

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 28446

(54)

Thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé, son procédé de préparation et son application à la fabrication de l'acide thiényl-2 acétique.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 333/24.

(22)

Date de dépôt..... 19 novembre 1979.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 29-5-1981.

(71)

Déposant : Société anonyme dite : SOCIETE FRANÇAISE HOECHST, résidant en France.

(72)

Invention de : Jean-Claude Vallejos et Yani Christidis.

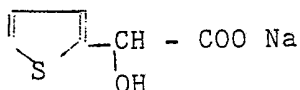
(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Rinuy, Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé pur de formule:



L'acide thiényl-2 glycolique racémique est décrit dans l'art antérieur. Il peut être obtenu soit par réduction de l'acide thiényl-2 glyoxylique par l'amalgame de sodium selon F. ERNST, Ber., 1886, 19, 3278-82, soit par dismutation en milieu alcalin du thiényl-2 glyoxal selon S. GRONOWITZ, Arkiv Kemi, 1957, 11, 519-26, soit par hydrolyse du thiényl-2 glycolate de méthyle obtenu par réaction de FRANZEN sur le thiényl-2 glyoxal selon K. KENJI et Coll., CA, 1969, 70, 11290 r, soit par hydrolyse de la cyanhydrine du thiophénecarbaldéhyde-2 selon la demande de brevet japonais 73 08775, soit enfin par condensation en milieu acide de l'acide glyoxylique sur le thiophène selon la demande de brevet japonais 74 49954. A l'état libre, l'acide thiényl-2 glycolique présente une stabilité médiocre et très souvent après quelques heures de stockage à l'état solide il se colore et il se dégrade.

Pour obvier à ces inconvénients rédhibitoires à une fabrication industrielle, la demanderesse a maintenant trouvé que le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé est parfaitement stable et non hygroscopique.

Certains sels de l'acide thiényl-2 glycolique sont décrits dans la littérature - F. ERNST, Ber., 1886, 19, 3278-82 a préparé le thiényl-2 glycolate de calcium, le thiényl-2 glycolate de baryum et le thiényl-2 glycolate d'argent, mais à la connaissance de la demanderesse le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé n'est pas décrit dans la littérature.

Selon l'invention, le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé peut être préparé, par exemple, par hydrolyse sodique du dichloroacétyl-2' thio-

phène - Plus précisément, il peut être obtenu par traitement à pH alcalin et à chaud, avantageusement à 60-65°C, du dichloroacétyl-2' thiophène avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, avantageusement avec une solution de soude de 1 à 4 N et plus spécialement avec 2 l de soude 2 N par mole de dichloroacétyl-2' thiophène mis en oeuvre, suivi d'une concentration à sec sous vide de la solution réactionnelle refroidie à la température ambiante et acidifiée à pH = 6 avec de l'acide chlorhydrique concentré - A ce stade, on obtient un mélange brut de thiényl-2 glycolate de sodium racémique et de chlorure de sodium. Le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé pur s'obtient par reprise du mélange brut précédent à l'acide acétique, filtration des sels minéraux insolubles, concentration à sec sous vide du filtrat, empâtage du résidu cristallisé avec une solution isopropanol-eau 100-5 v/v et séchage sous vide à 110°C à poids constant. On isole ainsi avec de bons rendements le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé présentant un point de fusion instantané de $214 \pm 3^\circ\text{C}$ pur sous forme de cristaux incolores, non hygroscopiques, très solubles dans l'eau, solubles dans l'acide acétique, le méthanol, peu solubles dans l'isopropanol, insolubles dans l'éther, le benzène et le tétrachlorure de carbone.

L'invention a aussi pour objet l'application du thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé à la préparation de l'acide thiényl-2 acétique.

L'acide thiényl-2 acétique est utilisé dans la synthèse de diverses substances thérapeutiques et en particulier pour l'obtention d'antibiotiques administrables per os tels que les dérivés de la pénicilline ou de la céphalosporine (voir E.H. FLYNN, "Cephalosporins and Penicilline, Chemistry and Biology", Academic Press, New-York, N.Y., 1972, pages 532-582, ainsi que le brevet des Etats Unis d'Amérique 3 516 997 et la publication de R.R. CHAUVETTE, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3401).

Il est connu dans l'art antérieur, d'accéder

à l'acide thiényl-2 acétique par hydrogénolyse du groupement hydroxyle de l'acide thiényl-2 glycolique par l'acide iodhydrique en présence de phosphore rouge selon F. ERNST, Ber., 1886, 19, 3281.

5 Selon l'invention, l'application d'une méthode similaire sur le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé permet d'obtenir avec d'excellents rendements l'acide thiényl-2 acétique.

 Selon le procédé de l'invention, le thiényl-
10 2 glycolate de sodium racémique cristallisé est dissous dans un acide alcanoïque en C_2 à C_4 tel que l'acide acétique, l'acide propionique, avantageusement dans 2 à 7 volumes d'acide alcanoïque et plus spécialement dans
15 5 volumes d'acide acétique ou d'acide propionique. Cette solution est ensuite acidifiée avec un acide protonique fort de pKa inférieur à 2, en léger excès, de manière à déplacer entièrement le sel de sodium de l'acide thiényl-2 glycolique racémique mis en oeuvre; avantageusement cet excès est compris entre 2 et 40% de la théorie,
20 plus spécialement de 30%. Comme acides protoniques forts convenables on peut citer l'acide sulfurique concentré, l'acide oxalique, l'acide chlorhydrique, l'acide iodhydrique. Après, éventuellement filtration des sels minéraux insolubles, le filtrat ou la suspension est chauffée
25 quelques minutes à l'ébullition en présence d'iodure d'hydrogène en solution aqueuse à 57% ($d = 1,7$) et de phosphore rouge. Plus précisément, on conduit la réduction au reflux, avantageusement durant 15 à 45 minutes, en présence de 0,01 à 0,1 mole d'iodure d'hydrogène en
30 solution aqueuse à 57% et de 1 à 5 atomes gramme, plus spécialement de 2,5 à 3 atomes gramme de phosphore rouge, par mole de thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé mis en réaction. En fin de réaction et après refroidissement de la suspension réactionnelle, on filtre
35 pour éliminer le phosphore non transformé et éventuellement les sels minéraux présents, puis on concentre le filtrat à sec sous vide. Le résidu ainsi obtenu est

repris à l'eau et avec un solvant organique chloré tel que le chlorure de méthylène, on décante, puis on réextrait au chlorure de méthylène la phase aqueuse et ensuite les phases organiques chlorométhyléniques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et enfin concentrées à sec sous vide. On isole ainsi l'acide thiényl-2 acétique cristallisé caractérisé par son spectre RMN du proton. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, l'acide thiényl-2 acétique présente un point de fusion de $62 \pm 2^\circ\text{C}$.

Les exemples suivants sont donnés, à titre illustratif et nullement limitatif de l'invention.

Exemple 1

On chauffe à $60-65^\circ\text{C}$ une solution de 4 moles (165 g) d'hydroxyde de sodium en pastilles à 97% dans 1800 g d'eau, puis on introduit dans cette solution à une vitesse telle que la température se maintienne à $60-65^\circ\text{C}$ sans l'aide d'un chauffage extérieur, 1 mole (195 g) de dichloroacétylthiophène (F. PACCHIANO et Coll., *Arzneim. - Forsch.*, 1964, 14, 363 - 67).

L'introduction terminée, on poursuit le chauffage une heure à $60-65^\circ\text{C}$, puis après refroidissement à la température ambiante, on acidifie cette solution à $\text{pH} = 6$ avec de l'acide chlorhydrique concentré, et ensuite on la concentre à sec sous vide. Le résidu cristallisé ainsi obtenu est séché à 50°C , pendant 6 heures à l'aéromatic. On isole ainsi 370 g de produit contenant 47,8% de chlorure de sodium et titrant 2,9 méq/g en fonction carboxylique.

Ce produit est mis en suspension sous agitation dans de l'acide acétique. On filtre le chlorure de sodium insoluble et le filtrat est ensuite concentré à sec sous vide. Le résidu cristallisé ainsi obtenu est empâté avec une solution isopropanol-eau (100-5 V/V), puis séché sous vide à poids constant à 110°C . On isole ainsi le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé pur, présentant un P.F instantané de $214 \pm 3^\circ\text{C}$,

très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et peu soluble dans l'éthanol.

Microanalyse

	$C_6H_5O_3$ SNa		C %	S %
5	PM = 180,17	Calculés	40,00	17,80
		Trouvés	40,1	17,0

Analyses physiques:

RMN (acide acétique d_4) δ = 5,4 (s, 1H, CH);
 δ = 7,0 (m, 3H, protons thiényles)

10 Dosage potentiométrique: fonction carboxylate:
 98,9 \pm 0,5% - A la connaissance de la demanderesse,
 ce produit n'est pas décrit dans la littérature.

Exemple 2

On dissout dans 5 volumes d'acide acétique
 15 0,36 mole (64,8 g) de thiényl-2 glycolate de sodium racé-
 mique cristallisé pur, on introduit ensuite 0,24 mole
 d'acide sulfurique concentré, puis on filtre les sels
 minéraux. Dans le filtrat on introduit ensuite 1,05
 atome gramme (32,5 g) de phosphore rouge et 0,0175 mole
 20 (2,31 cm^3) d'acide iodhydrique à 57%, puis on chauffe
 la suspension obtenue 35 minutes au reflux. Après re-
 froidissement du milieu réactionnel à la température
 ambiante, on filtre le phosphore non transformé, on con-
 centre ensuite le filtrat à 40°C sous vide, puis on re-
 25 prend le résidu avec 150 g d'eau et 150 cm^3 de chlorure
 de méthylène. Après décantation et réextraction de la
 phase aqueuse au chlorure de méthylène, les phases orga-
 niques réunies sont abandonnées sur 10 g de métabisulfi-
 te de sodium, puis filtrées, lavées à l'eau (50 g), sé-
 30 chées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées à
 sec sous vide. On isole ainsi 47,3 g d'acide thiényl-
 2 acétique présentant un point de fusion de 62°C après
 recristallisation dans l'éther de pétrole, soit un rende-
 ment de 92,4% de la théorie calculée par rapport au thié-
 35 nyl-2 glycolate de sodium mis en oeuvre.
 RMN (acétone d_6) = 3,8 (s, 2 H, $-CH_2$); = 7,1 (m, 3 H,
 protons thiényles).

Exemple 3

On dissout dans 37,5 cm³ d'acide acétique 0,0375 mole (6,75 g) de thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé pur, on introduit ensuite de l'acide chlorhydrique concentré d = 1,18 jusqu'à pH = 1 soit 0,045 mole (3,8 cm³), puis on filtre les sels minéraux. Dans le filtrat on introduit ensuite 0,001 mole (0,13 cm³) d'acide iodhydrique à 57%, d = 1,7, et 0,1 atome gramme (3 g) de phosphore rouge, puis on chauffe la suspension obtenue 15 minutes au reflux. Après refroidissement, on ajoute 35 cm³ d'eau puis on filtre le phosphore non transformé. Le filtrat est ensuite extrait 3 fois avec 50 cm³ de dichloroéthane, puis les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et enfin concentrées à sec sous vide. On isole ainsi 4,5 g (0,031 mole) d'acide thiényl-2 acétique soit un rendement de 84% de la théorie.

Exemple 4

On opère comme dans l'exemple 3 mais on remplace l'acide acétique par de l'acide propionique 37,5 cm³. En fin de réaction, on isole l'acide thiényl-2 acétique avec un rendement de 85% de la théorie.

Exemple 5

On dissout dans 37,5 cm³ d'acide acétique 0,0375 mole (6,75 g) de thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé pur, puis on introduit 0,045 mole (5,85 cm³) d'acide iodhydrique à 57%, d = 1,7 et 0,1 atome gramme (3,1 g) de phosphore rouge. On chauffe cette suspension 15 minutes au reflux puis après refroidissement à la température ambiante, on filtre la suspension obtenue. On concentre ensuite le filtrat à sec sous vide, puis on traite le filtrat comme dans l'exemple 2, On isole ainsi l'acide thiényl-2 acétique avec un rendement de 85% de la théorie.

Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre purement explicatif et nullement limitatif et que toute modification utile pourra y être apportée sans sortir de son cadre tel que défini par les revendications ci-après.

REVENDEICATIONS

1. A titre de produit industriel nouveau le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé.

2. Procédé de fabrication du thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé caractérisé par le fait qu'on traite à chaud, en milieu alcalin, en présence d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse, du dichloroacétyl-2' thiophène, qu'on concentre à sec sous vide la solution aqueuse alcaline résultante acidifiée à pH = $6 \pm 0,2$ avec de l'acide chlorhydrique concentrée, qu'on filtre ensuite la suspension obtenue par reprise à l'acide acétique du résidu cristallisé et qu'enfin on sèche sous vide à poids constant le produit obtenu par concentration à sec sous vide du filtrat précédent.

3. Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait qu'on effectue la réaction à une température comprise entre 50 et 100°C.

4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé par le fait qu'on effectue la réaction à $65 \pm 5^\circ\text{C}$.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2, 3, 4 caractérisé par le fait qu'on effectue la réaction dans de la soude de normalité comprise entre 1 et 4 N.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2, 3, 4 et 5 caractérisé par le fait qu'on effectue la réaction dans 2 l de soude 2N par mole de dichloroacétyl-2' thiophène mis en oeuvre.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2, 3, 4, 5 et 6 caractérisé par le fait qu'on purifie le thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé par lavage avec de l'isopropanol aqueux.

8. Procédé selon la revendication 7 caractérisé par le fait que la solution de lavage est une solution obtenue en mélangeant 100 volumes d'isopropanol avec 5 volumes d'eau.

9. Application du thiényl-2 glycolate de sodium racémique cristallisé à la préparation de l'acide

thiényl-2 acétique.

10. Application selon la revendication 8 caractérisée par le fait qu'on traite à chaud, en milieu acide fort, au sein d'un acide alcanolique en C_2 à C_4 ,
5 du thiényl-2 glycolate de sodium racémique par de l'acide iodhydrique en solution aqueuse à 57% en présence de phosphore rouge.

11. Application selon l'une quelconque des revendications 9 et 10 caractérisée par le fait que la
10 réaction est effectuée à une température inférieure à $110^{\circ}C$.

12. Application selon l'une quelconque des revendications 9, 10 et 11 caractérisée par le fait que
15 l'acide alcanolique est soit l'acide acétique soit l'acide propionique.

13. Application selon l'une quelconque des revendications 9, 10, 11 et 12 caractérisée par le fait
20 que la réaction est effectuée en présence de 1 à 5 atomes gramme de phosphore rouge par mole de thiényl-2 glycolate de sodium racémique mis en oeuvre.

14. Application selon l'une quelconque des revendications 9, 10, 11, 12 et 13 caractérisée par le
fait que la réaction est effectuée en présence de 0,01 mole à 0,1 mole d'acide iodhydrique à 57% dans l'eau
25 par mole de thiényl-2 glycolate de sodium racémique mis en oeuvre.

15. Application selon l'une quelconque des revendications 9, 10, 11, 12, 13 et 14 caractérisée par
le fait qu'on déplace in situ le sel de sodium de l'aci-
30 de thiényl-2 glycolique racémique par addition d'un acide protonique fort de pka inférieur à 2, en léger excès.