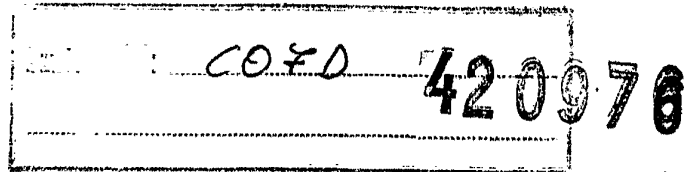


PATENTE DE INVENCION

Case 150-3443

3700/JK/Ce



Memoria Descriptiva

sobre:

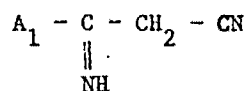
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS TIOFENICOS

Solicitante:

SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

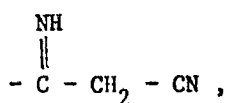
La presente invención se refiere a
un procedimiento para la producción de compuestos tiofén-
nicos.

En particular, la invención se refiere
5 a un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un
compuesto de fórmula I,



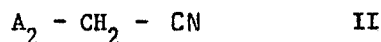
I

en la que A_1 significa un radical que no compite con la actividad del grupo



o un tautómero del mismo,

con un compuesto de fórmula II,

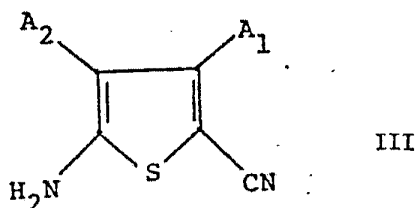


5 en la que A_2 significa un radical que no compite con la actividad del grupo $-CH_2CN$ de los compuestos de fórmula II sino que proporciona el grupo metileno vecino con acidez suficiente para que pueda reaccionar con el grupo $=NH$ del compuesto

10 de fórmula I,

y con azufre,

para obtener un compuesto de fórmula III,



III

en la que A_1 y A_2 son tales como definidas más arriba.

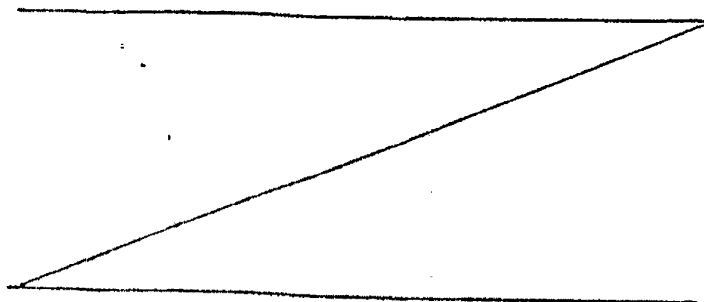


La reacción de un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula II y con azufre se efectúa convenientemente utilizando los componentes de la reacción en cantidades estequiométricas aproximadamente. Conviene efectuar la reacción en un medio orgánico inerte, preferiblemente en disolventes que, bajo presión normal, tengan un punto de ebullición de 30°C o más alto, tales como, por ejemplo, etano, dioxano, tolueno, benceno, clorobenceno, dicloroetano y tetracloroetano. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador básico, por ejemplo aminas terciarias, tales como trietilamina.

Por lo general, la reacción es exotérmica y puede iniciarse a temperatura ambiente. Conviene mantener la mezcla de la reacción a temperaturas comprendidas entre 50°C como mínimo, preferiblemente entre 80°C y el punto de ebullición, por ejemplo a la temperatura de reflujo.

Terminada la reacción, el producto puede aislarse según métodos convencionales, por ejemplo mediante filtración y, si necesario, por lavado subsiguiente y/o recristalización.

Como ejemplos de radicales A_1 adecuados pueden citarse los radicales alquilo, así como los radicales fenilo sin sustituir o sustituidos. Los radicales alquilo contienen, de preferencia, de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, siendo el metilo el más preferido.





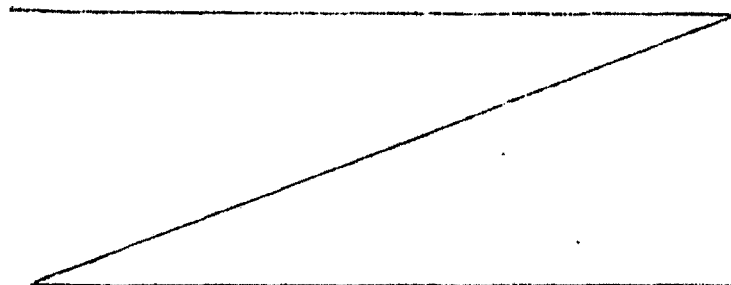
Si A_1 significa un radical fenilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan de entre el grupo que consta de halógeno, alquilo (C_{1-3}), ciano y nitro. Por halógeno se entiende flúor, cloro o bromo, prefiriéndose el cloro.

5 Si A_1 significa un radical fenilo, tal radical fenilo es, de preferencia, sin sustituir o lleva uno o dos sustituyentes. Como ejemplos de radicales fenilo A_1 sustituidos, apropiados, pueden citarse: o ó p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-clorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 4-cloro-5-metilfenilo.

10 El sustituyente A_1 el más preferido es el metilo.

Como ejemplos de radicales A_2 adecuados pueden citarse: los radicales fenilo sustituidos que llevan por lo menos un sustituyente elegido entre el grupo que consta de nitro, diano y alquilsulfonilo en posiciones orto y/o para respecto al grupo cianometilo, pudiendo los citados radicales fenilo llevar asimis-
15 mo un radical alquilo y/o un átomo de halógeno; ciano; radicales alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, -carbamoilo, -tiocarbamoilo, -alquilcarbonilo y -benzoilo sin sustituir o sustituidos; radica-
les alcoxi y fenoxi.

20 De preferencia, los radicales fenilo sustituidos, tales como A_2 , llevan un grupo alquilsulfonilo, uno o dos grupos nitro, uno o dos grupos ciano o bien un grupo ciano y un grupo nitro, hallándose dicho grupo o grupos en las posiciones orto y/o para con respecto al grupo cianometilo. Además, los radicales fenilo A_2
25 sustituidos pueden llevar un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de car



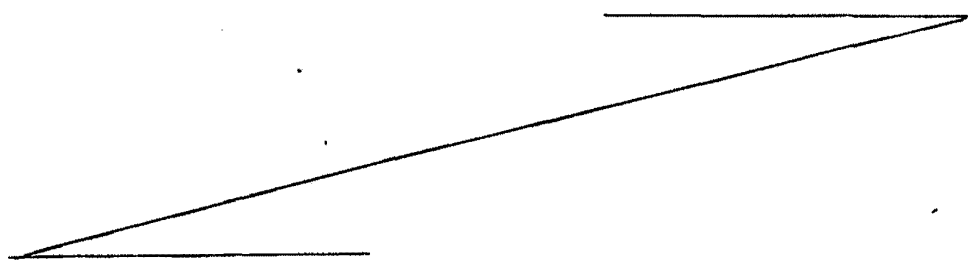


bono, por ejemplo metilo, etilo, propilo o iso-propilo, preferible-
mente metilo, o bien un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo
o flúor, preferentemente cloro. El grupo alquilsulfonilo contiene,
de preferencia, de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo metil-,
5 etil-, propil- o iso-propil-sulfonilo, preferiblemente metilsulfo-
nilo. Así, entre los ejemplos específicos de radicales fenilo A₂
sustituidos se incluyen el p-cianofenilo, p-nitrofenilo, p-metil-
sulfonilfenilo, o-nitrofenilo, 2-nitro-4-metilfenilo y 2-cloro-4-
nitrofenilo.

10 Los radicales carbamoilo, tiocarbamoilo, alcoxicarbonilo,
alquilcarbonilo y benzoilo sustituidos o sin sustituir pueden re-
presentarse por las fórmulas siguientes:



en los que R₁ significa un átomo de hidrógeno; un radical
alquilo (C₁₋₈) sin sustituir o un radical
15 alquilo (C₁₋₈) sustituido por un grupo hidroxí
o por un radical fenilo; un radical fenilo sin
sustituir; un radical cicloalquilo sin sustituir,
conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono en el ci-
clo, preferiblemente ciclohexilo; o un radical
20 fenilo sustituido hasta por tres sustituyentes
seleccionados de entre el grupo que consta de
átomos de cloro y grupos alquilo (C₁₋₃),

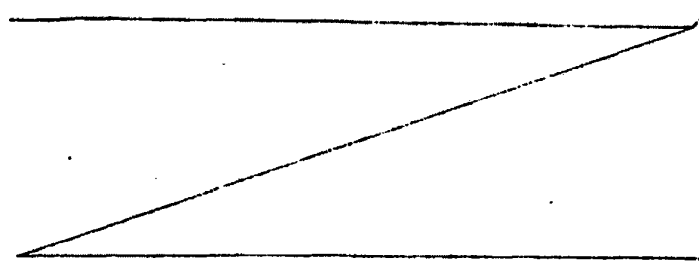




- R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo (C_{1-8}) sin sustituir o un radical alquilo (C_{1-8}) sustituido por un grupo hidroxilo,
- 5 R_3 significa un radical alquilo (C_{1-8}) sin sustituir; un radical cicloalquilo sin sustituir, conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono en el ciclo, preferiblemente ciclohexilo; un radical alquilo (C_{1-8}) sustituido por un grupo hidroxilo o ciano, un átomo de cloro, de bromo o de flúor, preferiblemente un átomo de cloro, o bien por un radical fenilo; un radical fenilo sin sustituir; o un radical fenilo sustituido por metilo o etilo, y
- 10 R_4 significa un radical alquilo (C_{1-8}) sin sustituir; un radical alquilo (C_{1-8}) sustituido por un grupo hidroxilo o ciano o por un átomo de cloro, de bromo o de flúor, preferiblemente por un átomo de cloro; un radical fenilo sin sustituir o un radical fenilo sustituido por metilo o etilo.
- 15

20 En los casos en los que una cualquiera de R_1 a R_4 significa un radical alquilo, se prefiere que tal radical alquilo contenga de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Como ejemplos de radicales carbamoilo y tiocarbamoilo sustituidos pueden darse aquellos que se derivan de las aminas siguientes: metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, etanolamina, isopropanolamina, anilina, toluidina, xilideno, benzilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, di-isopropanolamina, N-metilanilina, N-etilanilina, N-metiltoluidina, N-étil-





toluidina, mesidina y ciclohexilamina, prefiriéndose las mono- y dialquilaminas inferiores sin sustituir y, ante todo, los grupos carbamoilo y tiocarbamoilo sin sustituir ($-\text{CONH}_2$ y $-\text{CSNH}_2$)

Como ejemplos de R_3 pueden darse los siguientes:

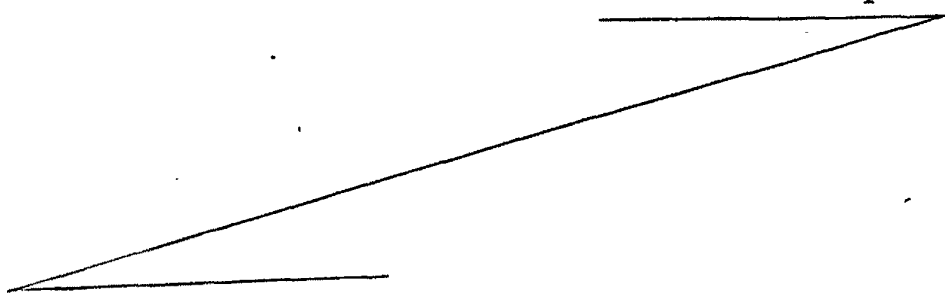
5 metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, ciclohexilo, hidroxietilo, β -cloroetilo, β -cianoetilo, β - o γ -hidroxipropilo, bencilo o feniletilo. Los radicales R_3 preferidos son los radicales alquilo inferiores sin sustituir, prefiriéndose ante todo el metilo y el etilo.

10 Como ejemplos de radicales R_4 pueden citarse los mencionados anteriormente para R_3 con excepción de los radicales alquilo sustituidos por fenilo. Un radical R_4 particularmente preferido es el fenilo sin sustituir.

15 Como significados preferidos para A_2 entran en consideración los radicales fenilo sustituidos según definido más arriba, los radicales $-\text{COR}_4$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_1\text{R}_2$, $-\text{CSNR}_1\text{R}_2$, tales como definidos anteriormente, y $-\text{CN}$.

20 Significados aún más preferidos para A_2 son los radicales $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CSNH}_2$, $-\text{COOR}'_3$, en el que R'_3 significa un radical alquilo (C_{1-4}) sin sustituir, preferiblemente metilo o etilo, prefiriéndose, ante todo, el radical ciano.

Los compuestos de fórmula III son compuestos intermedios apropiados para la producción de colorantes. Así, por ejemplo, aquellos entre los compuestos de fórmula III, en los que A_1

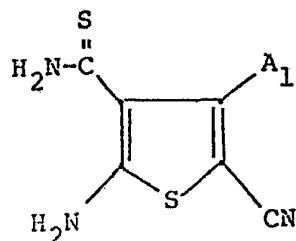




significa alquilo o un radical fénilo sin sustituir o sustituido y A_2 significa $-CN$, $-COOR_3$ o $-COR_4$, tal como definido más arriba, encuentran utilidad en la producción de los colorantes descritos en la solicitud de patente co-pendiente No.

5 (Caso 150-3401).

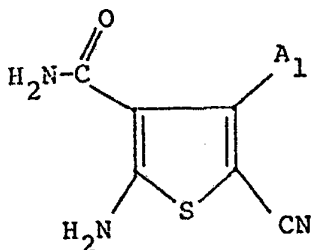
Los compuestos de fórmula III',



III'

en la que A_1 es tal como definida más arriba, tienen utilidad como compuestos intermedios en la producción de 4-amino-6-ciano-tieno-[2,3-c]-tiazoleno.

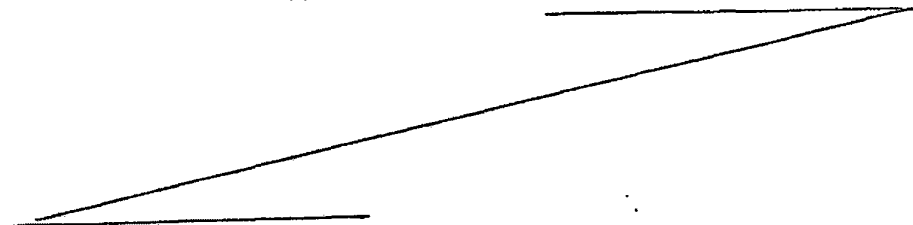
10 Los compuestos de fórmula III', tal como definida más arriba, pueden producirse asimismo mediante reacción de un compuesto de fórmula III'.



III''

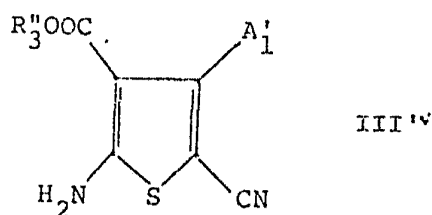
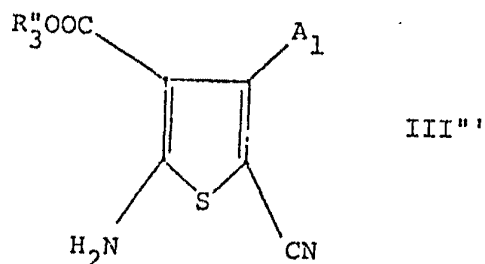
con pentasulfuro fosforoso de acuerdo con métodos conocidos [c.f. Latvijas PSR Zinatnu., Akad. Vestri. Kim. Ser. 1963 (4) 469-477 y C.A. 60, 5391, respectivamente.]

15





Los compuestos de las fórmulas III''' y III''',



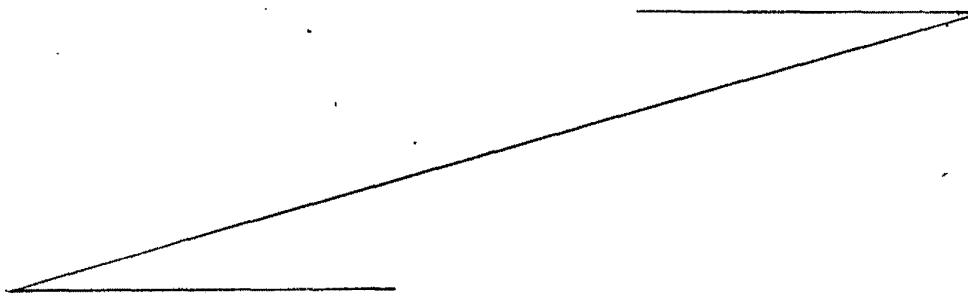
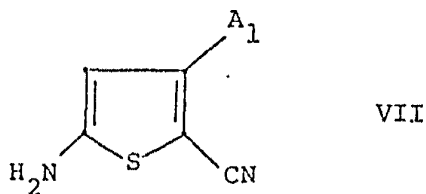
en las que A_1 es tal como definida más arriba,

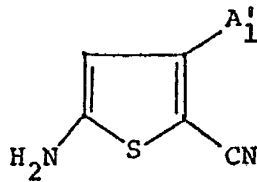
R_3'' significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

5

A' significa metilo o un radical fenilo sin sustituir o sustituido,

pueden saponificarse y descarboxilarse según descrito por K. Gewald, Z. Chem. 7, (5) 186 (1967), para formar compuestos que corresponden a las fórmulas VII y VIII, respectivamente,





VIII

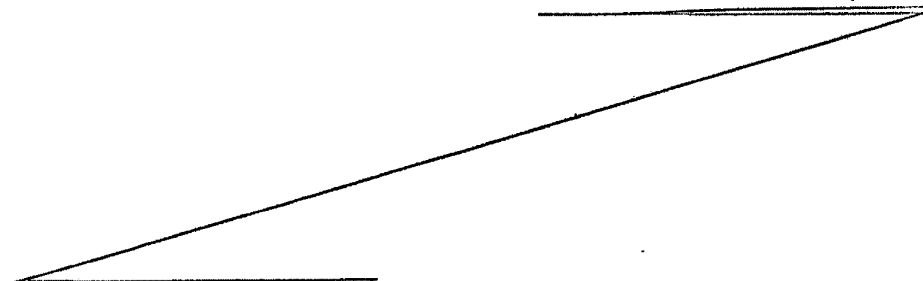
Los citados compuestos de las fórmulas VII y VIII son compuestos intermedios adecuados para la producción de colorantes tales como los descritos en la pendiente solicitud de patente No..... (Caso 150-3407) presentada por la Firma solicitante.

5

Los compuestos de fórmula I y II son conocidos o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos.

Los Ejemplos siguientes tienen el objeto de ilustrar más detalladamente la presente invención. Las partes y los porcentajes se entienden en peso, a menos que se den otras indicaciones. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que entre gramos y mililitros. Las temperaturas se dan en grados centígrados.

10





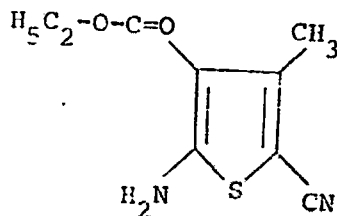
Los valores siguientes fueron obtenidos por análisis

elemental:

	C	H	N	S
Calculado:	51,6	3,1	25,8	19,6
Hallado:	51,5	3,2	25,8	19,6

5. EJEMPLO 2:

Operando según el proceso indicado en el Ejemplo 1, pero reemplazando las 66 partes de malodinitrilo allí usadas por una cantidad correspondiente de cianoacetato de etilo, se obtiene, después de la recristalización en etanol/dioxano, el compuesto de fórmula XIII,



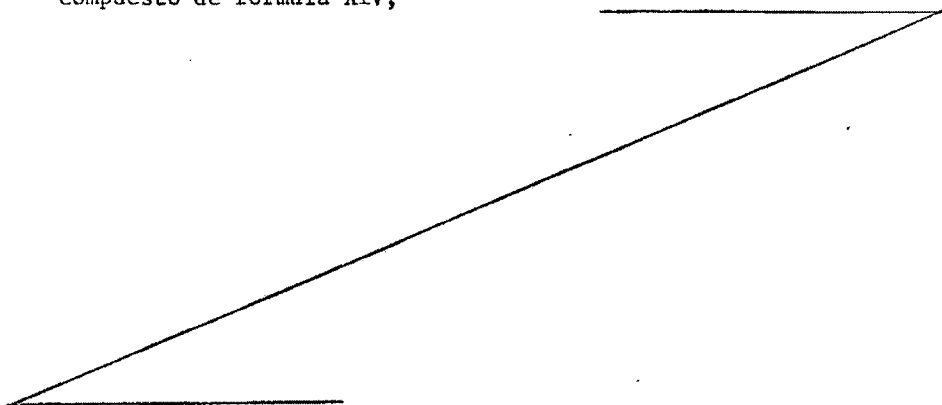
XIII

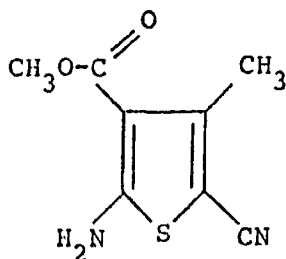
con un rendimiento del 70 %, y teniendo un P.F. de 200-202°C.

EJEMPLO 3:

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 1, pero reemplazando las 66 partes de malodinitrilo allí usadas por una cantidad correspondiente de cianoacetato de metilo, se obtiene el compuesto de fórmula XIV,

15



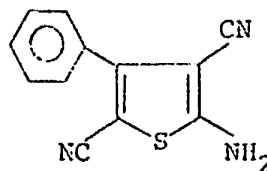


XIV

con un rendimiento de un 80 %.

EJEMPLO 4:

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 1, pero intercambiando las 82 partes del compuesto de fórmula XI allí usadas por una cantidad correspondiente de nitrilo del ácido β -imino- β -fenil-propiónico, se obtiene un compuesto que corresponde a la fórmula XV,



XV

con un rendimiento de un 60 %. Después de la recristalización en etanol/dioxano, el compuesto presenta un punto de fusión de 230°-237°C. La reacción no es tan exotérmica como la del Ejemplo 1, y la temperatura es mantenida entre 90° y 100° por calentamiento.

Por análisis elemental se obtuvieron los valores siguientes:

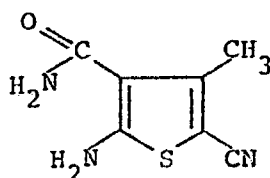




	C	H	N	S
Calculado:	64,0	3,1	18,7	14,2
Hallado:	64,2	3,4	18,6	14,3

EJEMPLO 5:

Operando de acuerdo con el proceso indicado en el
5 Ejemplo 1, pero intercambiando las 66 partes de malodinitrilo
allí usadas por una cantidad correspondiente de cianoacetamida,
se obtiene un compuesto que corresponde a la fórmula XVI,



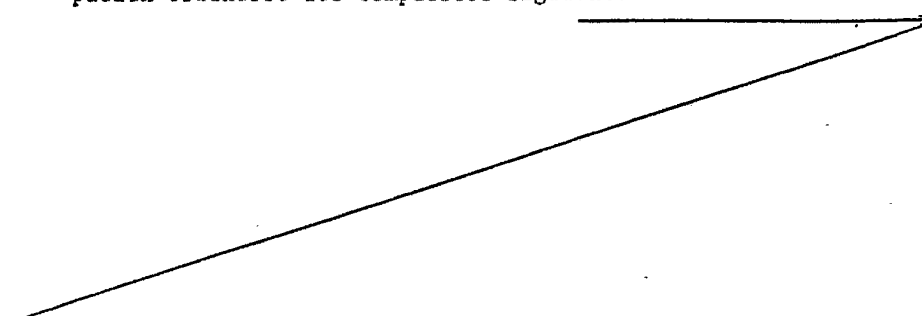
XVI

con un rendimiento del 55 %. Después de la recristalización en
etanol/dioxano, el compuesto tiene un punto de fusión de 235°-237°.
10 La reacción no es fuertemente exotérmica y la temperatura de re-
flujo es mantenida por calentamiento.

El análisis elemental dió los valores siguientes:

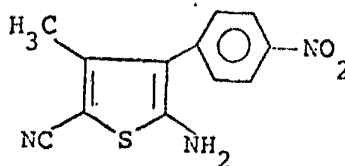
	C	H	N	O	S
Calculado:	46,4	3,9	23,2	8,8	17,7
Hallado:	46,5	3,9	23,0	9,0	17,8

15 En analogía con los Ejemplos indicados más arriba,
pueden obtenerse los compuestos siguientes:

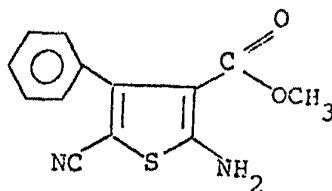




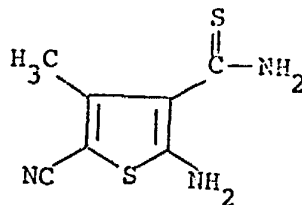
EJEMPLO 6:



EJEMPLO 7:



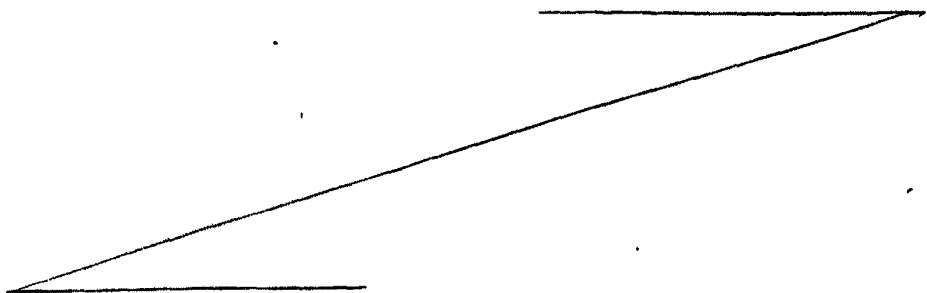
EJEMPLO 8:



EJEMPLO 9:

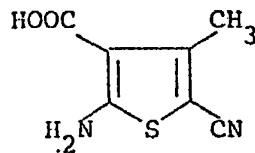
5

En un matraz de reacción teniendo un volumen de 2500 partes y estando equipado con un condensador de reflujo se colocan 196 partes de 2-amino-5-ciano-3-metil-tiofeno-3-carboxilato de metilo en 400 partes de hidróxido de potasio al 20 % en agua





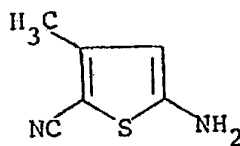
y etanol (proporción entre etanol y agua: 1:1). Se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo con agitación. Al cabo de tres horas, la mezcla se enfría, se mezcla con 800 partes de agua y se la acidifica con ácido sulfúrico diluido. El producto bruto de color marrón claro se purifica y se lava con agua. El producto de filtración se seca en vacío a 60°C. Después de la recristalización en dimetilformamida, se obtiene un producto que corresponde a la fórmula



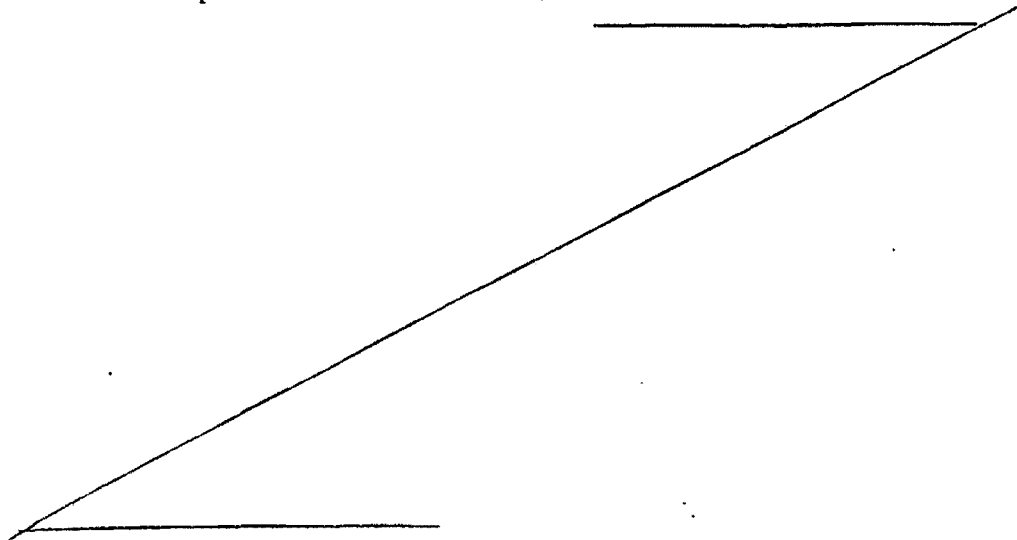
y que tiene un punto de fusión de 165° - 167°C.

10

Por descarboxilación de acuerdo con métodos convencionales, se obtiene un producto que corresponde a la fórmula



con un punto de fusión de 71° - 73°C.

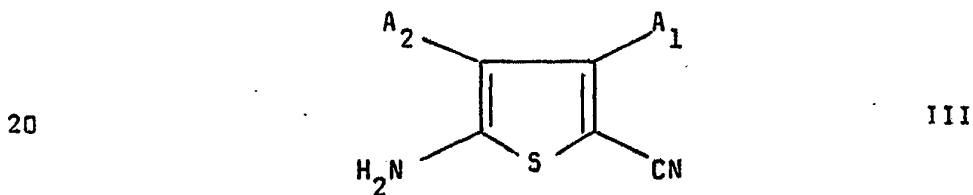




N O T A

5 Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la prác
tica, debe hacerse constar que las disposiciones an
teriormente indicadas, son susceptibles de modifica
ciones de detalle en cuanto no alteren su principio
fundamental, También se hace constar que el invento
10 corresponde a solicitudes de patente presentadas en
Suiza, No. 17535/72, de fecha de 1 de Diciembre de
1.972 y No. 18199/72, de fecha de 14 de Diciembre de
1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que
conceden los Convenios Internacionales en vigor,
siendo lo que constituye la esencia del referido in
vento y por lo que se solicita Patente de Invención
15 por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PRE
PARAR COMPUESTOS TIOFENICOS; caracterizándose por lo
siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar compuestos tio
fénicos, de fórmula III:



en la que A₁ significa un radical que no compite con
la actividad del grupo

