



269743

PATENTE
DE
INVENCION

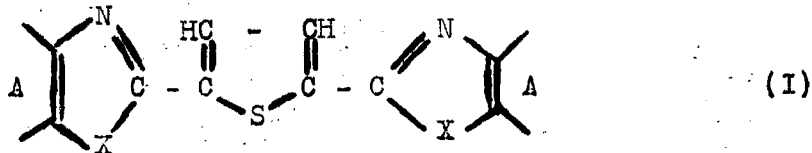
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE
BIS-AZOLIL-TIOFENO", a favor de la firma suiza CIBA SOCIE-
TE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de compuestos de bis-azolil-tiofeno de la fór-
mula general:

5.



en la que

A significa un radical fenileno, eventualmente
substituído con ulterioridad, y

10.

X representa un átomo de oxígeno o de azufre o el



grupo

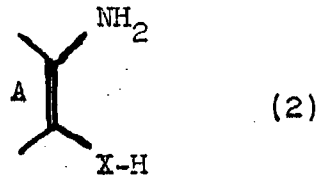
269743



5. en que R representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente orgánico,

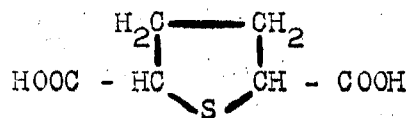
así como de sales del bis-imidazol-tiofeno, ($X = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$), procedimiento que se caracteriza por el hecho de que se hacen reaccionar aminobencenos de la fórmula general

10.



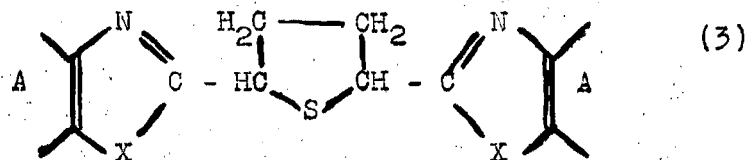
en la que A y X tienen el significado indicado antes, o sus sales, a temperaturas elevadas y de preferencia en presencia de catalizadores, con ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico de la fórmula

15.



20.

o con derivados funcionales de este ácido dicarboxílico, y luego los derivados de tetrahidrotiofeno así obtenidos de la fórmula general



25.

en la que A y X tienen el significado indicado antes, o sus sales, se tratan a temperatura elevada con medios deshidrogenantes.

203143



5. Los radicales de fenileno A de las fórmulas anteriores (1) y (3) pueden presentar además como substituyentes, por ejemplo, un átomo de halógeno, en particular un átomo de cloro, un grupo de alquilo o alcoxi de peso molecular bajo con 1 a 4 átomos de carbono, en particular un grupo metilo o metoxi, o un radical fenilo. Estos substituyentes se hallan de preferencia en posición 5 o 6 del radical benzoxazol, benzotiazol o bencimidazol.

10. En el caso de los derivados de imidazol que corresponden a las fórmulas generales (1) y (3), en que X representa el grupo



15. R representa un átomo de hidrógeno o un radical orgánico de cualquier clase; en particular se trata entonces de un radical alifático o aralifático y de preferencia de un radical alquilo, alqueno u oxialquilo de peso molecular bajo, como por ejemplo el radical metilo, etilo, isopropilo, alilo u oxietilo.

20. Las sales de los derivados de imidazol pueden derivarse de cualquier ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo del ácido sulfúrico, del ácido clorhídrico o del ácido fosfórico, y además también de ácidos arilsulfónicos, como por ejemplo el ácido p-toluensulfónico.

25. En calidad de materiales de partida de la fórmula (2) son aptas, en el caso de los compuestos de imidazol-tiofeno, las o-diaminas de la serie bencénica en las que un grupo amino es primario y otro grupo amino es a lo sumo secundario, por ejemplo el 1,2-diaminobenceno, el 1-amino-2-monometilamino-benceno, el 1-metil-3,4-diamino-benceno, el

30.

269743



- 1-metoxi-3,4-diaminobenceno, la isopropil-o-fenilendiamina o el 1-cloro-3,4-diamino-benceno. En el caso de los derivados de oxazol-tiofeno, entran en consideración como materiales de partida, verbigracia, el 1-oxi-2-aminobenceno y los 1-oxi-2-amino-metilbencenos como el 1-oxi-2-amino-4- o -5-metilbenceno; y asimismo el 1-amino-2-oxi-5-metoxi-benceno, el 1-amino-2-oxi-5-butilterciario-benceno y el 1-amino-2-oxi-5-clorobenceno; y en el caso de los derivados de tiazol-tiofeno, verbigracia el 1-amino-2-mercaptobenceno.
- 5.
10. Como otros materiales de partida para el procedimiento que aquí se expone se emplean el ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico o derivados funcionales de este ácido dicarboxílico, por ejemplo ésteres o dihaluros de ácido. Para la reacción puede recurrirse tanto a las formas estereoisómeras individuales como a las mezclas de diversas formas estereoisómeras del ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico o de los derivados funcionales. Entre los ésteres de este ácido dicarboxílico cabe considerar en particular los compuestos con alcoholes alifáticos de peso molecular bajo, por ejemplo el éster dimetílico o el éster dietílico.
- 15.
20. Es ventajoso emplear ambos tipos de materiales de partida, a saber, los aminobencenos de la fórmula (2) antes indicada y el ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico o los derivados funcionales de este ácido dicarboxílico, en proporción cuantitativa teóricamente correcta, por lo menos de modo aproximado, para la reacción entre sí; es decir que por 1 mol de ácido dicarboxílico se emplean 2 moles de un aminobenceno de la fórmula (2) o una cantidad que difiera poco de ésta. La reacción entre ambos componentes se efectúa por calentamiento a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperatura de 90 a 260°
- 25.
- 30.



- aproximadamente, si conviene en un gas inerte, por ejemplo en una corriente de nitrógeno. La reacción se desarrolla de preferencia en presencia de un catalizador. Catalizadores apropiados son, por ejemplo, el ácido bórico, los ácidos sulfónicos de la serie bencénica, como el ácido p-toluensulfónico, y además los ácidos polifosfóricos, incluido el ácido pirofosfórico, así como el cloruro de zinc. La reacción se conduce ventajosamente de modo que se originen de inmediato compuestos de la fórmula (3), o sea que la acilación de los compuestos o-amino y el cierre del anillo para formar el anillo azólico correspondiente se efectúen en una sola operación.

- Si se opera con ácido bórico como catalizador, es ventajoso emplearlo en una cantidad de 0,5 a 5% aproximadamente, con relación al peso total de la masa reaccional. Cuando se emplea ácido bórico o, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, se utiliza con ventaja un disolvente inerte de punto de ebullición elevado, por ejemplo productos de sustitución del benceno, como el monoclorobenceno, el o-diclorobenceno o el triclorobenceno, o bien hidrocarburos de punto de ebullición elevado de la serie bencénica, como el tolueno, los xilenos o el p-cimol. Convenientemente se trabaja a temperatura de ebullición en uno de los disolventes mencionados, se separa del disolvente destilado el agua de la reacción, con ayuda de un separador de agua, y se aporta otra vez el disolvente deshidratado a la mezcla reaccional. A los derivados de tetrahidrotiofeno de la fórmula general (3) se puede llegar también por simple fusión conjunta de ambos materiales de partida en una fusión de cloruro de zinc o en presencia de ácido bórico.

- La reacción de los o-diaminobencenos con el ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico o el derivado funcional de este ácido dicarboxílico para formar compuestos imidazolte-tetrahidrotiofénicos de la fórmula general (3) puede también

269743

10 AGO.



efectuarse ventajosamente por calentamiento de ambos materiales de partida en ácidos minerales acuosos, como el ácido clorhídrico o el ácido fosfórico, y en particular en ácido sulfúrico acuoso, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperatura de 90 a 110°C aproximadamente.

5.

Una vez efectuada la reacción, los derivados de tetrahidrotiofeno de la fórmula general (3) pueden aislarse de la mezcla reaccional de manera ya de sí conocida.

10.

Los derivados de tetrahidrotiofeno de la fórmula (3) así obtenibles, que constituyen compuestos nuevos, se tratan entonces, según el invento, a temperaturas elevadas con medios deshidrogenantes, con lo que se obtienen compuestos bis-azolil-tiofénicos de la fórmula (1).

15.

En calidad de medios deshidrogenantes entran en consideración para el procedimiento que aquí se expone, por ejemplo, los agentes de oxidación suave; ejemplos de ellos son los compuestos del mercurio bivalente, como el acetato de mercurio o el óxido de mercurio; el permanganato potásico o el bióxido de manganeso, el óxido cúprico o el sulfato cúprico, el superóxido de hidrógeno, el bióxido de selenio, el óxido de platino y además sales férricas como el sulfato férrico o el cloruro férrico, y compuestos orgánicos de acción oxidante, como los compuestos nitro, por ejemplo el nitrobenceno y mezclas a base, por ejemplo, de nitrobenceno y quinolina.

20.

25.

También puede emplearse para la deshidrogenación aire junto con, por ejemplo, quinolina.

30.

Otro grupo de agentes deshidrogenantes está constituido por los elementos selenio y azufre. También pueden utilizarse como agentes deshidrogenantes los catalizadores de deshidrogenación, por ejemplo níquel finamente distribuido, cobre



26

platino o paladio, ya sean solos o aplicados a portadores. Por último entran también en consideración como agentes deshidrogenantes el bromo, el cloro, el pentacloruro fosfórico, el cloruro de sulfurilo, el cloruro de tionilo y los cloruros sulfúricos, que se emplean junto con disolventes orgánicos, como el nitrobenzono, el triclorobenceno o el ácido acético glacial.

5.

10.

15.

20.

El tratamiento con los agentes deshidrogenantes se efectúa a temperatura elevada, por ejemplo de 80 a 250°C, de preferencia en presencia de disolventes, por ejemplo con adición de ácido acético glacial, ácidos minerales diluidos o agua. Así, por ejemplo, puede hacerse actuar el acetato de mercurio o el cloruro férrico, solubles en ácido acético glacial, sobre la solución de los compuestos bis-benzoxazolil-tetrahidrotiofénicos de la fórmula (3) en ácido acético glacial, o bien disolver, por ejemplo, compuestos bis-benzimidacil-tetrahidrotiofénicos de la fórmula (3), o sus sales, en mezclas a base de quinolina y nitrobenzono y calentarlos durante algún tiempo a temperatura elevada, por ejemplo a unos 200°C, o bien disolver en quinolina los compuestos tetrahidrotiofénicos, o sus sales, y dirigirles una corriente de aire a 175°C en el refrigerador de reflujo.

25.

30.

Los derivados tiofénicos de la fórmula (1) que pueden obtenerse por este procedimiento poseen en estado disuelto o de fina distribución una fluorescencia más o menos manifiesta. Se pueden emplear para la aclaración óptica de material orgánico, en particular de material fibroso, o como productos intermedios para la preparación de colorantes.

En los ejemplos que siguen, las partes significan, en

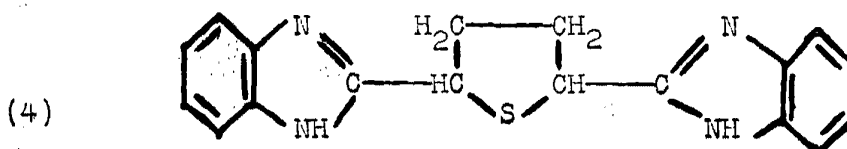


263743

tanto que no se indique otra cosa, partes en peso, y las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

5. 35,2 partes de una mezcla de ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico cis y trans y 43,2 partes de 1,2-diaminobenceno se mezclan a temperatura ambiente (unos 20° con una solución de 72 partes de ácido sulfúrico concentrado en 48 partes de agua y se agitan durante 20 horas a 100° en una atmósfera de nitrógeno. Al enfriarse, la solución de color pardo oscuro se solidifica formando una pasta de color pardo grisáceo, que entonces se agita con 400 partes de agua y a continuación se pasa por el filtro de succión. Después de lavar con agua hasta neutralidad (rojo congo como indicador) y de secar en vacío de chorro de agua, a 90°, hasta peso constante, se obtienen unas 68,9 partes del compuesto de la fórmula
- 10.
- 15.



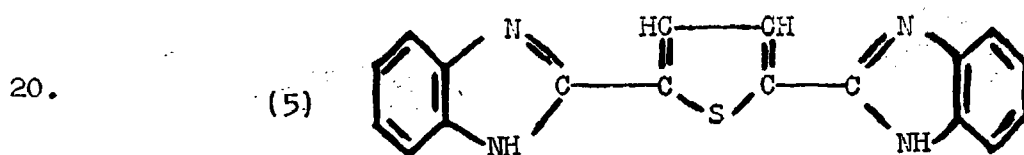
20. en forma de polvo cristalino, de color gris claro, que se descompone lentamente por encima de los 150°. Por recristalización de ácido sulfúrico caliente al 5%, decolorando con carbón activo, se obtienen cristales incoloros, higroscópicos, que se descomponen lentamente por encima de 193° y presentan
25. los siguientes datos analíticos: $C_{18}H_{18}O_4N_4S_2$
- | | | | | | | | | |
|------------|---|-------|---|------|---|-------|---|--------|
| Calculado: | C | 51,66 | H | 4,34 | N | 13,39 | S | 15,32 |
| Hallado: | C | 51,27 | H | 4,58 | N | 13,08 | S | 14,98. |

8,36 partes de sulfato de 2,5-di-[bencimidazol-(2')]-7-tetrahidrotiofeno de la fórmula (4) se disuelven en 24 volúmenes



259743¹⁰

- de quinolina y 8 volúmenes de nitrobenzeno y se calientan a 200°, durante 3 horas, en el refrigerador de reflujo. Después del enfriamiento, se trata con 40 volúmenes de solución 5-n de hidróxido sódico y luego la solución eximida, por destilación con vapor de agua, de nitrobenzeno, quinolina y anilina formada se trata con carbón activo y por último se ajusta con ácido acético a un pH de 7 aproximadamente. Después de filtrar por succión, lavar con agua y secar en vacío a 90°, se obtienen aproximadamente 2,8 partes de un polvo de color amarillo pardusco. Este polvo se disuelve en alcohol etílico absoluto y se exime de los productos secundarios coloreados mediante filtración por una columna de 70 partes de óxido de aluminio con grado I de actividad cromatográfica (según Brockmann). Después de concentrar, se obtienen unas 2,1 partes de un polvo amarillo claro que fluoresce a la luz ultravioleta con un color azul claro intenso. Después de recristalización de alcohol etílico caliente, se obtiene el compuesto de la fórmula



en forma de bellos cristales de color amarillo claro, que se descomponen por encima de 350°.

Análisis: $C_{18}H_{12}N_4S$

25. Calculado	C 68,33	H 3,82	N 17,71
Hallado;	C 68,40	H 4,13	N 17,59

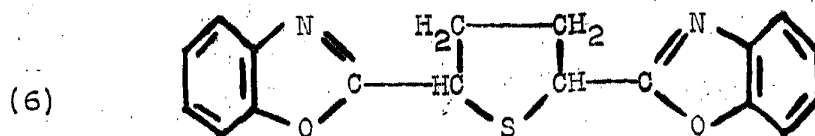
E J E M P L O 2.

8,36 partes de sulfato de 2,5-di-[bencimidacil-(2')]7-

269743



parduscos. Por ulterior concentración de la lejía madre, el rendimiento en compuesto de la fórmula



aumenta hasta 2,27 partes.

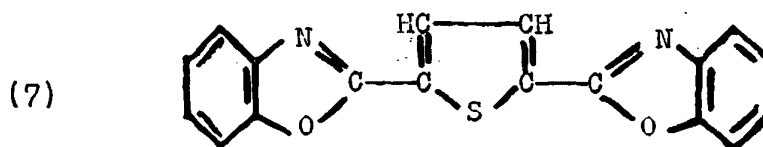
La sublimación en alto vacío a 200° da cristales incoloros de punto de fusión 131-135°. La mezcla de 2,5-di-benzoxazolil-(2')-tetrahidrotiofeno cis y trans da los valores analíticos siguientes:

Análisis: C₁₈ H₁₄ O₂ N₂ S. ¹/₄ H₂O

Calculado: C 66,24 H 4,28 N 8,59

Hallado: C 66,32 H 4,42 N 8,64

10 partes de 2,5-di-benzoxazolil-(2')-tetrahidrotiofeno de la fórmula (6) y 20 partes de acetato de mercurio secundario se disuelven en 150 partes de ácido acético glacial y la solución se hierve durante 3 horas en el refrigerador de reflujo. A continuación se enfría la mezcla, se la exime por filtración del mercurio metálico y de unos pocos cristales amarillentos y se trata el filtrado con agua hasta enturbiamiento permanente. El enturbiamiento se vuelve a disolver por calentamiento. Después de varias horas de reposo, se obtienen unos 3 partes del compuesto de la fórmula



en forma de cristales cúbicos de color pardo claro y punto de fusión de 185 a 203°. Estos cristales pueden recrystalizarse de la dimetilformamida, pero se purifican mucho más fácilmente.

269743



te por sublimación en alto vacío a 200°. Se obtienen así, prácticamente sin pérdida, cristales de color amarillo claro y punto de fusión 214 a 217, que no presentan ninguna depresión del punto de fusión con un preparado obtenido por reacción de ácido tiofen-2,5-dicarboxílico con 1-amino-2-hidroxibenceno.

5.

Análisis: $C_{18}H_{10}O_2N_2S$

Calculado: C 67,91 H 3,17 N 8,80

Hallado: C 67,96 H 3,11 N 8,92

10.

E J E M P L O 4.

7 partes de ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico, 8,7 partes de 1-amino-2-hidroxibenceno y 0,2 partes de ácido bórico se calientan a 140° y la masa fundida se hace ascender en el curso de 4 horas a la temperatura de 200°, con agitación y en una atmósfera de nitrógeno. El 1-amino-2-hidroxibenceno que se sublima en las paredes del recipiente

15.

se devuelve de cuando en cuando a la mezcla reaccional. Después del enfriamiento, se distribuye la masa fundida entre ácido clorhídrico al 5% y acetato de etilo, se lava la capa orgánica, primeramente con agua y luego con solución saturada

20.

de bicarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y por último se concentra. Se obtienen unas 4,5 partes de cristales parduscos con punto de fusión de 105 a 127°. Por sublimación en

25.

alto vacío a 200° se obtiene el compuesto de la fórmula (6) descrito en el ejemplo 3, en forma de cristales incoloros con punto de fusión de 131 a 135°.

Se prosigue la elaboración como en el ejemplo 3 y se obtiene así también el 2,5-di-(benzoxazolil-(2'))-tiofeno de la fórmula (7).

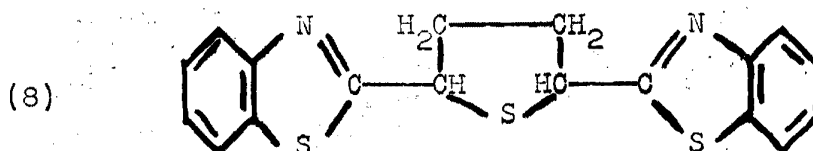
30.



269743

EJEMPLO 5.

5. 17,6 partes de ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico, 25,0 partes de 1-amino-2-mercaptobenceno y 100 partes de ácido pirofosfórico se calientan en atmósfera de nitrógeno y en el curso de 2 horas a temperatura de 120 a 180° y luego se agitan durante 2 horas a temperatura de 180 a 190°. La masa fundida enfriada se distribuye entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con solución 1-n de hidróxido sódico y luego con agua, se la seca con sulfato sódico y se la concentra. Se obtienen unas 28 partes del compuesto de la fórmula,
- 10.



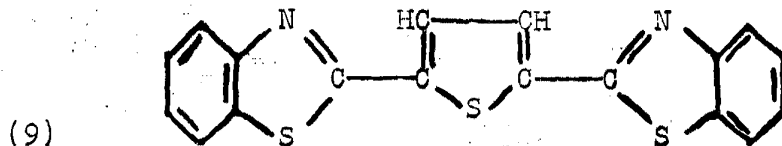
15. en forma de polvo de color amarillo pardusco, con punto de fusión de 139 a 145°. Una muestra recristalizada por 3 veces de la dimetilformamida caliente (cristales amarillos) funde a temperatura de 144 a 149° y presenta los datos analíticos siguientes: C₁₃ H₁₄ N₂ S₃
20. Calculado: C 60,98 H 3,98 N 7,90
Hallado: C 60,88 H 3,81 N 7,99

25. 3,54 partes del compuesto de la fórmula (8), 10 partes de cloruro férrico anhidro y 100 volúmenes de ácido acético glacial se agitan durante 5 horas a temperatura de reflujo. Se distribuye la mezcla reaccional entre agua y cloroformo, se separa la capa clorofórmica, se seca con sulfato sódico y se concentra. El polvo obtenido, de color pardo oscuro, se recristaliza de la cantidad mínima posible de dimetilformamida hirviente. Se obtienen aproximadamente 2,2 par-



269743 10

tes del compuesto de la fórmula



en forma de cristales brillantes, de color amarillo pardusco y punto de fusión 232-233°, que con un preparado hecho a base de ácido tiofen-2,5-dicarboxílico y 1-amino-2-mercaptobenceno no dan ninguna depresión del punto de fusión mixto.

EJEMPLO 6.

8,36 partes de sulfato de 2,5-di-[bencimidacil-(2')]7-tetrahidro-tiofen de la fórmula (4), cuya preparación se ha descrito en el ejemplo 1, y 1,28 partes de flor de azufre se disuelven en 24 volúmenes de quinolina y se calientan a 200°, en atmósfera de nitrógeno y durante 5 horas, en el refrigerador de reflujo. Después de enfriar a unos 100°, se añaden 40 volúmenes de solución 5-n de hidróxido sódico y se separa la quinolina por destilación con vapor de agua. La solución alcalina se trata por dos veces con carbón activo, se ajusta con ácido acético a un pH de 7 aproximadamente, se aspira el producto precipitado, se le lava y se le seca. Se obtienen alrededor de 2,08 partes de un producto pardo que, después de purificación en solución alcohólica sobre una cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio de la actividad cromatográfica I, proporciona 1,6 partes de un producto de color pardo amarillento que coincide en todas las propiedades con los productos finales de los ejemplos 1 y 2.

EJEMPLO 7.

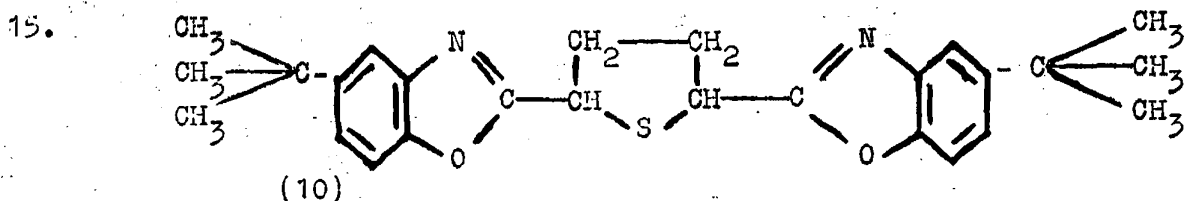
88 partes de ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico,

208743

10 AGO. 1961



165 partes de 1-hidroxi-2-amino-4-butilterciario-benceno y 2,5 partes de ácido bórico se mezclan muy bien, se calientan a temperatura de 140 a 200°, en el curso de 2 horas, en atmósfera de nitrógeno y se agitan durante 2 horas a 200°. De la masa fundida se separan por destilación unas 32 partes de agua. Después del enfriamiento, se distribuye la masa fundida entre acetato de etilo y ácido clorhídrico al 5%, se lava con agua la fase orgánica, luego se la lava con solución al 10% de carbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión normal hasta consistencia siruposa. Los cristales que se originan lentamente se separan del aceite viscoso por filtración y se recristalizan de una cantidad 4 veces mayor de etanol hirviente. Se obtienen unas 60 partes del compuesto de la fórmula



20. en forma de cristales prácticamente incoloros, con punto de fusión de 139 a 140°.

De la lejía alcohólica pueden obtenerse, por ulterior concentración, unas 5 partes del mismo producto, con punto de fusión de 127 a 132°. Una muestra recristalizada por 3 veces funde a 142-143° y muestra los datos analíticos siguientes:

25.

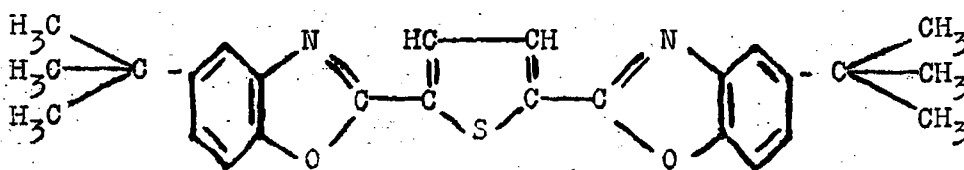
	$C_{26} H_{30} O_2 N_2 S$		
Calculado:	C 71,85	H 6,96	N 6,45
Hallado:	C 71,81	H 6,85	N 6,36

30. 4,35 partes del compuesto de la fórmula (10) se disuelven en 20 volúmenes de triclorobenceno y se tratan a 50-60°, removiendo y en el curso de 30 minutos, con 2,70 par-

269743



tes de cloruro de sulfurilo. Después de rápido calentamiento hasta 150°, se agita durante 30 minutos a temperatura de 150 a 160°, se enfría y se añaden lentamente 150 volúmenes de metanol. El precipitado cristalino, de color pardusco, se recristaliza de 5 volúmenes de dimetilformamida caliente. Se obtienen así 2,05 partes del compuesto de la fórmula



10.

(11)

en forma de cristales de color amarillo claro, que funden a 192-193°.

E J E M P L O 8.

15.

21,73 partes del compuesto de la fórmula (10), cuya preparación se ha descrito en el ejemplo 7, se tratan, en 75 volúmenes de triclorobenceno, a temperatura de 150 a 160° y en el curso de unos 45 minutos, con 16,0 partes de bromo. Después de otros 10 minutos de agitación a 160°, cese el desprendimiento de ácido bromhídrico. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se aspira el precipitado cristalino, se le lava con un poco de triclorobenceno y luego con metanol y se le seca. Se obtienen unas 11 partes de un polvo de color beige con punto de fusión de 180 a 186°. Después de recristalización por 2 veces de dimetilformamida caliente, se obtienen unas 6,35 partes del compuesto de la fórmula (11), en forma de agujas de color amarillo pardusco, con punto de fusión de 198 a 199°, que con el producto final del ejemplo 7 no experimentan depresión del punto de fusión mixto.

20.

25.

E J E M P L O 9.

30.

4,35 partes del compuesto de la fórmula (10) cuya pre-

269743

10



- paración se ha descrito en el ejemplo 7, 10 partes de cloruro férrico anhidro y 100 volúmenes de ácido acético glacial se hierven en el refrigerador de reflujo durante 5 horas. Después de añadir 200 partes de agua, se aspira el precipitado de color pardo grisáceo, se le lava, se le seca y se le recrystaliza de dimetilformamida caliente. Se obtienen así unas 2,95 partes de un polvo cristalino de color amarillo pardusco, con punto de fusión de 197,5 a 200°, que con el compuesto de la fórmula (11), descrito en los ejemplos 7 y 8, no experimenta ninguna depresión del punto de fusión mixto.

EJEMPLO 10.

15. 1 parte del compuesto de la fórmula (10), cuya preparación se ha descrito en el ejemplo 7, se mezcla finamente con 1 parte de carbón al paladio al 5% y se calienta rápidamente a 290°, con lo que se desprende un poco de ácido sulfhídrico. Se recoge la mezcla reaccional en 10 volúmenes de clorobenceno caliente, se separa el catalizador por filtración y se trata el filtrado con 40 volúmenes de metanol.
20. Se obtienen unas 0,15 partes del compuesto de la fórmula (11), en forma de agujas de color amarillo claro y con punto de fusión de 198 a 199°.

EJEMPLO 11.

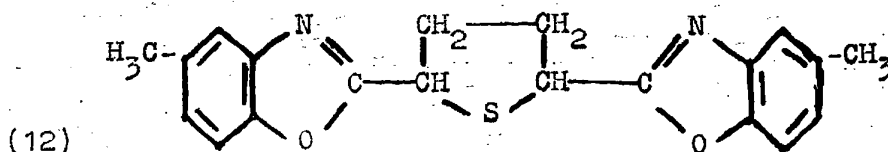
25. 43,5 partes del compuesto de la fórmula (10), cuya preparación se ha descrito en el ejemplo 7, se tratan en 150 volúmenes de triclorobenceno, en el curso de 60 minutos y a temperatura de 150 a 160°, con 14 partes de cloro. Se prosigue agitando durante 15 minutos a 160°, con lo que cesa prácticamente el desprendimiento de ácido clorhídrico.
30. Después de concentrar en vacío la mezcla reaccional hasta la mi-



5. tad, se obtienen unas 20,8 partes de cristales de color amarillo pardusco, con punto de fusión de 172 a 180°. La recristalización de dimetilformamida proporciona 14,92 partes de cristales de color amarillo claro, con punto de fusión de 177 a 185°, que en óxido de aluminio del grado I de actividad cromatográfica, con empleo de tetracloruro de carbono y benceno como medio de elución, se pueden separar en 5,8 partes de un preparado amarillo, con contenido de cloro y de punto de fusión 160 a 162°, y 7,05 partes del compuesto de la fórmula (11), de punto de fusión 190 a 200°.

E J E M P L O 12.

15. 35,2 partes de ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico, 56,0 partes de 1-hidróxi-2-amino-4-metilbenceno y 1 parte de ácido bórico se mezclan muy bien, se calientan de 120 a 200° en una atmósfera de nitrógeno en el curso de unas 2 horas, cuidadosamente y evitando la espumación intensa, y luego se agitan durante 2 horas hasta 200°. Después se destilan de la masa fundida unas 12 partes de agua. Tras el enfriamiento, se distribuye la masa entre acetato de etilo y ácido clorhídrico al 5%, se lava la capa orgánica con agua y luego con solución al 10% de carbonato sódico, se la seca con sulfato sódico y se la concentra. El residuo sólido, de color pardo oscuro, se trata en solución alcohólica con carbón activo y luego se recristaliza de un poco de dimetilformamida hirviente. Se obtienen 14,3 partes del compuesto de la fórmula



203140



en forma de cristales parduscos, de punto de fusión 185 a 160°. Después de recristalización por 4 veces de dimetilformamida, el producto funde a 177-178° y presenta los datos analíticos siguientes:

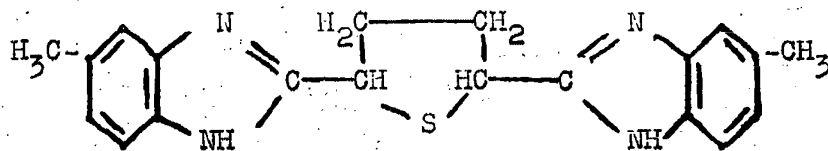
5.

$$C_{20}H_{18}O_2N_2S$$

Calculado:	C	68,55	H	5,18	N	7,99
Hallado:	C	67,62	H	5,23	N	7,81

E J E M P L O 13.

10. 7,1 partes de ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico, 9,8 partes de 1,2-diamino-4-metilbenceno y 24 partes de ácido sulfúrico al 60, se agitan a 100°, durante 20 horas, en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, filtrar por aspiración, lavar y secar, se obtienen unas 13,5 partes de un polvo gris. El sulfato se transforma en la base libre mediante exceso de hidróxido amónico, se convierte por medio 15. ácido clorhídrico concentrado en el clorhidrato de la fórmula



20. (13) . 2 HCl

y se recristaliza para el análisis, por tres veces, de ácido clorhídrico caliente al 1%. Los cristales incoloros, fuertemente hidrosfópicos y que se descomponen por encima de 250°, dan los siguientes datos analíticos:

25.

$$C_{20}H_{22}N_4S \cdot Cl_2 \cdot 1H_2O$$

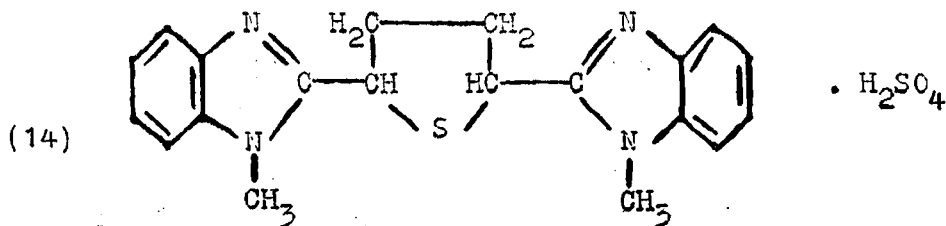
Calculado:	C	54,70	H	5,50	N	12,75
Hallado:	C	55,08	H	5,47	N	13,18



E J E M P L O 14.

5. Se agitan a 100°, durante 20 horas y en atmósfera de nitrógeno, 5,5 partes de ácido tetrahidrotiofen, 2,5-dicarboxílico, 11,5 partes de 1-amino-2-metilaminobenceno y 18 partes de ácido sulfúrico al 60%. Después de enfriar, filtrar por succión, lavar y secar, se obtienen unas 11,1 partes de una masa amorfa y verdusca. Después de recristalización por 4 veces de una cantidad 8 veces mayor de ácido sulfúrico caliente al 10%, lavado a fondo con agua y secado en alto vacío sobre pentóxido fosfórico a 105°, se obtiene el sulfato de la fórmula

10.



15. en forma de cristales incoloros con punto de fusión de 246 a 248°, que, como se desprende de los resultados analíticos, contienen en combinación 1/2 de agua y 1/2 mol de ácido sulfúrico: C₂₀ H₂₂ S₂ O₄ . 1/2 H₂O . 1/2 H₂SO₄

20.

Calculado:	C	47,61	H	4,59	N	11,10
Hallado:	C	47,33	H	4,79	N	11,12



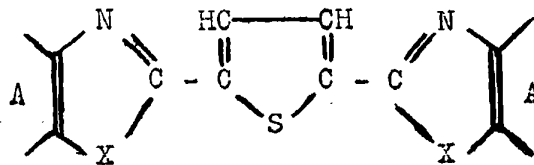
050743

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas núms. 9120/60 del 11 de Agosto de 1960, 9121/60 del 11 de Agosto de 1961 y 7686/61 del 30 de Junio de 1961, existiendo en ellas unidad de invención:

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de bis-azolil-tiofeno de la fórmula general

10.

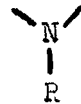


en la que

A representa un radical de fenileno, eventualmente substituído con ulterioridad, y

X representa un átomo de oxígeno o de azufre o bien el grupo

15.

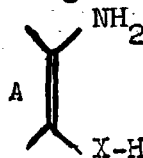


donde

R significa un átomo de hidrógeno o un substituyente orgánico,

20.

caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar aminobencenos de la fórmula general

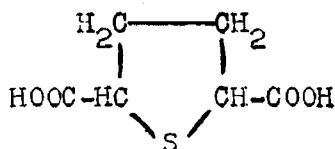


2087430



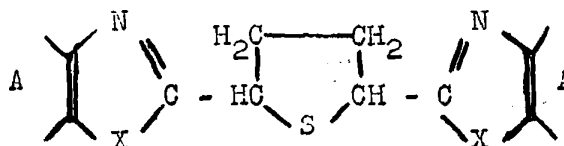
en la que A y X tienen el significado indicado antes, o bien sus sales, a temperaturas elevadas y de preferencia en presencia de catalizadores, con ácido tetrahidrotiofen-2,5-dicarboxílico de la fórmula

5.



o con derivados funcionales de este ácido dicarboxílico; y a continuación los derivados de tetrahidrotiofeno así obtenidos, de la fórmula general

10.



en la que A y X tienen el significado indicado antes, o bien sus sales, se tratan a temperatura elevada con medios deshidrogenantes.

15.

2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se emplean como materiales de partida o-diaminas de la serie bencénica en las que un grupo amino es primario y el otro grupo amino es primario o secundario, o bien sus sales.

20.

3. Procedimiento en conformidad con lo definido en una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa a temperaturas de 90 a 260° aproximadamente.

25.

4. Procedimiento en conformidad con lo definido en una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el

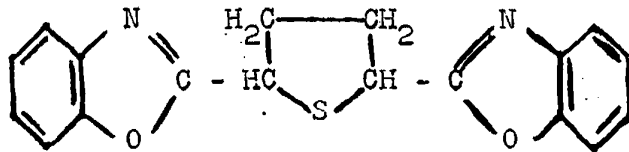
269743



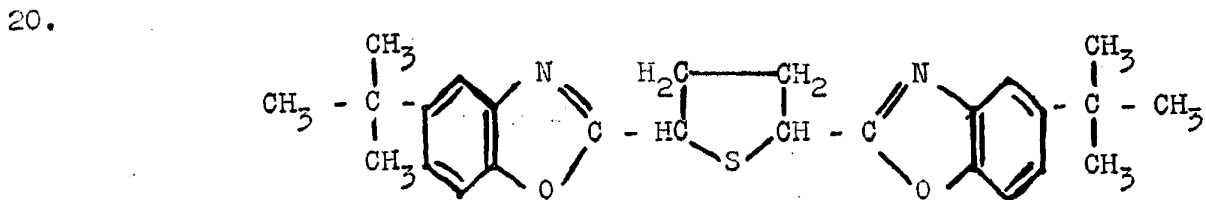
en la que Y representa hidrógeno o un grupo alquilo con 4 átomos de carbono e lo sumo.

5. 11. Procedimiento en conformidad con lo definido en una de las reivindicaciones 1,9 y 10, caracterizado por el hecho de que se emplea como agente deshidrogenante acetato de mercurio, bromo o cloruro férrico.

10. 12. Procedimiento en conformidad con lo definido en una de las reivindicaciones 1,9, 10 y 11, caracterizado por el hecho de que se trate a temperatura de 120 a 140° aproximadamente, con acetato secundario de mercurio en ácido acético glaciel, el compuesto de tetrahidrotiofeno de la fórmula



15. 13. Procedimiento en conformidad con lo definido en una de las reivindicaciones 1,9,10 y 11, caracterizado por el hecho de que se trata a temperatura de 150 a 160° aproximadamente, con bromo en triclorobenceno, el compuesto de tetrahidrotiofeno de la fórmula

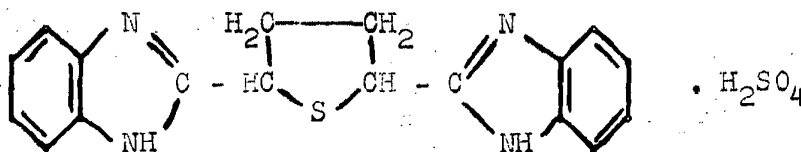


25. 14. Procedimiento en conformidad con lo definido en una de las reivindicaciones 1 y 9, caracterizado por el hecho de que se emplean como agentes deshidrogenante mezclas a base de quinolina y nitrobencono o quinolina junto con aire.

269743



15. Procedimiento en conformidad con lo definido en una de las reivindicaciones 1,9 y 14, caracterizado por el hecho de que se trata a temperatura de 175 a 200° aproximadamente, con el agente deshidrogenante, el compuesto de tetrahidrotiofeno de la fórmula



10. 16. Procedimiento para la preparación de compuestos de bis-azolil-tiofeno.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 25 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de Agosto de 1961.

15. CIBA SOCIETE ANONYME.

p. s.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

tr:sb
R/rm.