



ESPAÑA

486730

10	ES	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	A1
FECHA DE PRESENTACION												

PATENTE DE INVENCION

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

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
---	---	---
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 59/26	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION  "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOIL-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXIACETICO"		
71 SOLICITANTE (ES) La Entidad española: ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE MADRID C/Emilio Vargas, nº 2		
72 INVENTOR (ES) Don Fernando MONTORO Don José CALATAYUD Don Angel VILAR		
73 TITULAR (ES) ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A. (ELMU, S.A.)		
74 REPRESENTANTE ---		

La presente invención tiene por objeto la síntesis del ácido (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenoxiacético.

El nuevo procedimiento que vamos a describir, en la presente invención, consta de varias fases. En una

5.- primera fase el tiofenp es trimetilsililado con cloruro de trimetil-sililo, en presencia de n-butil-litio, según el método de Bankeser y colaboradores. (Véase J. Am. Chem. Soc. 70, 780-2 1949). En una

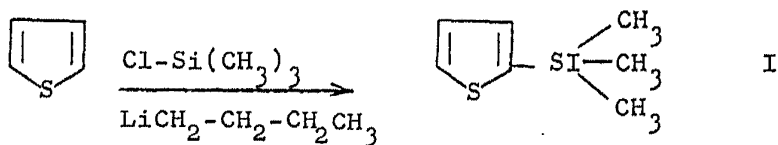
10.- segunda fase el 2-tienil-trimetil-silano (I) es condensado con el cloruro de dicloro-2,3-metoxi-4-benzoilo (II) en presencia de un catalizador, que puede ser el cloruro de aluminio, cloruro de cinc, cloruro férrico o iodo, según el esquema de reacción de Friedel-Crafts, modificado por Pearson y colaboradores, (véase

15.- Synthesis pag. 533 1972) obteniéndose así el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-anisol (III). El compuesto III es desmetilado por acción del cloruro de aluminio u otro agente desmetilante, para dar el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenol (IV). Este compuesto IV es tratado con

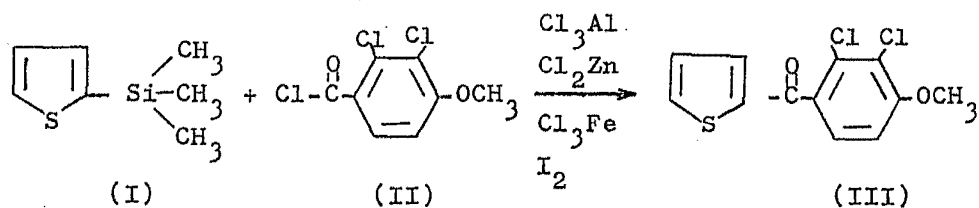
20.- cloroacetato de etilo, para dar el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenoxiacetato de etilo (V), que es saponificado por los métodos químicos usuales, para dar finalmente el compuesto (VI), es decir, el ácido (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenoxiacético. Las reacciones

que tienen lugar se representan en el siguiente esquema:

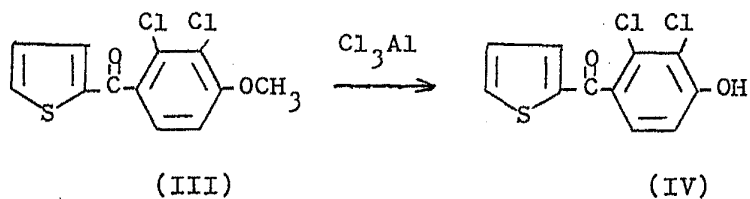
1ª FASE:



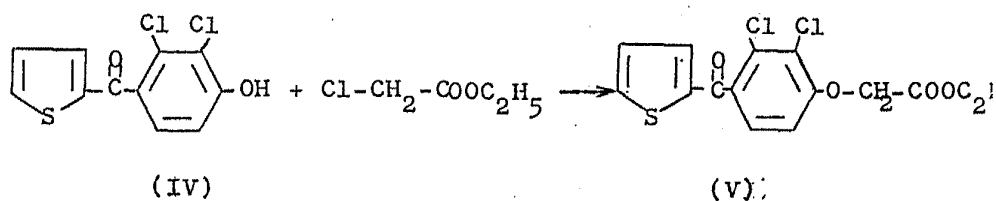
5.- 2ª FASE:



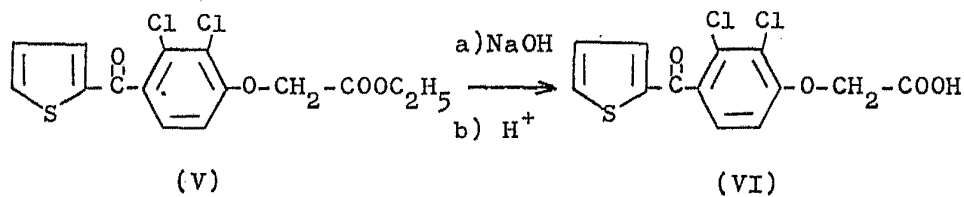
3ª FASE:



10.- 4ª FASE:



5ª FASE:



.../...

La invención será descrita en el ejemplo que sigue, sin que el mismo deba ser considerado como una limitación del objeto de la invención.

EJEMPLO

5.- 1ª FASE

SINTESIS DE 2-TIENIL-TRIMETILSILANO (I)

En un matraz de tres bocas, equipado con agitador y refrigerante de reflujo, se añaden a 325 ml de éter 84 gr de tiofeno (1 mol) y 64 gr (1 mol) de n-butil-litio. El conjunto se mantiene a reflujo durante tres horas. Se deja una noche a temperatura ambiente y se añaden 80 gr de cloruro de trimetil-sililo. La mezcla de reacción se pone a reflujo durante tres horas y se hidroliza con ácido sulfúrico al 10%. La capa orgánica es concentrada en un evaporador rotativo y el residuo es destilado a vacío, produciendo el 2-tienil-trimetil-silano, con un rendimiento del 75%.

Punto de ebullición a 748 mm Hg 159-160°C  
20.-  $n_D^{20} = 1,4966$      $d_4^{20} = 0,945$

2ª FASE

SINTESIS DE (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-ANISOL (II)

En un reactor de tres bocas, equipado con agitador, refrigerante de reflujo y baño de calefacción se introducen 15,6 gr de 2-tienil-trimetilsilano (0,1 mol) y 29,3 gr (0,1 mol) de dicloro-2,3-metoxi-4-benzoil cloruro y  $1,2 \times 10^{-3}$  mol de cloruro férrico. El conjunto se calienta a 144°C por dos horas.

../...

Después se añade un exceso de hidróxido sódico al 10% y se calienta a ebullición por treinta minutos. La mezcla de reacción es filtrada para eliminar el cloruro férrico y al filtrado se le añaden 50 ml de benceno. La capa alcalina es separada en un embudo de decantación y lavada con cinco porciones de 50 ml de benceno. Los extractos bencénicos son reunidos y lavados con agua. La capa bencénica es secada con sulfato sódico anhidro. Se elimina el sulfato sódico y se concentra la solución en un evaporador rotativo a vacío, obteniéndose el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-anisol (III). El residuo es recristalizado en etanol.

Se obtienen 44,9 gr

15.- Rendimiento 93%

Punto de fusión 109°C

ANALISIS ELEMENTAL

	% C	% H	% S
CALCULADO	50,19	2,80	11,16
ENCONTRADO	50,00	3,03	11,26

3ª FASE

SINTESIS DE (TENOIL-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOL (IV)

20.- 27,8 gr del producto III (0,1 mol), procedente de la fase anterior, se introducen en un matraz de tres bocas, con agitación, refrigerante de reflujo y baño de calefacción, donde se añaden 42 gr de cloruro de aluminio y 200 ml de cloruro de metileno. El

.../...

conjunto se mantiene a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción es hidrolizada con ácido clorhídrico al 1% a -5°C. La solución acuosa es extraída con tres porciones de 100 ml de cloruro de metileno.

- 5.- El cloruro de metileno es evaporado a sequedad a vacío y el residuo es recristalizado en etanol, obteniéndose 17,8 gr.

Rendimiento 65%

Punto de fusión 126°C

- 10.- 4ª FASE

SINTESIS DE (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXIACETATO DE ETILO.

26,4 gr de (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenol (0,1 mol) son disueltos en 250 ml de etanol absoluto

- 15.- conteniendo 2,6 gr de sodio metálico. Se añaden 15 gr de cloroacetato de etilo. Se calienta el conjunto a reflujo durante 10 horas. Se filtra y se evapora el etanol a sequedad, obteniéndose 23,2 gr del producto V que se recristaliza en etanol.

- 20.- Punto de fusión 81°C.

5ª FASE

SINTESIS DEL ACIDO (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXIACETICO.

- 25.- 23,2 gr del producto V, procedente del paso anterior, son calentados durante una hora con 300 ml de etanol conteniendo 20 ml de hidróxido sódico 10 N.

.../...

Se filtra al cloruro sódico formado. El filtrado es acidificado con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, precipitando el ácido (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenoxiacético.

5.- Rendimiento 70%

Punto de fusión 146°C

ESPECTRO INFRARROJO (BrK):

1630 cm<sup>-1</sup> (C = O), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O)

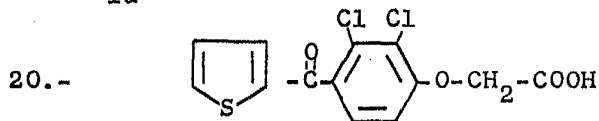
2500 - 3000 (OH).

NOTA

10.- La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXI-ACETICO", según las características esenciales de las siguientes

REIVINDICACIONES:

1a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXIACETICO, que responde a la fórmula



caracterizado, porque la síntesis se lleva a cabo en varias fases; en la primera fase el tiofeno es trimetilsililado con cloruro de trimetilsililo en presencia de n-butil-litio, obteniéndose el 2-tienil-trime-

25.- tilsilano.

.../...

2a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXIACETICO, según reivindicación anterior, caracterizado porque en una segunda fase el 2-tieniltrimetilsilano con cloruro de dicloro-2,3-metoxi-4-benzoilo, en presencia de un catalizador, reacciona para obtener el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-anisol.

3a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXIACETICO, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los catalizadores que se emplean indistintamente son: Cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de cinc e iodo.

4a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXIACETICO, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-anisol, procedente del paso anterior, es desmetilado con cloruro de aluminio, obteniéndose el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenol.

5a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOil-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENOXIACETICO, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenol, procedente de la fase anterior, es tratado con cloroacetato de etilo en presencia de sodio y, utilizando como medio de reacción, etanol absoluto, para dar el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)fenoxiacetato de etilo.

../...

6a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOIL-2)-4-(DICLORO-2,3)-FENCXIACETICO, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenoxiacetato de etilo es finalmente hidrolizado con hidróxido sódico 10 N en medio etanólico y, posteriormente, es acidificada la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 10 N, precipitando el ácido (tenoil-2)-4-(dicloro-2,3)-fenoxiacético.

7a.-PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDO (TENOIL-2)-4-10.- (DICLORO-2,3)-FENOXIACETICO, según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 de Diciembre de 1979

Especialidades de las Medicinas Universales, S.A.  
"E.L.M.U.S.A."

