

405653

26 AGO



Int. Cl.: C07D

P.- 51.553

Hoe 71/F 213

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS MEISTER
LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana.

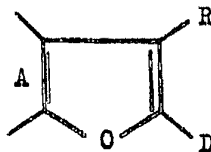
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE FURANO"
(Clase Internacional C07d)

405653



Ya es sabido preparar 2-(para-nitrofenil)-
 -benzofurano condensando intramolecularmente orto-(4-nitro-
 benciloxi)-benzaldehido en metanol en presencia de carbonato
 de potasio (K. B. L. Mathur y H. S. Mehra, J. Chem. Soc.
 5 (Londres) 1960, 1954 - 1955. Sin embargo, esta reacción no
 es susceptible de ser generalizada. Así, por ejemplo, no pue-
 de ser llevada a cabo con orto- benciloxibenzaldehidos que en
 el radical bencilo no posean ningún grupo nitro, y por consi-
 guiente no puedan formar ninguna sal de ácido nítrico capaz
 10 de reaccionar.

Se ha encontrado ahora, de modo sorprenden-
 te, que se pueden preparar compuestos de la fórmula (1)



(1)

15

en la cual A significa un sistema de anillo mononuclear o
 polinuclear aromático que está condensado con el núcleo de
 furano del modo indicado con dos átomos de carbono contiguos,
 R significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior
 20 eventualmente sustituido o un grupo fenilo eventualmente sus

16.7.72
FC

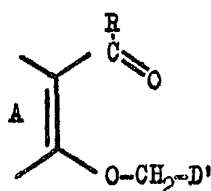
405653

26



tituido, y D significa un radical orgánico que se encuentra en conjugación con el radical de furano, si se separa agua con agentes de condensación fuertemente básicos a partir de un compuesto de la fórmula (2)

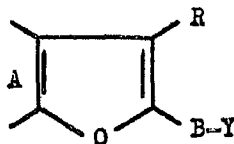
5



(2)

10 en la cual A y R tienen los significados precedentemente indicados y D' representa un radical orgánico, que después de haber tenido lugar el cierre de anillo se encuentra en conjugación con los dobles enlaces del núcleo de furano.

15 Formas de realización preferidas del procedimiento consisten en la preparación de compuestos de la fórmula (1')



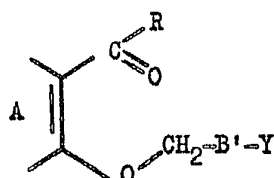
(1')

405653



condensando intramolecularmente, bajo la acción de agentes de condensación fuertemente alcalinos, compuestos de la fórmula general (2')

5



(2')

en disolventes orgánicos fuertemente polares. En el caso de compuestos especialmente estables frente a la temperatura y a los álcalis, se puede utilizar también una masa fundida de álcali apropiada.

En las fórmulas generales (1') y (2') A y R tienen los significados precedentemente indicados. Los restantes símbolos tienen los siguientes significados:

B una cadena enteramente conjugada de átomos de carbono, que es total o parcialmente componente de sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos, en la cual uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por heteroátomos, especialmente nitrógeno, y en la cual los dobles enlaces están dispuestos de tal manera que la molécula está totalmente conjugada en toda su extensión.

B' una cadena enteramente conjugada de átomos de carbono, que es total o parcialmente componente

405653

26



de sistemas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos, en la cual uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por heteroátomos, especialmente nitrógeno, y en la cual los dobles enlaces están dispuestos de tal manera que después del
5 cierre de anillo resulta una molécula totalmente conjugada en toda su extensión.

Y hidrógeno y grupos arilo, grupos carboxi o sulfo eventualmente modificados funcionalmente, grupos acilo, sulfonilo o nitro, que se encuentran junto a los sis-
10 temas de anillo carbocíclicos o heterocíclicos de B o B'.

Los sustituyentes Y unidos a B y B' pueden estar ligados independientemente entre sí, una o varias ve-
ces, con B o B'. Con B', y convenientemente con B, pueden estar unidos también grupos alcohol o alcoxi, pero sólo cuando
15 al mismo tiempo en B' se encuentran grupos atractores de electrones, cuya influencia atractora de electrones con relación al grupo CH_2 (véase fórmula 2') compensa con exceso el efecto donador de electrones de los citados grupos.

Como sustituyentes que pueden estar uni-
20 dos a los radicales A y R, entran en consideración grupos alcohol, alqueno, alquino, alcoholeno, arilo, aralcohol, aralqueno, aralquino, alcoxi, grupos carboxi o sulfo eventualmente modificados funcionalmente, grupos acilo y sulfonilo, así como átomos de halógeno. Como sustituyentes de los que
25 acaban de ser citados son especialmente ventajosos aquellos que

405653

26



MAY 10 1972

contienen radicales alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono y como radical arilo un radical fenilo; grupos carboxi o sulfo modificados funcionalmente son especialmente amidas, monoalcohilamidas y dialcohilamidas con 1 a 4 átomos de carbono y grupos éster de alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono. Entre los halógenos se prefieren especialmente el bromo y el cloro. Estos sustituyentes no deben poseer ningún átomo de hidrógeno que sea reemplazable por átomos de metal con mayor facilidad o con facilidad similar que los átomos de hidrógeno del grupo CH_2 en las fórmulas (2), (2') ó (4).

Como un grupo carboxi modificado funcionalmente se han de entender en primer lugar las sales de éste con cationes incoloros, preferiéndose iones de metal alcalino o de amonio, además el grupo ciano, (grupo nitrilo), el grupo éster de ácido carboxílico o el grupo amida de ácido carboxílico. Como grupos de éster de ácido carboxílico se han de entender especialmente los que tienen la fórmula general COOR^1 , en la cual R^1 representa un radical fenilo o un grupo alcohilo inferior eventualmente ramificado, pudiendo contener estos radicales otros sustituyentes, tales como un grupo dialcohilamino, trialcohilamonio o un grupo alcoxi, preferiblemente de bajo peso molecular. Como un grupo de amida de ácido carboxílico se ha de entender especialmente uno que tenga la fórmula CONR^2R^3 , en la cual los radicales R^2 y R^3 significan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior-

405653



res, eventualmente sustituidos, que también, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, pueden formar un anillo hidroaromático.

Como un grupo sulfo modificado funcionalmente - por analogía a las precedentes explicaciones - se han de entender las sales de cationes incoloros, preferiblemente iones de metal alcalino o de amonio, y además aquellos derivados en los cuales el grupo SO_2 está unido a un heteroátomo, tal como en el grupo de éster de ácido sulfónico y en el grupo de amida de ácido sulfónico. Como grupo de éster de ácido sulfónico se ha de entender especialmente uno que tenga la fórmula SO_2OR^1 , en la cual R^1 tiene los significados arriba indicados, y como grupo de amida de ácido sulfónico se ha de entender uno que tenga la fórmula $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$, en la cual R^2 y R^3 tienen los significados precedentemente indicados.

Como un grupo acilo se ha de entender especialmente uno que tenga la fórmula COR^4 , en la cual R^4 representa un radical alcohilo eventualmente sustituido, preferiblemente inferior, o un radical fenilo eventualmente sustituido.

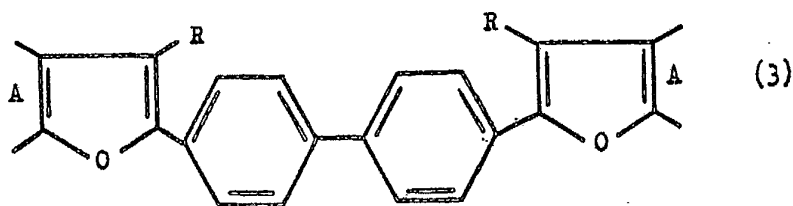
Como radical sulfonilo se ha de entender especialmente uno que tenga la fórmula SO_2R^5 , en la cual R^5 representa un grupo alcohilo inferior o un grupo fenilo, eventualmente sustituidos, que como sustituyentes puede contener

405653

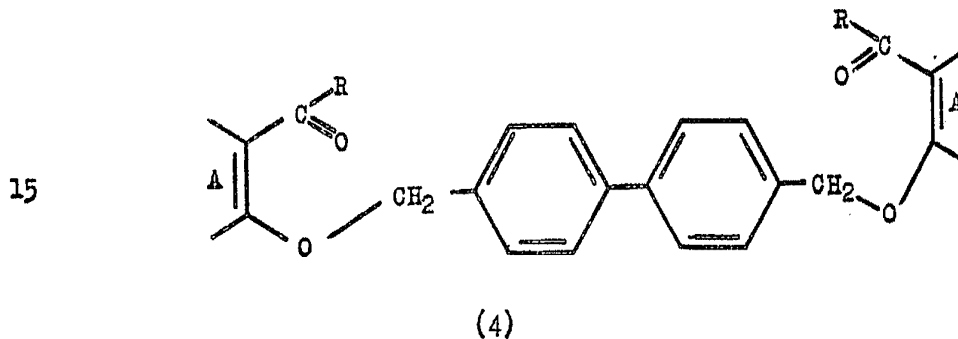


preferiblemente un grupo dialcoholamino, trialcoholamónico,
acilamino inferior o sulfo.

Una variante especial del procedimiento
consiste en que también se pueden preparar compuestos de la
5 fórmula general (3)



mediante separación de agua a partir de compuestos de la fór-
10 mula general (4)



16.7.72
FC

405653

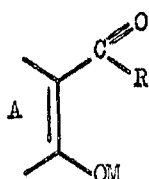
26



Para los radicales R y A sirven también en el presente caso las definiciones arriba indicadas.

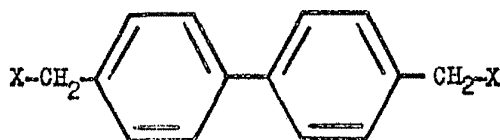
La preparación de compuestos de las fórmulas generales (2), (2') y (4) se efectúa por reacción de compuestos 5 de la fórmula general (5)

10



(5)

en la que M significa un catión de metal alcalino o alcalino-térreo y A y R poseen los significados indicados en el caso de la fórmula general (1), con compuestos de las fórmulas generales (6), (6') y (7)



(7)

en las cuales X significa el anión de un ácido inorgánico,

16.7.72
FC



preferiblemente de un ácido halohídrico, y

D', B' e Y poseen los significados indicados en el caso de las fórmulas generales (2) y (2'),

en disolventes orgánicos.

5 A modo de ejemplo se pueden emplear sales de metal alcalino o de metal alcalino-térreo de los siguientes compuestos:

Aldehído salicílico, aldehído 5-cloro-salicílico, aldehído 3,5-dicloro-salicílico, aldehído 3-bromo-salicílico, aldehído 4-bromo-salicílico, aldehído 5-bromo-salicílico, aldehído 3,5-dibromosalicílico, aldehído 3-flúor-salicílico, aldehído 3-cloro-salicílico, aldehído 6-metil-salicílico, aldehído 5-cloro-6-metilsalicílico, aldehído 3-metil-salicílico, aldehído 5-metil-salicílico, 15 aldehído 4-metil-salicílico, aldehído 5-cloro-4-metil-salicílico, aldehído 6-etil-salicílico, aldehído 3-etil-salicílico, aldehído 5-etil-salicílico, aldehído 4-etil-salicílico, aldehído 3,5-dimetil-salicílico, aldehído 4,5-dimetil-salicílico, aldehído 3-fenil-salicílico, aldehído 5-fenil-salicílico, 20 aldehído 5-flúor-2-hidroxiacetofenona, 4-metoxi-2-hidroxiacetofenona, 5-metoxi-2-hidroxiacetofenona, 3-cloro-2-hidroxiacetofenona, 5-cloro-2-hidroxiacetofenona, 3,5-dicloro-2-hidroxiacetofenona, 5-bromo-2-hidroxiacetofenona, 3,5-dibromo-2-hidroxiacetofenona, 3-metil-2-hidroxiacetofenona, 25 5-cloro-3-metil-2-hidroxiacetofenona, 5-metil-2-hidroxiace-

405653

26



5 tofenona, 3-cloro-5-metil-2-hidroxi-acetofenona, 3-bromo-5-
-metil-2-hidroxi-acetofenona, 4-metil-2-hidroxi-acetofenona,
5-metoxi-2-hidroxi-acetofenona, 5-etoxi-2-hidroxi-acetofeno-
na, 5-fluor-2-hidroxi-propiofenona, 5-cloro-2-hidroxi-propio-
fenona, 3,5-dicloro-2-hidroxi-propiofenona, 5-bromo-2-hidroxi-
-propiofenona, 3,5-dibromo-2-hidroxi-propiofenona, 3,5-dicloro-
-2-hidroxi-benzofenona, 3,5-dibromo-2-hidroxi-benzofenona, 5-
-metil-2-hidroxi-benzofenona, 3-bromo-5-metil-2-hidroxi-ben-
zofenona, 2,4,6-trimetil-2-hidroxi-benzofenona, 2',5,6-trimetil-
10 -2-hidroxi-benzofenona, 2-hidroxi-1-naftaldehido, 4-cloro-2-
-hidroxi-1-naftaldehido, 1-hidroxi-2-naftaldehido, 3-hidroxi-
-2-naftaldehido y metil-(2-hidroxi-naftil)-(1)-cetona.

15 Como ejemplos de compuestos de las fó-
mulas generales (6), (6') y (7) se pueden citar las siguientes
sustancias:

20 Cloruro de bencilo, cloruro de para-
-ciano-bencilo, cloruro de para-carbometoxi-bencilo, cloruro
de para-nitro-bencilo, cloruro de para-trifluorometil-bencilo,
cloruro de orto-trifluorometil-bencilo, cloruro de 2,3,4,5,6-
-pentafluor-bencilo, cloruro de meta-trifluorometilbencilo,
dimetilamida de ácido 4-bromometil-benzosulfónico, 2-clorome-
til-4-nitrofenol, 4-clorometil-alfa-fenilanol, 5-bromometil-
-3-(4-tolil)-1,2,4-oxadiazol, cloruro de cinamilo, bromuro de
cinamilo, 1,1-difenil-2-bromometil-etileno, 2-bromometil-ben-
25 zofurano, 3-bromometil-benzofurano, 2-bromometil-tiofeno, 4,4'-

405653



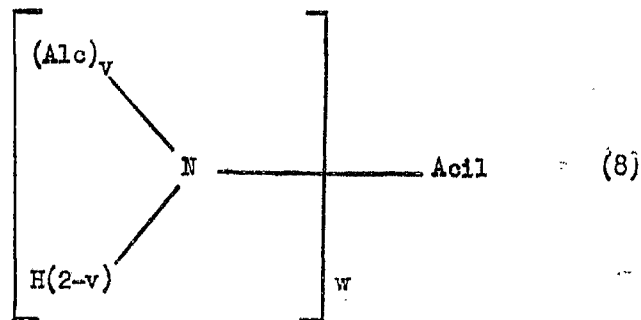
-bis- clorometil-difenilo, 4,4'-bis-clorometil-difeniléter,
2-bromometil-4,5-benzo-benzofurano, 2-clorometil-benzoxazol,
2-clorometil-4,5-benzo-benzoxazol, 2-clorometil-5,6-benzo-
-benzoxazol, 2-clorometil-6,7-benzo-benzoxazol, 2-clorometil-
5 -5-metil-benzoxazol, 2-clorometil-5,6-dimetil-benzoxazol, 2-
-bromometil-5-carbometoxifurano, 2-bromometil-5-cianofurano,
2-bromometil-5-carbometoxitiofeno, 2-bromometil-5-ciano-tio-
feno, 2-clorometil-piridina, 3-clorometil-piridina, 4-clorome-
til-piridina, 2-clorometil-quinolefina, 1-bromometil-4-ciano-
10 -naftaleno y 1-bromometil-4-carbometoxi-naftaleno.

Si el disolvente, en el cual habían si-
do preparados los compuestos de las fórmulas generales (2),
(2') y (4), es apropiado para la subsiguiente reacción de
cierre de anillo, no necesitan ser aislados a estado sepa-
15 rado los compuestos de las fórmulas generales (2), (2') y
(4).

La condensación para formar los compues-
tos de la fórmula general (1) se lleva a cabo bien sea sin di-
solvente en una masa fundida álcali bien sea en un disolvente
20 orgánico fuertemente polar. Entran en consideración por ejem-
plo disolventes de la fórmula general (8)

405653

26



en que "Alc" significa un grupo alcohol inferior con hasta
 5 cuatro átomos de carbono, "Acil" significa el radical de un
 ácido carboxílico de bajo peso molecular con hasta cuatro
 átomos de carbono - especialmente ácido fórmico y ácido acé-
 tico - o el radical de ácido fosfórico, w indica la basici-
 dad o valencia del ácido y v, representa los números 0, 1 ó
 10 2.

Además de ello, se pueden emplear tam-
 bién con éxito por ejemplo los siguientes disolventes: tetra-
 metilurea, N-metil-pirrolidona, acetonitrilo o piridina.

Son especialmente importantes, sin em-
 15 bargo, los disolventes que corresponden a la fórmula general
 (8). Se prefieren los compuestos de la fórmula general (8)
 en los cuales $v = 2$. Entre estos encuentran interés especial-
 mente dimetilformamida, hexametil-triamida de ácido fosfóri-
 co, dietilformamida y dimetilacetamida.

20 Los disolventes pueden emplearse por

405653



si sólo o en forma de mezclas de disolventes.

Para la reacción de condensación se necesitan agentes de condensación fuertemente básicos. Entran en consideración los metales alcalinos o alcalino-térreos, sus
5 compuestos fuertemente básicos así como compuestos de aluminio fuertemente básicos, por ejemplo hidróxidos, amidas, hidruros, alcoholatos, sulfuros, así como intercambiadores de iones fuertemente básicos.

Como alcoholatos encuentran utilización
10 en lo esencial los que se derivan de alcoholes alifáticos inferiores de cadena abierta, ramificados o cíclicos con hasta 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Preferiblemente, se utilizan los correspondientes compuestos de sodio o de potasio y son de importancia especial en la práctica sus hidróxidos, amidas y alcoholatos.
15

En la condensación en masa fundida de álcali se utilizan, entre la serie de los agentes de condensación arriba citados, los que funden en lo posible sin descomposición. Se utilizan especialmente los hidróxidos de litio, sodio y potasio.
20

Los agentes de condensación citados pueden ser utilizados por sí solos o en mezcla. Esto último es importante especialmente en el caso de la masa fundida de álcali
25

405653



para disminuir la temperatura de fusión.

La cantidad a emplear de agente de condensación oscila dentro de amplios límites. A pesar de que para la reacción de condensación en el disolvente es suficiente una cantidad catalítica, se le utiliza ventajosamente en la cantidad equivalente, pero además de ello también en una cantidad varias veces mayor que la equivalente, esto último especialmente cuando los compuestos que han de ser condensados consisten en los que poseen grupos hidrolizables, o cuando se debe trabajar a temperaturas más elevadas, en donde se consume una parte del agente de condensación por reacción con el disolvente.

En el caso de la reacción en masa fundida se utiliza también convenientemente una cantidad, varias veces mayor que la equivalente, del agente de condensación.

La cantidad de agente de condensación a añadir de modo óptimo puede sin embargo ser determinada con facilidad mediante ensayos previos.

También la temperatura de reacción oscila, dependiendo de los procedimientos escogidos y de los compuestos a condensar, dentro de amplios límites y puede ser determinada con facilidad mediante ensayos previos. En el caso de utilización de disolventes, esta temperatura de reacción se encuentra entre -20°C y el punto de ebullición del correspondiente disolvente, pero preferiblemente entre -20°C y 200°C , especialmente entre 0°C y 160°C . En el caso del procedimiento en fusión, está limi-



tada hacia abajo por la temperatura de fusión del correspondiente eutéctico, y hacia arriba por la temperatura de descomposición de los componentes en la masa fundida. Preferiblemente, entran en consideración temperaturas entre 200°C

5 y 400°C.

Cuando en los compuestos de partida a condensar se encuentran radicales sensibles frente a la hidrólisis, por ejemplo grupos de éster de ácido carboxílico, se aíslan, especialmente en el caso de temperaturas de reacción elevadas, productos de condensación en los cuales estos grupos se encuentran presentes en forma hidrolizada, por ejemplo, dependiendo del método de tratamiento, los ácidos carboxílicos libres o las correspondientes sales de ácido carboxílico.

10

Los compuestos de la fórmula general (I) susceptibles de ser preparados por medio de la reacción descrita son valiosos productos previos para las más diferentes síntesis, por ejemplo para la preparación de colorantes, agentes de escintilación o centelleo, agentes aclaradores ópticos y productos farmacéuticos.

15

20 Ejemplo 1.

11,5 g de orto-formil-(4-ciano-bencilo-xi)-benceno son disueltos en 100 ml de dimetilformamida (DMF). Luego se añaden 11,2 g de hidróxido de potasio (en forma de polvo, aproximadamente al 85%) y se calienta durante 30 mi-

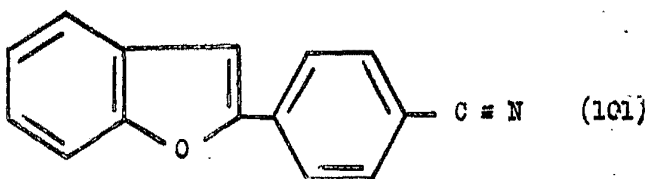
405653

26



nutos a 50°C. A continuación se incorpora la carga, con agitación en 300 ml de agua helada, se filtra con succión el precipitado cristalino y se seca en vacío a 60°C. De este modo se obtienen 9,8 g de producto bruto de la fórmula

5



con un punto de fusión de 128 a 137°C.

La sustancia es purificada por recristalización en bencina (margen de ebullición 100-150°C): punto de fusión: 141-143°C.

La preparación del orto-formil-(4-ciano-benciloxi)-benceno se efectúa por puesta en ebullición durante 15 minutos de cantidades equivalentes de sal sódica de aldehído salicílico con cloruro de para-ciano-bencilo (en DMF). El producto bruto de punto de fusión 98-102°C, precipitado por medio de agua y secado, puede ser empleado sin purificación ulterior para la síntesis de benzofurano arriba descrita.

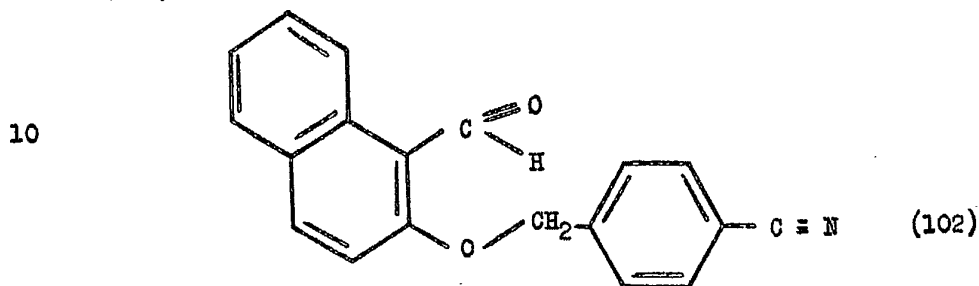
20

Ejemplo 2.

17,2 g de 2-naftol-1-aldehído son disueltos en 150 ml de DMF. A continuación se incorporan en la so-



lución 6,0 g de metilato de sodio y 14,1 g de cloruro de para-
 -cianobencilo. Se pone en ebullición a reflujo durante 30 mi-
 nutos. Después del enfriamiento, la carga es incorporada con
 agitación en una mezcla de 250 ml de agua helada y 250 ml de
 5 metanol. El producto precipitado es filtrado con succión, se-
 cado y recristalizado en 300 ml de n-butanol con adición de
 carbón activo. De este modo se obtienen 24,6 g del compuesto
 (102)



con un punto de fusión de 162-163,5°C.

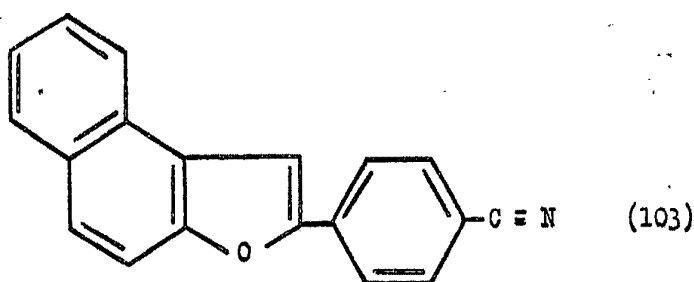
15 14,35 g del compuesto (102) son disuel-
 tos en 150 ml de DMF. Seguidamente se añaden 8,4 g de hidró-
 xido de potasio (en forma de polvo, aproximadamente al 90%).
 La suspensión es agitada a la temperatura ambiente durante
 1 hora. A continuación se vierte en 1,5 litros de agua helada,
 20 da, se ajusta con ácido clorhídrico concentrado a pH 5-7 y
 se filtra con succión el precipitado resultante. Este es la-
 vado con agua y secado en vacío a 60°C. De esta manera se ob-

405653

26



tienen 13,2 g de producto bruto de punto de fusión 167-168°C, que es disuelto y precipitado de nuevo en 200 ml de n-butanol con adición de carbón activo. Se separan por cristalización 9,5 g de 2-(para-ciano-fenil)-naftofurano de alta pureza, de
5 la fórmula



en forma de cristales amarillentos de punto de fusión 173-175°C.

Se llega a rendimientos similares buenos de compuesto (103) si se condensa intramolecularmente el
10 compuesto (102) en los disolventes especificados en la siguiente tabla, a las temperaturas allí indicadas, en presencia de hidróxido de potasio.

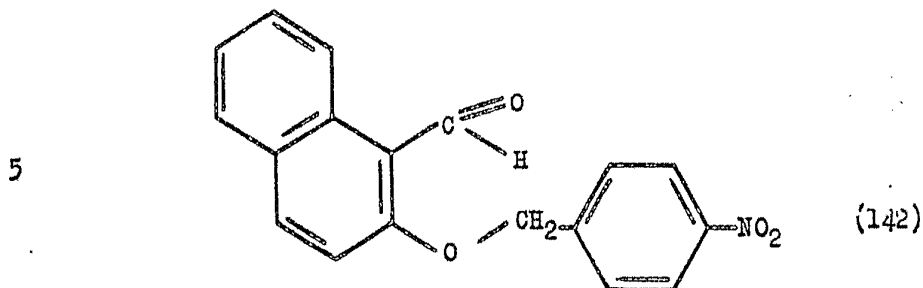
Nº	Disolvente	Temperatura de reacción	Rendimiento
15			
2a	Piridina	30°C	9,2 g
2b	Acetonitrilo	30°C	9,4 g
2c	N-metil-pirrolidona	30°C	7,9 g
2d	Hexametil-triamida		
20	de ácido fosfórico	30°C	9,6 g
2e	N,N'-dimetilacetamida	30°C	9,6 g

16.7.72
FC

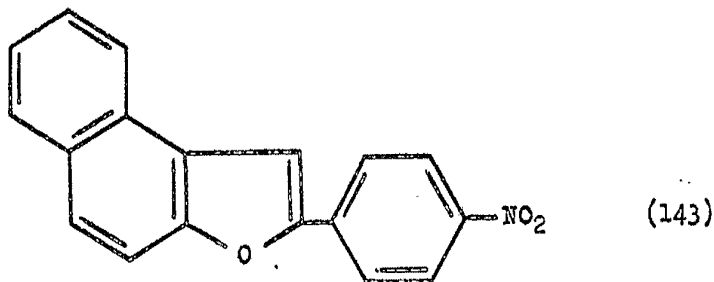
405653



De manera análoga se obtiene el compuesto de
la fórmula



de punto de fusión 183-184°C y se condensa éste en dimetil-
formamida en presencia de hidróxido de potasio para formar
10 el 2-(para-nitro-fenil)-naftofurano de la fórmula



de punto de fusión 218-220°C.

Ejemplo 3.

15 17,2 g de 2-naftol-1-aldehído son calentados
a ebullición durante 30 minutos con 15,2 g de cloruro de ci-
namilo y 6,5 g de metilato de sodio en 150 ml de DMF. Se deja

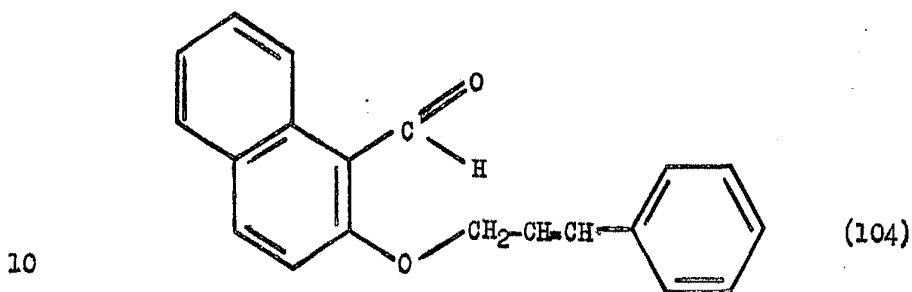
16.7.72
FC

405653

26 ABO



enfriar y se incorpora la carga, con agitación, en una mezcla de 250 ml de metanol y 250 ml de agua helada, se filtra con succión el precipitado resultante y se le recristaliza, después de secar, en 250 ml de n-butanol. De esta manera se
5 obtienen 18 g de cristales incoloros de la fórmula



de punto de fusión 137,5 - 138,5°C.

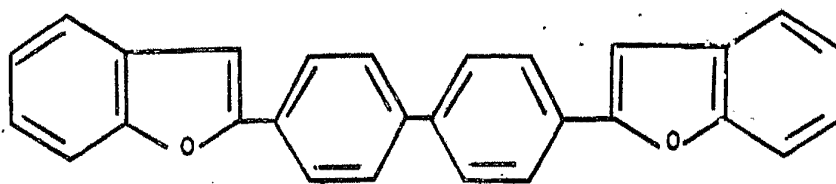
14,4 g del compuesto (104) fueron agitados conjuntamente con 8,4 g de hidróxido de potasio (en forma de polvo, aproximadamente al 85%), durante 2 horas a
15 60°C en 150 ml de DMF. Después del enfriamiento se trató igual que en el Ejemplo 2. El producto bruto fue recristalizado en 400 ml de n-butanol con adición de carbón activo. De este modo se obtienen 8,7 g de sustancia cristalina débilmente amarilla, de la fórmula

405653

26



ja enfriar, se filtra con succión el precipitado resultante, se lava con metanol y se seca en vacío a 60°C. De este modo se obtienen 9,2 g de producto bruto de la fórmula



(107)

5

Se recristaliza en 500 ml de éster metílico de ácido benzoico con adición de carbón activo. El producto cristalino de color amarillo, purificado, funde por encima de 300°C.

10

$$C_{28}H_{18}O_2 \text{ Calc.: } C \ 87,9 \quad H \ 4,79$$

$$(386,45) \text{ Enc.: } C \ 87,5 \quad H \ 4,80$$

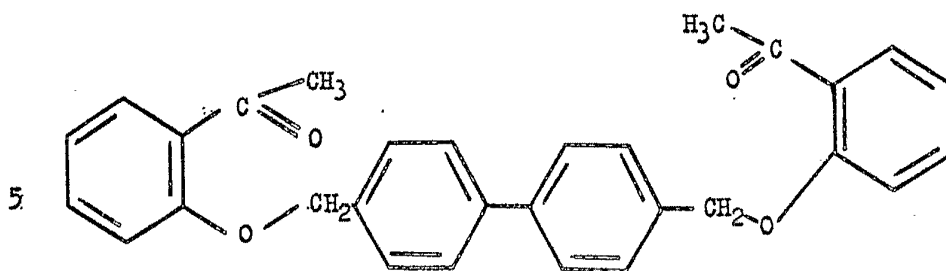
$$\lambda_{\max} (\text{absorción/MDF}) = 351 \text{ nm}, \ \epsilon = 7,06 \times$$
10⁴

De modo análogo a la condensación realizada para la preparación del compuesto (106) pueden prepararse, si se parte de los compuestos (144), (145), (146), (147) o (148):

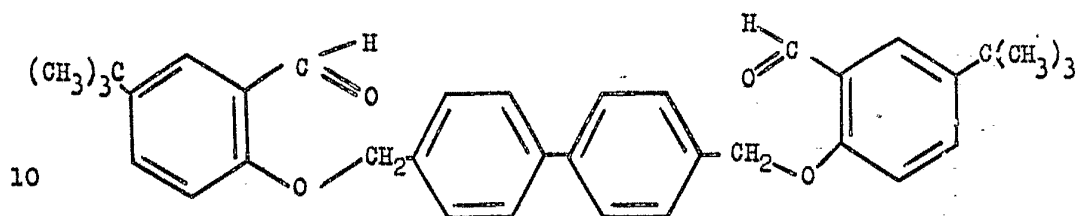
15

16.7.72
FC

40565326

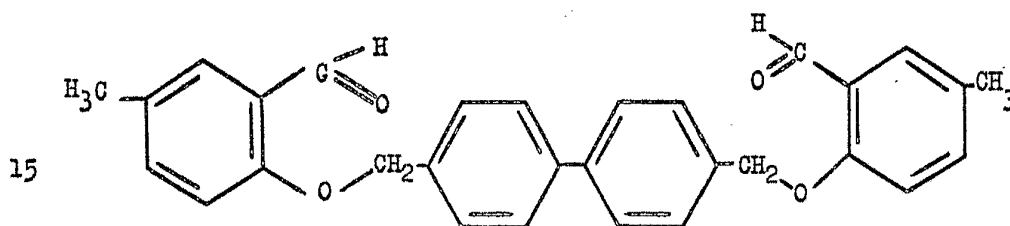


(144)



(145)

p. de f. 169-175°

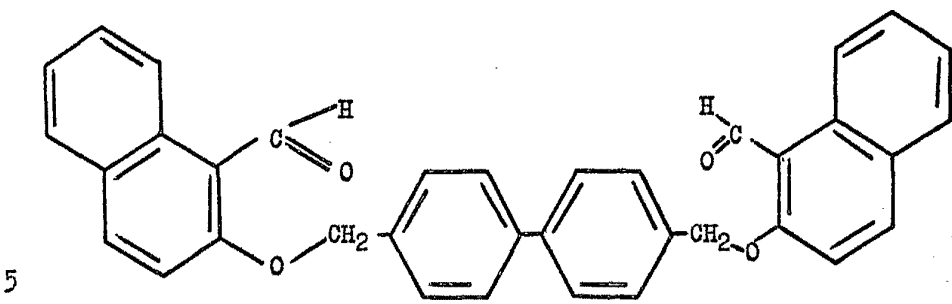


(146)

p. de f. 197-201°

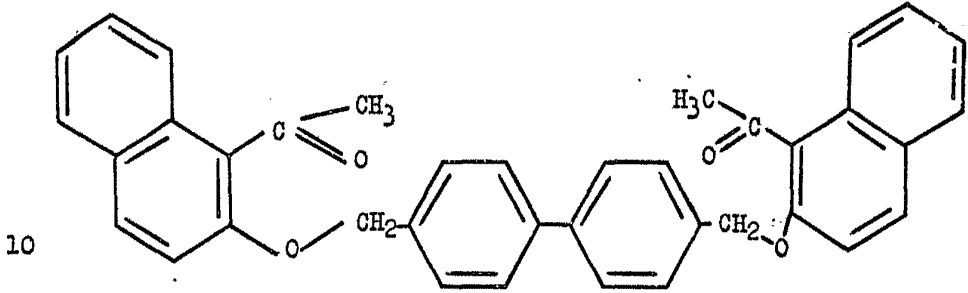
405653

26 APR 1957
U.S. PATENT OFFICE
DIVISION OF PATENT AND TRADEMARKS



(147)

p. de f. 262-264^a



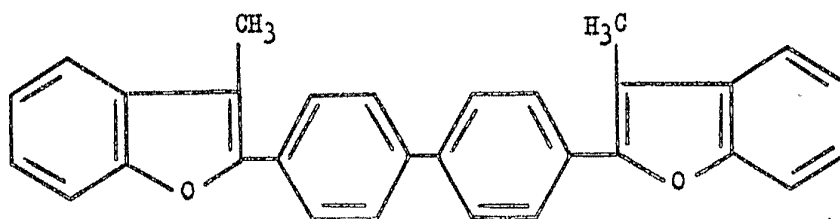
(148)

15 los siguientes compuestos (129), (130), (131), (132) o, de modo correspondiente, el compuesto (133), realizándose la condensación en dimetilformamida hirviendo, con rendimientos de aproximadamente 50% de la teoría

16.7.72
FC

405653

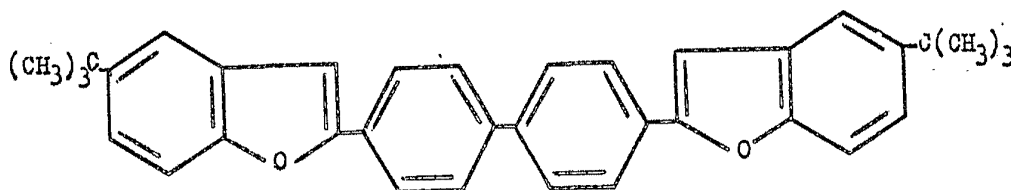
26 AUG 1970



(129)

p. de f. 241°

5 $C_{30}H_{22}O_2$ calc.: C 86,7 H. 5,34
 (414,51) enc.: C 86,8 H. 5,4



(130)

10 p. de f.: >350°

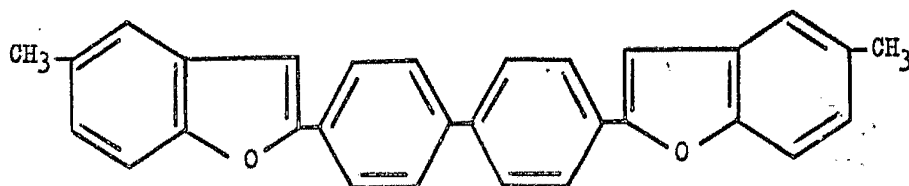
$C_{36}H_{34}O_2$ calc.: C 86,6 H 6,88
 (498,67) enc.: C 86,4 H 6,6

16.7.72
 FC

- 26 -

405653

26

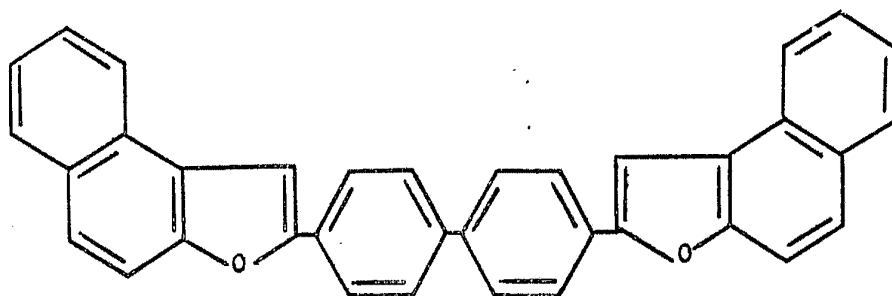


(131)

p. de f.: >350°

5 C₃₀H₂₂O₂ calo.: C 86,7 H 5,34

(414,51) enc.: C 86,8 H 5,2

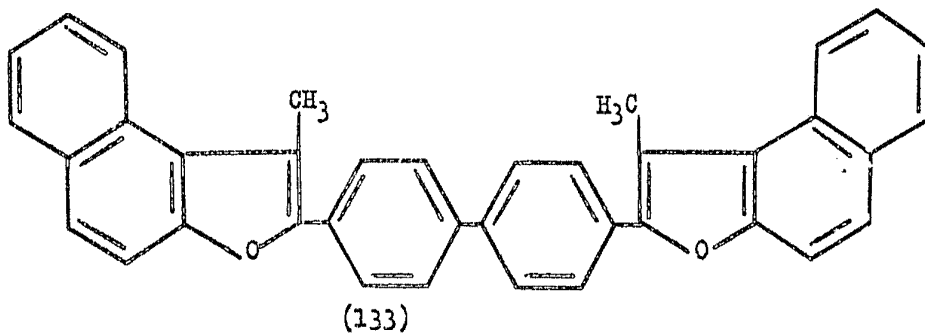


(132)

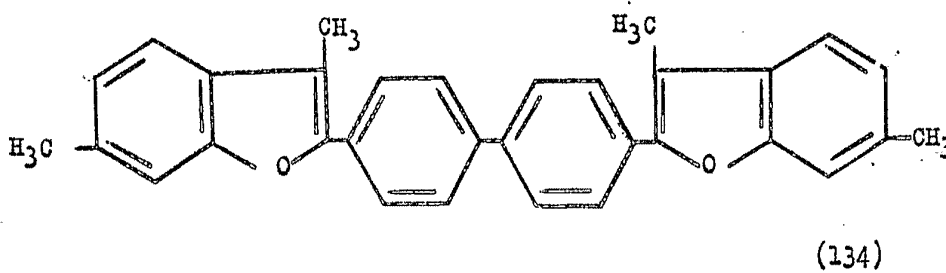
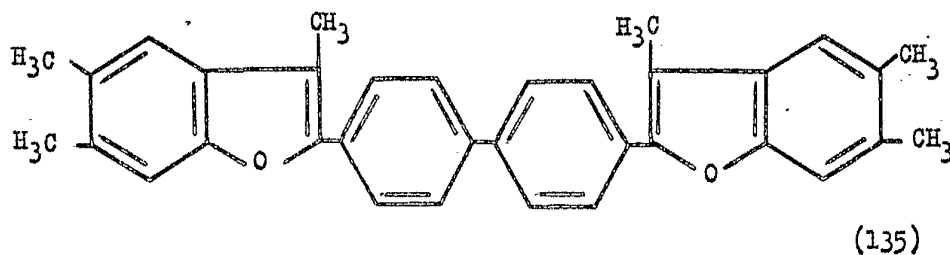
p. de f.: >350°

16.7.72
FC

405653

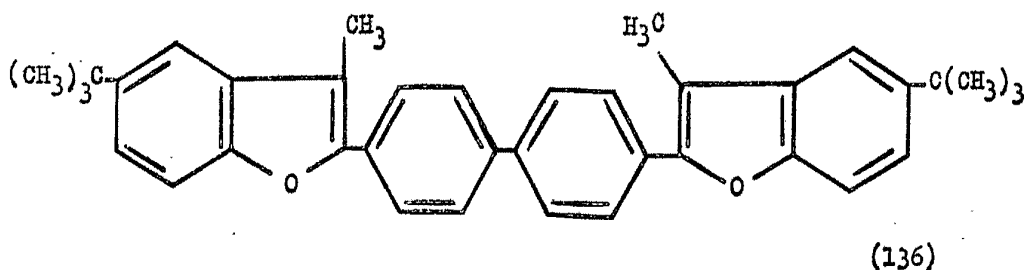
p. de f.: 289-290^a

De manera análoga, pueden prepararse
5 también los compuestos de las fórmulas (134) hasta (137) a
partir de los correspondientes compuestos de partida:

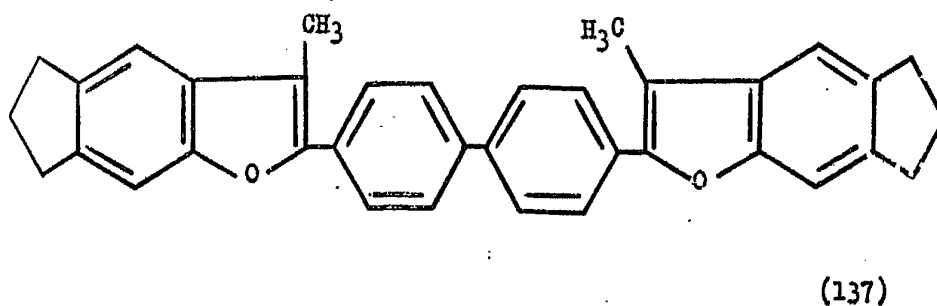
10 p. de f.: 250-251^ap. de f.: 270-272^a16.7.72
FC

405653

26 A 60



5 p. de f.: 299-301



p. de f.: 265-268

10

Ejemplo 5.

9,6 g de 1-formil-2-(4-carbometoxi-bencilo)-naftaleno (punto de fusión 163-165°C), preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de sal sódica de aldehído salicílico con cloruro de para-carbometoxi-bencilo, en 100 ml de DMF son

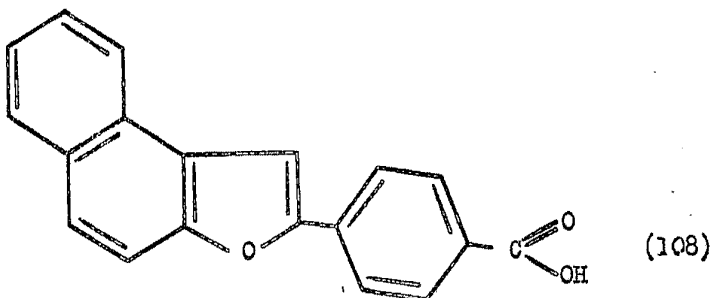
15 mezclados a la temperatura ambiente con 3,36 g de hidróxido de potasio (en forma de polvo, aproximadamente al 90%). A continuación se agita durante 60 minutos a 70°C, se enfría con hielo y

16.7.72
FC

405653



se incorpora la carga, con agitación, en 300 ml de HCl 1 N
enfriado con hielo. Después de 15 minutos se filtra con
succión, se lava con agua hasta quedar libre de iones clo-
ro y se seca en vacío a 60°C. De este modo se obtienen 8,8
5 g de producto bruto de la fórmula



en forma de un polvo amarillo blanquizco de punto de fusión
10 283-287°C. El ácido carboxílico es recristalizado en tricloro-
robenceno. Las laminillas de color nacarado poseen un punto
de fusión de 303°C.

Ejemplo 6.

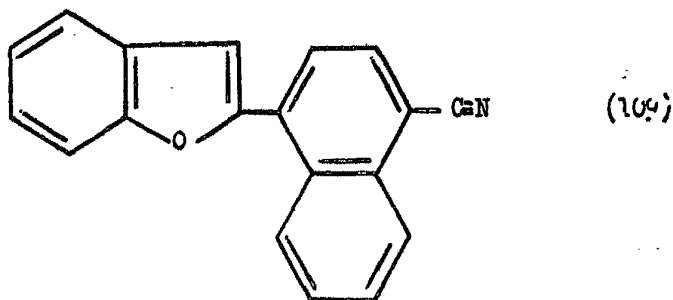
4,9 g de 1-bromometil-4-ciano-naftaleno
15 son calentados a ebullición durante 15 minutos juntamente con
2,9 g de sal sódica de aldehído salicílico en 50 ml de DMF.
A continuación se enfría en baño de hielo y se añaden a 10°C
1,4 g de hidróxido de potasio (en forma de polvo, aproximada-
mente al 80%) y se agita la mezcla durante 60 minutos a la
20 temperatura ambiente. Seguidamente se vierte la carga sobre
una mezcla a base de 100 ml de agua helada y 50 ml de metanol,

16.7.72
FC

405653

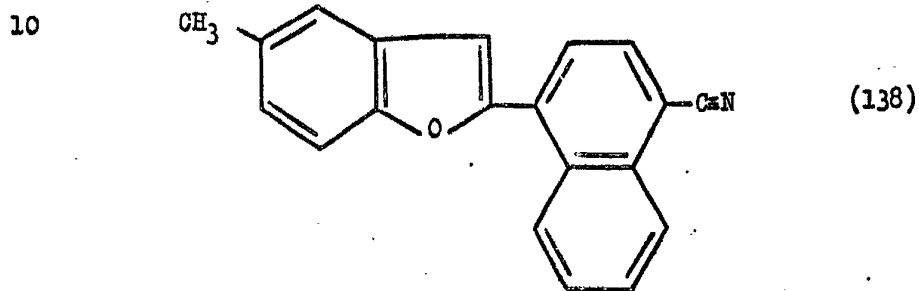


se ajusta a neutralidad con HCl 2 N, se filtra con succión el precipitado y se lava con agua. Después de secar en vacío a 60°C se obtienen 5,1 g de producto bruto de la fórmula



5 con un punto de fusión de 126-128°C. Se recristaliza en 50 ml de n-butanol con adición de carbón activo. De este modo se obtienen 4,2 g de producto puro de punto de fusión 127-128°C.

De manera análoga se preparan los compuestos (138) y (139)

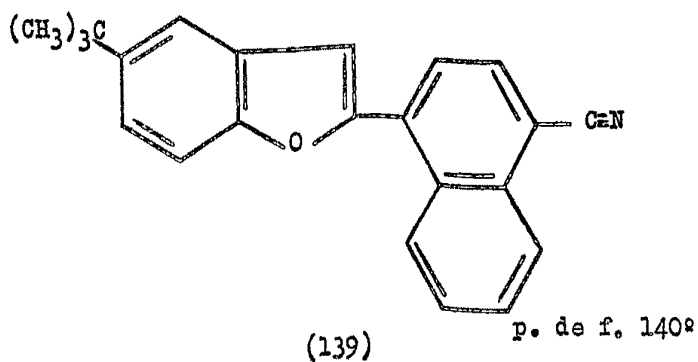


p. de f. 195°

(138)

16.7.72
FC

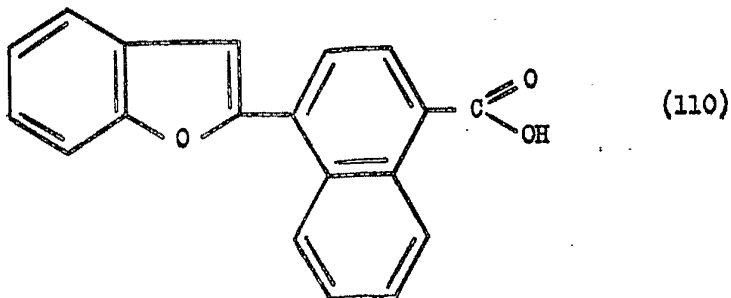
405653



5

Ejemplo 7.

27.9 g de 1-bromometil-4-carbometoxi-
 -naftaleno son calentados a 130°C con sal sódica de aldchi-
 do salicílico durante 30 minutos en 150 ml de dimetilaceta-
 mida. Luego se enfría en baño de hielo y se añaden a 20°C
 10 12 g de NaOH (en forma de polvo, aproximadamente al 90%).
 Se hace reaccionar a 70°C durante 1 hora más. Después de
 esto se vierte sobre 500 ml de agua helada, se precipita
 con HCl 2 N, se filtra con succión, se lava con agua hasta
 quedar libre de iones cloro y se seca en vacío a 60°C. De
 15 este modo se obtienen 25,6 g del ácido carboxílico

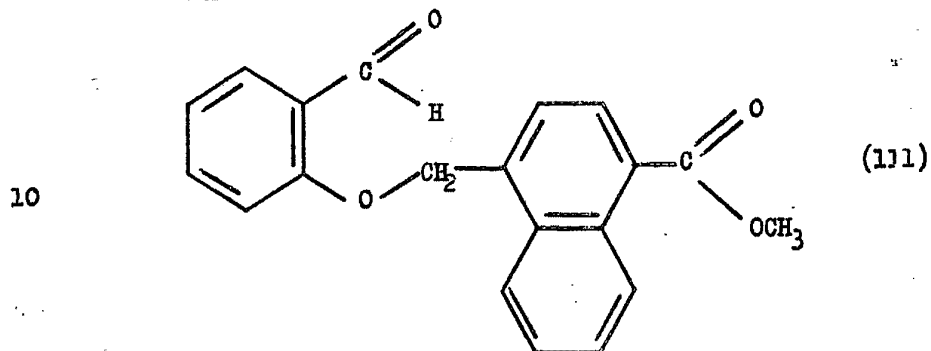
16.7.72
FC

405 653



con un punto de fusión de 210-220°C.

Se recristaliza en 150 ml de nitroben-
ceno: 21,7 g, punto de fusión: 222-223°C. La preparación del
compuesto (110) puede realizarse, análogamente al Ejemplo 5,
5 también en dos etapas con aislamiento intermedio del compues-
to (111)(punto de fusión 139-140°C).

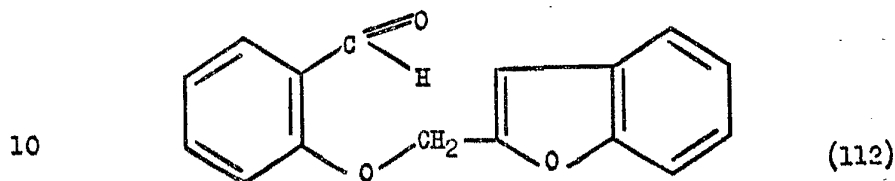


Ejemplo 8.

15 g del compuesto (106) son agitados en
un crisol de porcelana durante 30 minutos en una masa fundida
15 de 20 g de KOH y 20 g de NaOH. A continuación se deja enfriar,
se recoge la masa fundida en 500 ml de agua y se ajusta a neu-
tralidad con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado es
filtrado con succión y el producto bruto es tratado igual que
en el Ejemplo 4. De este modo se obtienen 4,8 g del compuesto
20 (107) con las propiedades allí descritas.

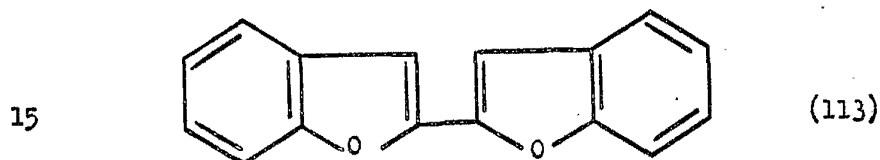
Ejemplo 9.

21,1 g de 2-bromometil-benzofurano son ca-
lentados a ebullición en DMF durante 45 minutos con 14,8 g
de sal sódica de aldehído salicílico. A continuación se en-
5 fría y se aislan, análogamente al Ejemplo 2, 22,5 g del com-
puesto



con un punto de fusión de 62-63°C.

20 g del compuesto (112) son tratados
con 8 g de ter-butilato de potasio en 100 ml de DMF hirvien-
do, durante 30 minutos. Al enfriar cristaliza el compuesto



en forma de agujitas débilmente amarillas. Se filtra con
succión, se lava con etanol y se seca en vacío. Rendimien-

405 653



to: 15,3 g, punto de fusión 197-198°C.

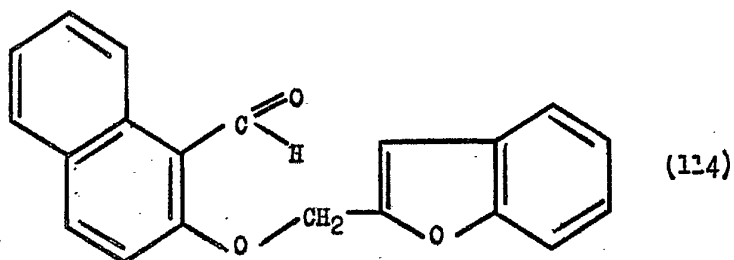
Se llega al compuesto (113) también pasando por una masa fundida de alcali (KOH/NaOH = 1/1) de (112), si se procede de manera análoga al Ejemplo 8.

5

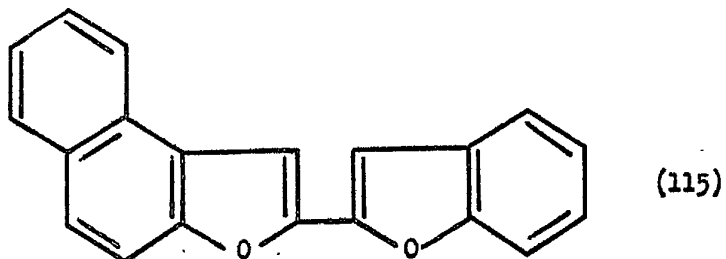
Ejemplo 10.

Si en lugar de sal sódica de aldehído salicílico se utiliza la sal sódica del 2-naftol-1-aldehído, empleando 2-bromometilbenzofurano con un modo de trabajo por lo demás enteramente análogo al Ejemplo 9, con alg
10 lamiento intermedio de

15



(punto de fusión = 141-142°C), se obtiene el compuesto



16.7.72
FC

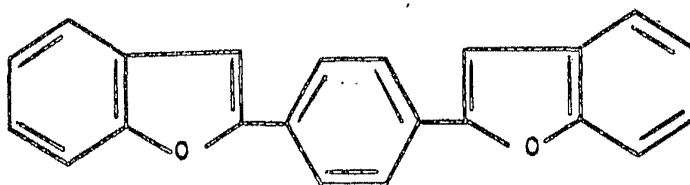
405653

26



con un punto de fusión de 171°C.

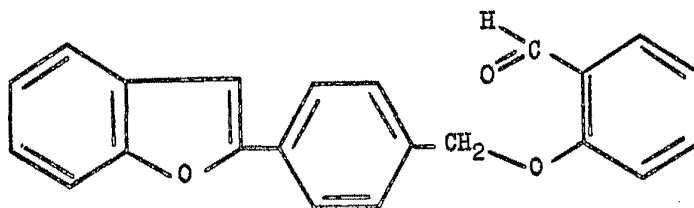
De manera análoga, se obtiene el compuesto de la fórmula (140)



5

(140)

de punto de fusión 306-308°C por condensación del compuesto de la fórmula (141)

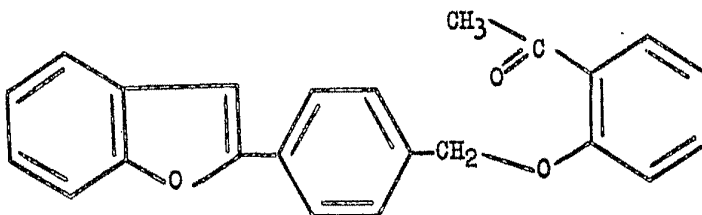


10

(141)

de punto de fusión 108-110°C.

De modo correspondiente se hace posible la condensación de (150)



20

(150)

16.7.72
FC

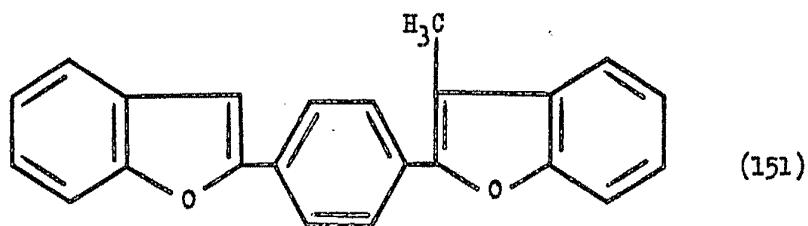
- 36 -

405653

26 AG



para formar el compuesto de la fórmula (151)

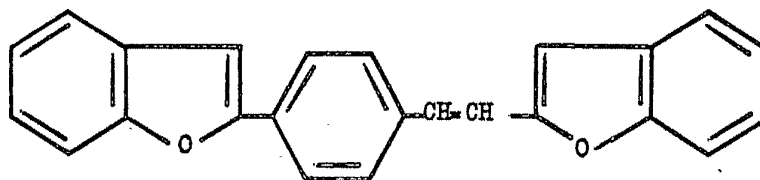


con un punto de fusión de 145°C

5

También el compuesto de la fórmula

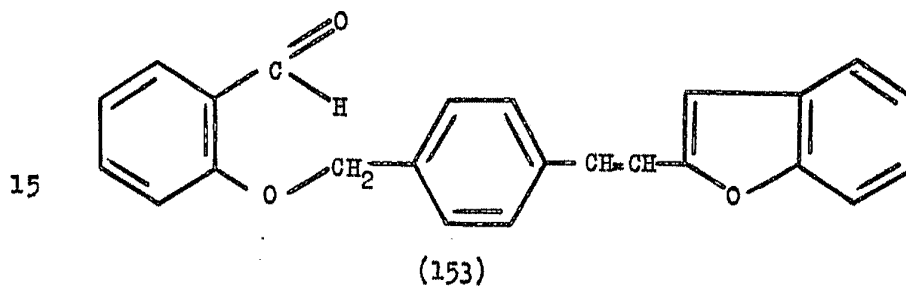
(152)



con un punto de fusión de 290°C pueden ser sintetizado por

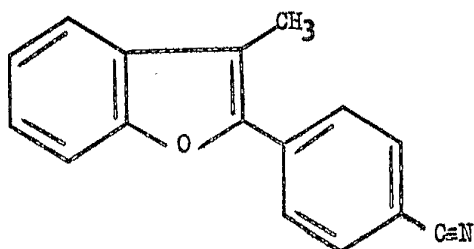
10

condensación del compuesto de la fórmula (153)



Ejemplo 11.

Empleando 13,6 g de 2-hidroxi-acetofenona, 6 g de metilato de sodio, 14,1 g de cloruro de para-ciano-bencilo, 15 g de ter-butilato de potasio y 250 ml de DMF, si se procede análogamente al Ejemplo 6, se obtienen 18,9 g de producto bruto de la fórmula



(116)

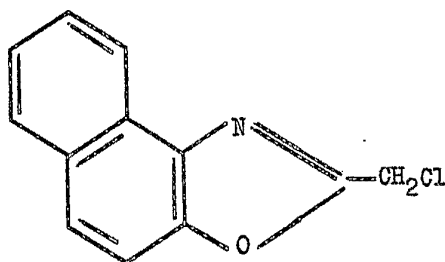
10

con un punto de fusión de 130-132°C. La sustancia es recristalizada en 150 ml de n-butanol con adición de carbón activo. De este modo se obtienen 13,4 g de producto puro con un punto de fusión de 140-142°C.

15

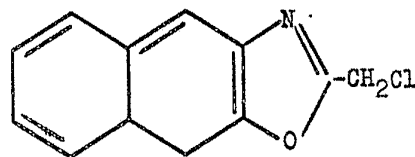
Ejemplo 12.

Empleando los compuestos clorometílicos



(117)

20

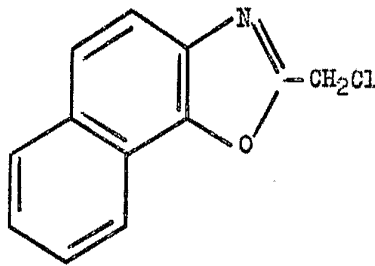


(118)

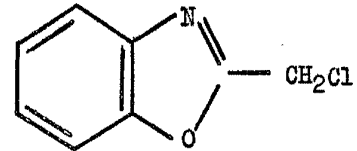
16.7.72
FC

405653

26



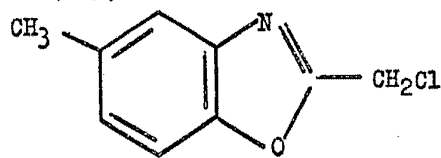
(119)



(120)

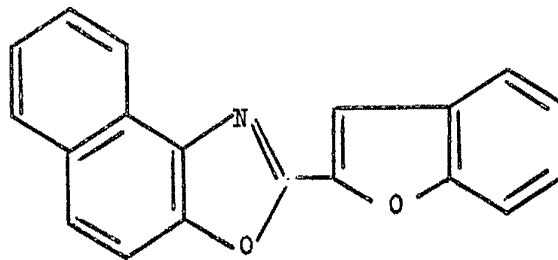
5

y



(121)

se obtienen, utilizando sal sódica de aldehído salicílico,
 o utilizando la sal sódica del aldehído 2-hidróxi-4-metóxi-
 10 benzaldehído o la sal sódica del 1-formil-2-hidróxi-naftale-
 no, de modo análogo a los Ejemplos 9 y 10, los siguientes com-
 puestos:



15

(122)

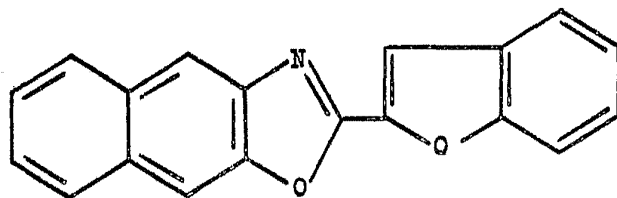
punto. de fusión: 204°C

16.7.72
FC

- 39 -

405653

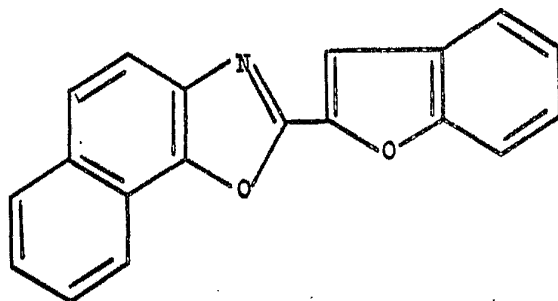
26 AGO 1972



5

(123)

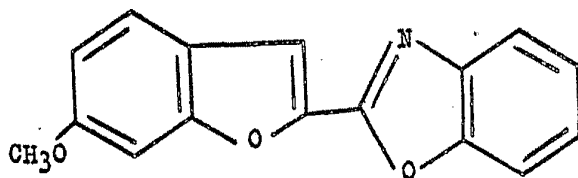
punto de fusión: 298°C



10

(124)

punto de fusión: 171-172,5°C



(125)

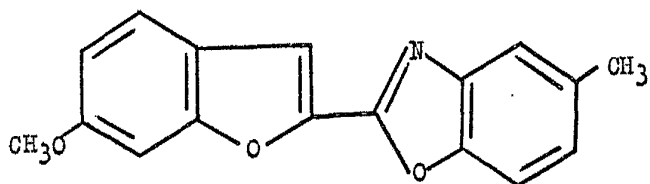
punto de fusión: 144-145,5°C

16.7.72
FC

700 -

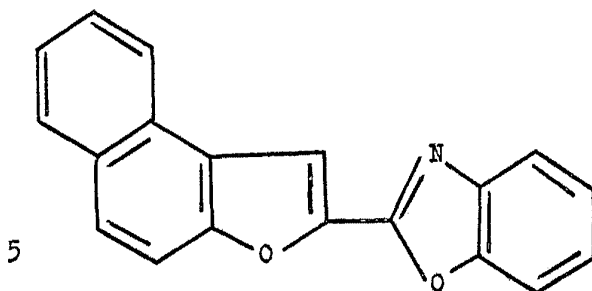
405653

26



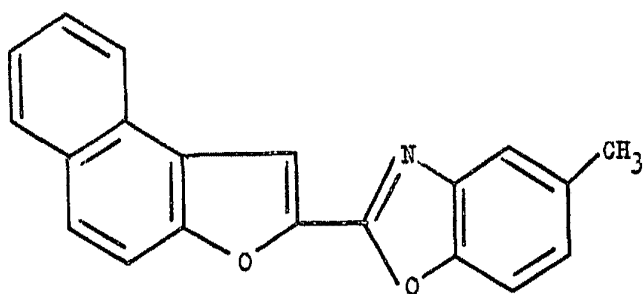
punto de fusión: 127-128°C

(126)



punto de fusión: 170-172°C

(127)



punto de fusión: 193,5-194,5°C

(128)

16.7.72
FC

405653



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Suiza, el 13 de Agosto de 1.971, bajo el número 11926, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

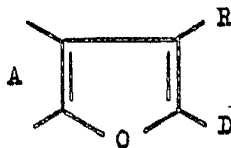
5

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula



(1)

15 en la cual A significa un sistema de anillo mononuclear o po

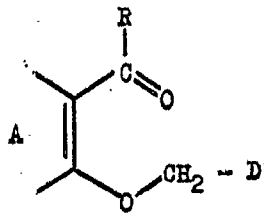
16.7.72
FC

405653



linuclear aromático, que está condensado con el núcleo de furano de la manera indicada con dos átomos de carbono contiguos, R significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol inferior eventualmente sustituido o un grupo fenilo eventualmente sustituido, y D significa un radical orgánico que se encuentra en conjugación con el radical de furano, caracterizado porque se separa agua, con agentes de condensación fuertemente básicos a partir de un compuesto de la fórmula (2)

10



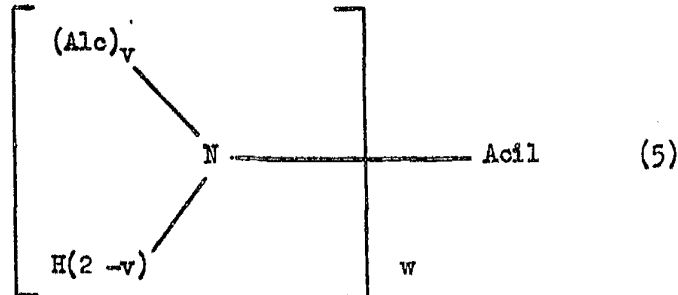
en la cual A y R tienen los significados precedentemente citados y D' representa un radical orgánico, que después de haber tenido lugar el cierre de anillo se encuentra en conjugación con los dobles enlaces del núcleo de furano.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de agente de condensación se utiliza una masa fundida de álcali o un disolvente de la fórmula.

16.7.72
FC

405653

26



en la cual "Alo" significa un grupo alcohol inferior con
 5 hasta cuatro átomos de carbono, "Acil" significa el radical de un ácido carboxílico de bajo peso molecular con hasta cuatro átomos de carbono o el radical de ácido fosfórico, w significa la basicidad o valencia del ácido, y v significa los números 0, 1 ó 2, así como tetrametilurea,
 10 Nemetilpirrolidona, acetonitrilo, piridina o mezclas de estos disolventes.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque en calidad de disolvente se utilizan dimetilformamida, hexametil-triamida
 15 de ácido fosfórico, dietilformamida o dimetilacetamida.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de agente de condensación básico se utilizan metales alcalinos o alcalino-
 20 térreos o compuestos fuertemente básicos de éstos, así como compuestos de aluminio fuertemente básicos.

16.7.72
FC

10



405653

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 4, caracterizado porque se utilizan hidróxidos, amidas, hidruros, alcoholatos, sulfuros de metales alcalinos o alcalino-térreos o de aluminio, o mezclas de estos compuestos, así como intercambiadores de iones fuertemente básicos.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 4 ó 5, caracterizado porque en calidad de agente de condensación básico se emplean hidróxidos, amidas y alcoholatos de sodio o de potasio.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de agentes de condensación básicos se emplean en un procedimiento de fusión los hidróxidos de litio, de sodio o de potasio, por sí solos o en forma de mezclas.

15 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los agentes de condensación básicos se emplean en cantidades al menos equivalentes.

20 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la condensación en disolventes se sacan temperaturas de reacción entre -20°C y 200°C .

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las temperaturas de reacción en la condensación en masa fundida se encuentran dentro de un intervalo entre 200°C y 400°C .

25

2.3.73

- 45 -

405653



11.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DE FURANO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de cuarente y seis
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P.A.

10 MAR. 1973

Alberto de Simulacros
Per Fedat

2.3.73
TM