristaliza en una mezcla de heptano/1,2-dicloroetano 70/30 y se lleva a 0°C.

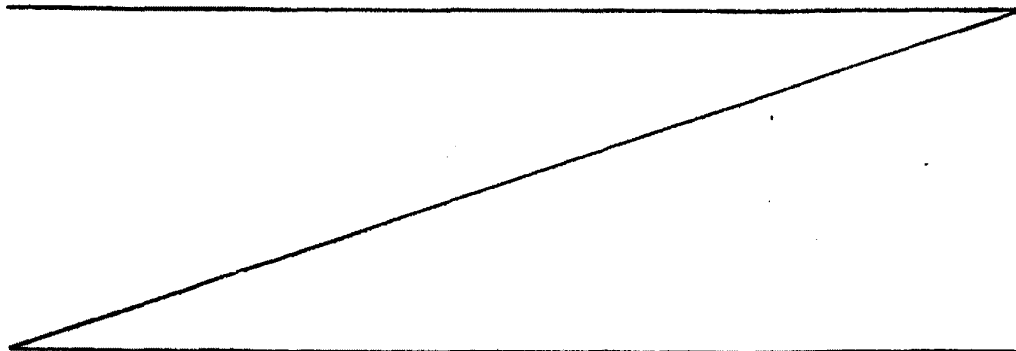
5 De este modo se obtienen 17 g de ácido 5-nitro-2-tenónico empleando bicarbonato sódico o carbonato sódico. Rendimiento de producto en bruto: 98,2 %; Rendimiento de producto puro: 14 g ó 81 %.

10 El empleo de 0,4 moles de bicarbonato sódico mantiene el pH del medio entre 8 y 7,3 durante la reacción, mientras que el empleo de 0,2 moles de carbonato sódico mantiene el pH entre 11 y 8,6.

III. Oxidación en presencia de hidróxido sódico

15 En un matríz de 250 ml equipado con un agitador central, termómetro, condensador y embudo de goteo, y conteniendo 15,7 g (0,1 moles) de 5-nitro-2-formil-tiofeno, se introducen 100 ml de agua destilada y a continuación, en una sola operación, 16 g (0,1 moles) de bromo.

Una vez realizada esta operación, se añade una solución de 8 g de hidróxido sódico en 30 ml de agua.



Durante la adición de la solución de hidróxido
sódico, la temperatura del medio de reacción sube a 40°C y se
presenta coloración por el bromo desaparecido. El medio se deja
reposar entonces durante una hora a 80°C. En el curso de la
reacción de oxidación, el pH varía entre 7 y 9,5. La mezcla se
vierte en agua conteniendo ácido clorhídrico y el ácido tenoico
asi formado se extracta con éter. La fase etérea se seca sobre
sulfato sódico y se calienta hasta sequedad en un evaporador
rotativo. El sólido en bruto así obtenido se recrystaliza en
una mezcla de heptano/1,2-dicloroetano 70/30 y se lleva a 0°C.

De este modo se obtienen 17 g de ácido 5-nitro-
-2-tenoico en bruto, lo cual representa un rendimiento del
98,2%. Rendimiento en producto puro: 14 g ó 81%.

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 5-nitro-2-tenoico a través de la oxidación
por medio de hipohaluros previamente preparados.

a) Hipobromito sódico

En un matraz de 250 ml equipado con un agitador
central, termometro y condensador, se introducen 100 ml de
agua y 10,4 g (0,26 moles) de hidróxido sódico. Tan pronto como
termina la disolución, el medio se enfría y mantiene entre
-5 y 0°C, añadiendose luego 20,8 g (0,13 moles) de bromo en
20 minutos y el medio de reacción se transfiere a un embudo de
goteo.

b) Oxidación

En un matraz de 250 ml equipado con agitador
central, termometro, condensador y embudo de goteo, y que con-
tiene 15,7 g (0,1 moles) de 5-nitro-2-formil-tiofeno, se intro-
ducen 60 ml de agua y 16 ml de ácido acético o bien 16 ml de
ácido acético y 16,4 g de acetato sódico. La suspensión se

5 agita y se añade, en 10 minutos, la solución de hipobromito
sódico previamente preparada. Justo introducidas las primeras
gotas de hipobromito, el medio de reacción vira a rojo, lo
cual prueba la formación de vapores de bromo. Esta coloración
permanece durante toda la reacción de oxidación. Terminada
la operación de adición, la mezcla se calienta y mantiene a
80°C durante 2 horas hasta que llega a ser homogénea. Durante
la reacción de oxidación, el pH del medio de reacción permane-
ce en 5,1. La mezcla se vierte luego en agua conteniendo ácido
10 clorhídrico y se extrae con éter. La fase etérea se seca
sobre sulfato sódico y se calienta hasta sequedad en un eva-
porador rotativo. El sólido en bruto así obtenido se recrista-
liza en una mezcla de heptano/1,2-dicloroetano 70/30 y se pone
a 0°C.

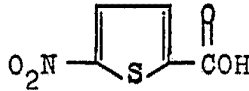
15 De este modo se obtienen 16 g de ácido 5-nitro-
-2-tencico, en presencia de ácido acético solamente, lo cual
representa un rendimiento del 92%. Rendimiento en producto
puro: 13 g ó 75%.

20 A partir de 0,5 moles de hipobromito sódico y
0,1 moles de 5-nitro-2-formil-tiofeno y en presencia de ácido
acético/acetato sódico como antes se ha mencionado, se obtie-
nen 16 g de ácido 5-nitro-2-tencico en bruto, lo cual represen-
ta un rendimiento del 92%. Rendimiento en producto puro: 13 g
ó 75%; pH del medio de reacción durante la reacción de oxida-
ción : 5,5.

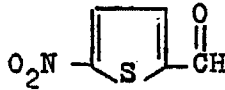
25 Descrita la naturaleza de la invención así como
la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar
que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles
de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio
30 fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar ácido 5-nitro-2-tienoico, de fórmula:



5 por reacción de 5-nitro-2-formil-tiofeno de fórmula:



10 con un hipohaluro de metal alcalino, formado fuera del medio de reacción a partir de un hidróxido de metal alcalino y un halógeno, o bien formado en el medio de reacción; caracterizado porque en una suspensión acuosa del 5-nitro-2-formil-tiofeno se introduce:

- ácido acético o bien una mezcla de ácido acético/acetato de metal alcalino, seguido por una mezcla que comprende un hidróxido de metal alcalino y un halógeno, ó
- 15 - un halógeno y luego una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, ó
- un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino o una mezcla de acetato de metal alcalino/ácido acético y luego un halógeno,

20 de manera que la reacción de oxidación tenga lugar a un pH entre 4,5 y 11.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

129


5 terizado porque se introduce una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino en un medio de reacción que comprende una suspensión acuosa de 5-nitro-2-formil-tiofeno, a la cual se ha añadido previamente un halógeno, siendo tal la introducción que el pH del medio de reacción se mantenga entre 7 y 11 durante toda la reacción de oxidación.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la introducción del hidróxido es tal que el pH del medio de reacción se mantiene entre 7 y 8 durante toda la reacción de oxidación.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se introduce un halógeno en un medio de reacción que comprende una suspensión acuosa de 5-nitro-2-formil-tiofeno a la cual se ha añadido previamente un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino o una mezcla de acetato de metal alcalino/ácido acético, de modo que la reacción de oxidación tenga lugar a un pH entre 4,5 y 11.

20 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se introduce un hidróxido de metal alcalino en mezcla con un halógeno en un medio de reacción que comprende una suspensión acuosa de 5-nitro-2-formil-tiofeno a la cual se ha añadido previamente ácido acético o una mezcla de ácido acético/acetato de metal alcalino, de modo que la reacción de oxidación tenga lugar a un pH entre 4,5 y 6,5.

25 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el metal alcalino es sodio.

 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindi-

caciones 1 a 5, caracterizado porque el halógeno es bromo.

5 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la reacción de oxidación tiene lugar a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 80°C.

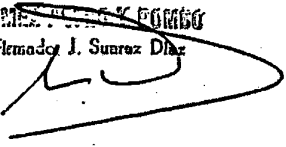
9.- Procedimiento para preparar ácido 5-nitro-2-tenoico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

10 Esta memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 NOV. 1978

LABAZ

J. M. GOMEZ ~~Y POMO~~
c. p. Fleming J. Suarez Diaz



pe