

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 267**

51 Int. Cl.:
C07C 319/14 (2006.01)
C07C 323/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08169741 .9**
96 Fecha de presentación: **24.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2072499**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.06.2009**

54 Título: **Procedimiento para preparar ésteres dialquílicos del ácido tioglicólico**

30 Prioridad:
21.12.2007 DE 102007062282

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2012

73 Titular/es:
**SALTIGO GMBH
KATZBERGSTRASSE 1
40764 LANGENFELD, DE**

72 Inventor/es:
**Rodefeld, Lars;
Broda, Witold;
Sommer, Joachim;
Westen, Joachim y
Richter, Hartmut**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 267 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar ésteres dialquílicos del ácido tioglicólico

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar ésteres dialquílicos del ácido tioglicólico C₁-C₁₀.

5 Los ésteres dialquílicos del ácido tioglicólico son precursores importantes para la preparación de productos químicos especiales por ejemplo para el uso en polímeros electrónicamente conductores.

La síntesis de diésteres del ácido tioglicólico se conoce en principio ya desde hace tiempo.

Existen esencialmente dos modos para sintetizar ésteres dialquílicos del ácido tioglicólico:

a) esterificación de ácido tioglicólico con alcoholes con catálisis ácida.

b) reacción de ésteres del ácido cloroacético con sulfuro de sodio.

10 Un inconveniente esencial de la variante a) es que para la esterificación del ácido tioglicólico con alcoholes con ayuda de ácido clorhídrico (Schulze, Zeitschrift für Chemie 1865, pág. 78) o con ayuda de ácido sulfúrico (Seka, Berichte 58, 1925, pág. 1786) se requiere ácido tioglicólico. Esto significa que el ácido tioglicólico muy soluble en agua debe separarse de la fase acuosa. A este respecto queda siempre una parte del ácido tioglicólico en la solución madre y además precipita en caso de aislamiento como sólido el ácido tioglicólico junto con sales inorgánicas, de modo que debe recristalizarse otra vez. Por tanto, una esterificación a partir de la solución acuosa proporciona resultados insatisfactorios (documento US 2.425.225).

20 Para evitar el costoso aislamiento del ácido tioglicólico como sólido se describe en el documento US 2.425.225 un procedimiento en el que se extrae el ácido tioglicólico directamente con el alcohol que va esterificarse de la fase acuosa. Sin embargo este procedimiento funciona sólo con alcoholes con más de tres átomos de carbono y por tanto es inadecuado para la síntesis de éster metílico, éster etílico y éster propílico del ácido tioglicólico, dado que los alcoholes correspondientes con menos de cuatro átomos de carbono son completamente solubles en agua y por tanto no pueden actuar como agentes de extracción.

25 Una dificultad especial en caso de la reacción de ésteres del ácido cloroacético con sulfuro de sodio consiste en que sulfuro de sodio es una base muy fuerte, mientras que los ésteres del ácido cloroacético son muy sensibles al pH y saponifican fácilmente.

Si se introduce una solución acuosa de sulfuro de sodio en éster metílico del ácido cloroacético, se obtiene debido a la saponificación del producto de partida y/o del producto sólo rendimientos moderados de éster metílico del ácido tioglicólico. En el documento WO 00/45451 se índice un rendimiento del 39 % en caso de la reacción de éster etílico del ácido bromoacético con sulfuro de sodio.

30 Una posibilidad de evitar la saponificación del éster del ácido cloroacético es, tal como se describe en el documento US 2.262.686, realizar la reacción en un disolvente inerte tal como acetona. En caso de esta variante libre de agua para la síntesis de ésteres del ácido tioglicólico se requiere sulfuro de sodio libre de agua, que es claramente más caro que con contenido de agua, y el tiempo de reacción es desproporcionadamente largo con 15 h a 20 h de ebullición a reflujo.

35 El objetivo de la presente invención era facilitar un procedimiento para preparar un éster dialquílico del ácido tioglicólico, que produzca el producto deseado de manera simplificada y con mejor rendimiento que según el estado de la técnica hasta ahora.

40 Sorprendentemente pudo comprobarse que, mediante el ajuste de condiciones de reacción adecuadas, la reacción de éster metílico del ácido cloroacético con sulfuro alcalino o hidrogenosulfuro alcalino para dar éster dimetílico del ácido tioglicólico en solución acuosa proporciona sin embargo rendimientos muy altos. Es decisivo que el compuesto de sulfuro se consuma por reacción rápidamente y con ello se mantenga el valor de pH en la solución en el intervalo de 5 < pH < 8.

Por tanto es objeto de la invención un procedimiento para preparar ésteres alquílicos del ácido tioglicólico de fórmula general (I)

45
$$\text{R-OOC-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-COO-R} \quad (\text{I}),$$

en la que R representa un resto de alquilo C₁ a C₁₀ ramificado o no ramificado,

caracterizado por que un éster alquílico de ácido haloacético de fórmula general (II)

$$\text{X-CH}_2\text{-COO-R} \quad (\text{II}),$$

50 en la que X representa un átomo de cloro o bromo y R tiene el significado tal como se indica para compuestos de fórmula (I),

se hace reaccionar con una solución acuosa de sulfuro alcalino o hidrogenosulfuro alcalino en presencia de una solución acuosa de tampón de pH en el intervalo de pH entre 5 y 8.

5 Preferentemente, la solución acuosa de tampón es una solución de tampón hidrogenofosfato dialcalino o dihidrogenofosfato alcalino o acetato de amonio o cloruro de amonio. Ejemplos de hidrogenofosfato dialcalino son K_2HPO_4 o Na_2HPO_4 . Ejemplo de dihidrogenofosfato alcalino son KH_2PO_4 y NaH_2PO_4 .

Como fuente de sulfuro pueden usarse disoluciones acuosas tanto de sulfuro alcalino (sulfuro de sodio o potasio) como de hidrogenosulfuro alcalino (hidrogenosulfuro de sodio o potasio). La concentración de la solución acuosa de sulfuro alcalino se encuentra, a este respecto, entre el 5 % y el 20 % en peso y la de la solución de hidrogenosulfuro alcalino se encuentra entre el 5 % y el 50 % en peso.

10 La dosificación de los reactivos a la solución de tampón acuosa puede realizarse con agitación de manera en sí conocida, por ejemplo en un recipiente de doble revestimiento que puede calentarse a través de bombas, mediante conductos separados o a través de una mezcladora estática.

15 Habitualmente se dosifica el éster alquílico de ácido haloacético C_1-C_{10} junto con el sulfuro alcalino o el hidrogenosulfuro alcalino en una proporción molar entre 1:1 a 3:1. Preferentemente, esta proporción molar asciende a 2:1. La dosificación puede realizarse, a este respecto, simultáneamente, o en porciones, sin embargo preferentemente de manera simultánea.

A este respecto, la dosificación simultánea se realiza por regla general durante un espacio de tiempo de 0,5 a 24 horas. La temperatura, a la que se realiza la dosificación, debía en el intervalo entre 10 °C y 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C.

20 Preferentemente se realiza la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fases. Se prefieren a este respecto los catalizadores que pueden obtenerse comercialmente cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tributilmetilamonio, cloruro de metiltrioctilamonio, cloruro de metiltridecilamonio, polietilenglicol 400 - 40.000, éteres corona, tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina o sales de trialquilfosfonio. De manera especialmente preferente se usa como catalizador de transferencia de fases cloruro de tetrabutilamonio o polietilenglicol 400.

25 Debe presentarse atención a que el valor del pH durante la reacción se mantenga entre 5 y 8.

Tras realizar la reacción se separa el producto bruto de la solución de tampón acuosa. Esto puede realizarse por ejemplo mediante extracción. Para ello se mezcla la solución de reacción con un disolvente no miscible con agua y se separa la fase acuosa de la fase orgánica. De la fase orgánica puede separarse entonces a continuación, por ejemplo mediante destilación, el agente de extracción. El residuo contiene el producto deseado en rendimientos del 88 % al 95 % de la teoría.

30

Como agentes de extracción para separar el producto bruto de la solución de tampón acuosa pueden usarse dialquil(C_2-C_4)éteres ramificados o no ramificados, tales como dietiéter (DEE) y metil-terc-butiléter (MTBE), o dialquilcetonas ramificadas o no ramificadas, tales como metilisobutilcetona (MIBK), o hidrocarburos C_4-C_{10} ramificados o no ramificados tales como pentano, hexano, heptano o ciclohexano, o compuestos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno o diclorobenceno. Preferentemente se usa tolueno como agente de extracción.

35

Según el procedimiento según la invención pueden prepararse ésteres dialquílicos del ácido tiodiglicólico con restos alquilo C_1-C_{10} en las partes de éster usando el correspondiente éster alquílico C_1-C_{10} de ácido haloacético. Preferentemente se prepara el éster alquílico C_1-C_4 , o sea éster dimetílico del ácido tiodiglicólico, éster dietílico del ácido tiodiglicólico, éster dipropílico del ácido tiodiglicólico o éster butílico del ácido tiodiglicólico. A este respecto se prefieren especialmente éster dimetílico del ácido tiodiglicólico y éster dietílico del ácido tiodiglicólico.

40

Los ésteres dialquílicos del ácido tiodiglicólico obtenidos según el procedimiento descrito pueden procesarse directamente sin purificación destilativa. Debido a la reacción casi cuantitativa y rápida de sulfuro de sodio ni el aire de salida ni las aguas residuales contienen cantidades considerables de ácido sulfhídrico.

Los siguientes ejemplos explicarán adicionalmente la invención.

45 **Ejemplo 1**

En un reactor de vidrio de doble revestimiento de 1 l se disolvieron 17,9 g de dihidrogenofosfato de sodio dihidratado en 84,2 g de agua (pH = 3,9) y se ajustaron con 6,7 g de solución de hidróxido de sodio (al 32 %) hasta pH = 6,0. La solución de tampón se calentó hasta 33 °C y se mezcló con 13,0 g de solución de cloruro de tributilmetilamonio (al 75 % en agua) y 40,0 g de éster metílico del ácido cloroacético. Simultáneamente se dosificaron 611,2 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) así como 182,1 g de éster metílico del ácido cloroacético en el plazo de 2 h a 30 – 35 °C. A continuación se dosificaron aún otros 19,3 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) y se agitaron posteriormente durante 1 h a 33 °C. La solución de reacción se mezcló con 130 ml de tolueno, se agitó fuertemente y a continuación se separó la fase inferior. Tras la separación por destilación de tolueno a vacío a aproximadamente 30 kPa se obtuvieron 226,6 g de un líquido transparente con un 93 % de éster dimetílico del ácido tiodiglicólico y un 6 %

50

de tolueno. Esto corresponde a un rendimiento de la teoría del 93 %.

Ejemplo 2

En un reactor de vidrio de doble revestimiento de 1 l se disolvieron 35,8 g de dihidrogenofosfato de sodio dihiratado en 168,4 g de agua (pH = 3,9) y ajustaron con 24,4 g de solución de hidróxido de sodio (al 32 %) hasta pH = 7,0. La solución de tampón se calentó hasta 33 °C y se mezcló con 13,0 g de solución de cloruro de tributilmetilamonio (al 75 % en agua) y 40,0 g de éster metílico del ácido cloroacético. Simultáneamente se dosificaron 269,8 g de solución de hidrogenosulfuro de sodio (al 26 % en agua) así como 182,1 g de éster metílico del ácido cloroacético en el plazo de 2 h a 30 – 35 °C. A este respecto se mantuvo el pH = 7 mediante adición simultánea de solución de hidróxido de sodio (al 32 % en agua). A continuación se dosificaron aún otros 8,5 g de solución de hidrogenosulfuro de sodio (26 % en agua) y se agitaron posteriormente durante 1 h a 33 °C. La solución de reacción se mezcló con 130 ml de tolueno y se agitó fuertemente. A continuación se separó la fase inferior. Tras la separación por destilación de tolueno a vacío a aproximadamente 30 kPa se obtuvieron 236,4 g de un líquido transparente con un 91 % del éster dimetílico del ácido tioglicólico y un 6 % de tolueno. Esto corresponde a un rendimiento de la teoría del 95 %.

Ejemplo 3

En un reactor de vidrio de doble revestimiento de 1 l se disolvieron 17,9 g de dihidrogenofosfato de sodio dihiratado en 84,2 g de agua (pH = 3,9) y se ajustaron con 6,7 g de solución de hidróxido de sodio (al 32 %) hasta pH = 6,0. La solución de tampón se calentó hasta 33 °C y se mezcló con 13,0 g de solución de cloruro de tributilmetilamonio (al 75 % en agua) y 40,0 g de éster metílico del ácido cloroacético. Simultáneamente se dosificaron 611,2 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) así como 182,1 g de éster metílico del ácido cloroacético en el plazo de 2 h a 30 – 35 °C. A continuación se dosificaron aún otros 19,3 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) y se agitaron posteriormente durante 1 h a 33 °C. La solución de reacción se mezcló con 130 ml de tolueno y se agitó fuertemente. A continuación se separó la fase inferior. Tras la separación por destilación de tolueno a vacío a aproximadamente 30 kPa se obtuvieron 226,6 g de un líquido transparente con un 93 % del éster dimetílico del ácido tioglicólico y un 6 % de tolueno. Esto corresponde a un rendimiento de la teoría del 93 %.

Ejemplo 4

En un reactor de vidrio de doble revestimiento de 1 l se disolvieron 35,8 g de dihidrogenofosfato de sodio dihiratado en 168,4 g de agua (pH = 3,9) y se ajustaron con 11,4 g de solución de hidróxido de sodio (al 32 %) hasta pH = 6,0. La solución de tampón se calentó hasta 33 °C y se mezcló con 13,0 g de polietilenglicol 400 y 40,0 g de éster metílico del ácido cloroacético. Simultáneamente se dosificaron 611,2 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) así como 182,1 g de éster metílico del ácido cloroacético en el plazo de 2 h a 30 – 35 °C. A continuación se dosificaron aún otros 19,3 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) y se agitaron posteriormente durante 2 h a 33 °C. La solución de reacción se mezcló con 130 ml de tolueno y se agitó fuertemente. A continuación se separó la fase inferior. Tras la separación por destilación de tolueno a vacío a aproximadamente 30 kPa se obtuvieron 227,2 g de un líquido transparente con un 88 % del éster dimetílico del ácido tioglicólico, un 1 % de tioglicolato de metilo, un 1 % de éster etílico del ácido cloroacético y un 6 % de tolueno. Esto corresponde a un rendimiento de la teoría del 90 %.

Ejemplo 5

En un reactor de vidrio de doble revestimiento de 1 l se disolvieron 15,8 g de ácido acético glacial en 168,4 g de agua (pH = 2,3) y se ajustaron con 19,0 g de solución acuosa de amoníaco (al 26 %) hasta pH = 6,0. La solución de tampón se calentó hasta 33 °C y se mezcló con 16,0 g de solución de cloruro de tributilmetilamonio (al 75 % en agua) y 40,0 g de éster metílico del ácido cloroacético. Simultáneamente se dosificaron 611,2 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) así como 182,1 g de éster metílico del ácido cloroacético en el plazo de 2 h a 30 – 35 °C. A continuación se dosificaron aún otros 19,3 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) y se agitaron posteriormente durante 1 h a 33 °C. La solución de reacción se mezcló con 130 ml de tolueno y se agitó fuertemente. A continuación se separó la fase inferior. Tras la separación por destilación de tolueno a vacío a aproximadamente 30 kPa se obtuvieron 223,8 g de un líquido transparente con un 92 % del éster dimetílico del ácido tioglicólico y un 6 % de tolueno. Esto corresponde a un rendimiento de la teoría del 90 %.

Ejemplo 6

En un reactor de vidrio de doble revestimiento de 1 l se disolvieron 35,8 g de dihidrogenofosfato de sodio dihiratado en 168,4 g de agua (pH = 3,9) y se ajustaron con 12,2 g de solución de hidróxido de sodio (al 32 %) hasta pH = 6,0. La solución de tampón se calentó hasta 33 °C y se mezcló con 13,0 g de solución de cloruro de tributilmetilamonio (al 75 % en agua) y 40,0 g de éster etílico del ácido cloroacético. Simultáneamente se dosificaron 611,2 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) así como 275,3 g de éster etílico del ácido cloroacético en el plazo de 2 h a 30 – 35 °C. A continuación se dosificaron aún otros 19,3 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) y se agitaron durante 1 h a 33 °C. A continuación se dosificaron aún otros 19,3 g de solución de sulfuro de sodio (al 16 % en agua) y se agitaron posteriormente durante 2 h a 33 °C. La solución de reacción se mezcló con 130 ml de tolueno y se agitó fuertemente. A continuación se separó la fase inferior. Tras la separación por destilación de tolueno a vacío a aproximadamente 30 kPa se obtuvieron 277,2 g de un líquido transparente con un 90 % del éster dietílico del ácido tioglicólico y un 9 % de tolueno. Esto corresponde a un rendimiento de la teoría del 95 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar ésteres alquílicos del ácido tiodiglicólico de fórmula general (I)



5 en la que R representa un resto de alquilo C_1 a C_{10} ramificado o no ramificado, **caracterizado porque** un éster alquílico de ácido haloacético de fórmula general (II)



en la que X representa un átomo de cloro o de bromo y R tiene el significado tal como se indica para compuestos de fórmula (I), se hace reaccionar con una solución acuosa de sulfuro alcalino o hidrogenosulfuro alcalino en presencia de una solución acuosa de tampón de pH en el intervalo de pH entre 5 y 8.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el procedimiento se realiza en presencia de un catalizador de transferencia de fases.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** la solución de tampón acuosa contiene un tampón hidrogenofosfato dialcalino, uno dihidrogenofosfato alcalino, uno hidrogenocarbonato de sodio, uno acetato de amonio o uno cloruro de amonio.

15 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el intervalo de pH se encuentra entre 6 y 8.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** como solución acuosa de sulfuro alcalino se usa una solución acuosa de sulfuro de sodio con un contenido entre el 5 % y el 30 % en peso o una solución acuosa de hidrogenosulfuro de sodio con un contenido entre el 5 % y el 50 % en peso.

20 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el éster alquílico de ácido haloacético de fórmula (II) es un éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster butílico, éster pentílico, éster hexílico o éster ciclohexílico del ácido cloroacético o un éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster butílico, éster pentílico, éster hexílico o éster ciclohexílico del ácido bromoacético.

25 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** el éster alquílico de ácido haloacético de fórmula (II) y la solución de sulfuro alcalino o hidrogenosulfuro alcalino se dosifican uno con respecto al otro simultáneamente en una proporción molar de 1:1 a 3:1.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la temperatura de la solución de reacción se encuentra en el intervalo de 0 °C a 60 °C.

30 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado porque** como catalizador de transferencia de fases se usa cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tributilmetilamonio, cloruro de metiltrioctilamonio, cloruro de metiltridecilamonio, polietilenglicol 400 - 40.000, éteres corona, tris[2-(2-metoxietoxi)etil]aminas o una sal de trialquilfosfonio.

35 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** se separa de la solución de reacción acuosa los ésteres dialquílicos del ácido tiodiglicólico $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ mediante extracción con un disolvente orgánico no miscible con agua.