



12 SET 1972

440897

P.- 60.990

INT. CL. CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de LABORATORIOS MADE, S.A. y PATRONATO DE
INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN
DE LA CIERVA"

entidades españolas

establecidas en Avenida de Burgos Km. 5,850 y calle
de Serrano 150, respectivamente, ambas
en Madrid

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
CLORADOS DEL TIOFENO"

POOR
QUALITY

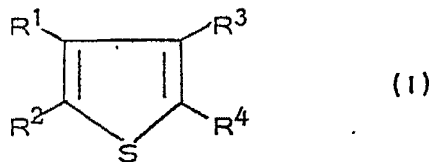
12 SET 1950
RECORDED

1

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de derivados clorados del tiofeno, útiles como pro-
ductos de partida en la fabricación de fármacos, que responden
5 a la fórmula general (I) siguiente :

10



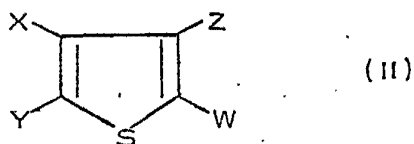
en la que R¹, R², R³ y R⁴ representan indistintamente hidróge-
no o cloro, a condición de que al menos uno de los radicales R¹,
R², R³ ó R⁴ represente un cloro.

15

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento objeto de la presente invención se caracteri-
za porque un compuesto que tiene la fórmula general (II)

20



en la que los sustituyentes X, Y, Z y W representan indistintamen-
te hidrógeno o bromo, siendo al menos uno de ellos un bromo, se
25



- 3 -

1 somete a una reacción de intercambio que transforma todos los sus-
tituyentes bromo existentes en sustituyentes cloro, la cual reacción
de intercambio consiste en el tratamiento del compuesto de fórmula
general (II), en el seno de un disolvente adecuado, indiferente a
5 los reactivos, con cloruro cuproso anhidro, en una proporción mo-
lar aproximada de 1: 1,5 por cada sustituyente bromo que haya de
intercambiarse, calentando el conjunto agitado a la temperatura de
ebullición del disolvente, durante un periodo de tiempo que puede
extenderse hasta las dieciocho horas, y manteniendo la masa de
10 reacción en atmósfera inerte mediante nitrógeno, argon u otro gas.

Como disolventes para la reacción, sin que este aspecto u otros
basados en modificaciones obvias del procedimiento operatorio pue-
dan considerarse limitativas de la invención, se prefieren dimetil-
15 formamida, piridina o sulfóxido de dimetilo.

Para el aislamiento y purificación de los productos de fórmula
(I) así obtenidos basta diluir la masa de reacción con agua, en el
caso de emplear dimetilformamida o sulfóxido de metilo como disol-
20 ventes, o con ácido clorhídrico diluido llevándola hasta neutrali-
dad o acidez, en el caso de emplear como disolvente piridina, y
destilar el conjunto. De esta forma, el compuesto de fórmula (I) se
arrastra por el vapor de agua y basta decantarlo y secarlo sobre
cloruro cálcico para obtenerlo prácticamente puro.

25

12 SEP



1 Los rendimientos que se alcanzan son practicamente cuantitativos y siempre superiores al 80% en los casos menos favorables.

5 Con el fin de ilustrar mejor el procedimiento, se dan a continuación una serie de ejemplos, que no deben considerarse como limitativos de la invención. Todas las temperaturas indicadas lo están en grados centígrados.

Ejemplo 1

10 2-Cloro-tiofeno (I : R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl)

32,6 gr. (0,2 moles) de 2-bromotiofeno y 21,8 gr. (0,22 moles) de cloruro cuproso, en 100 ml de Dimetilsulfoxido seco se calientan con agitación a 130°C durante 12 horas en atmosfera de nitrogeno. La masa de reacción se vierte sobre 1 500 ml. de agua y se destilan unos 250 ml. La capa inferior de 2-clorotiofeno se separa y se seca sobre cloruro calcico. El indice de refracción muestra que el producto es practicamente puro ($n_D^{20} = 1,5508$; $n_D^{20} = 1,5487$). Destila totalmente a 128°C.

20

Ejemplo 2

3-Cloro-tiofeno (II : R² = R³ = R⁴ = H, R¹ = Cl)

48,9 gr. (0,3 moles) de 3-bromotiofeno y 44,5 gr (0,45 moles) de cloruro cuproso, en 150 ml de dimetilformamida seca, se calientan a reflujo con agitación y en atmosfera de nitrogeno durante 12 horas.

25

1 La masa de reacción se vierte sobre agua, 1500 ml, y se destilan unos 300 ml. La capa inferior de 3-clorotiofeno se decanta y seca sobre cloruro cálcico. Es practicamente puro ($n_D^{20} = 1,5522$; $n_D^{20} = 1,5532$). Destila totalmente a 136-72 C.
D bibliografico

5

Ejemplo 3

2,5-dicloro-tiofeno (III : $R^2 = R^4 = Cl$; $R^1 = R^3 = H$)

24,2 gr de 2,5-dibromotiofeno (0,1 moles) y 29,7 gr (0,3 moles) de cloruro cuproso en 75 ml de piridina anhidra, se calientan a reflujo con agitación y en atmosfera de nitrogeno durante 14 horas. La masa de reacción se vierte sobre agua, y se lleva a neutralidad con ácido clorhídrico. Se destilan unos 150 ml de la mezcla. La capa inferior de 2,5-dicloro-tiofeno se decanta y se seca sobre cloruro cálcico. El producto es puro y destila totalmente a 1622 C.
 $(n_D^{20} = 1,5644$; $n_D^{20} = 1,5626$).
D bibliografica

10

15

Ejemplo 4

2,4-dicloro-tiofeno (IV : $R^1 = R^4 = H$; $R^2 = R^3 = Cl$)

20

24,2 gr (0,1 moles) de 2,4-dibromo-tiofeno y 29,7 gr (0,3 moles) de cloruro cuproso en 75 ml de dimetilformamida se calientan a reflujo con agitación y en atmosfera de nitrogeno durante 14 horas. Se vierte ahora sobre 1000 ml de agua y se destila. La capa inferior del 2,4-dicloro-tiofeno se decanta. Seca sobre cloruro calcico dá un índice de refracción $n_D^{20} = 1,5655$. ($n_D^{20} = 1,5660$). Destila totalmente a 1702 C.
D bibliografico

25



- 6 -

1 Ejemplo 5

2, 3-dicloro-tiofeno (V : $R^1 = R^2 = Cl$; $R^3 = R^4 = H$)

87 gr (0,36 moles) de 2,3-dibromo-tiofeno y 107 gr de cloruro cuproso (1,08 moles) en 150 cc de dimetilsulfoxido seco se calientan con agitación y en atmosfera de Nitrogeno durante 14 horas a 130°C. La masa de reacción se vierte sobre 1500 ml de agua y se destilan 250 ml de la mezcla. La capa inferior del 2,3-dicloro-tiofeno se decanta y seca sobre cloruro calcico ($n_D^{20} = 1,5728$; $n_D^{20} = 1,5665$).
10 Destila entre 173-174°C. D bibliografica

Ejemplo 6

3, 4-dicloro-tiofeno (VI ; $R^1 = R^3 = Cl$; $R^2 = R^4 = H$)

15 24,2 gr (0,1 moles) de 3,4-dibromo-tiofeno y 29,7 gr (0,3 moles) de cloruro cuproso en 75 ml de piridina anhidra, se calientan a reflujo durante 14 horas en atmosfera de nitrogeno. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico diluido, 1000 ml, y se destilan 150 ml. La capa inferior de 3,4 diclorotiofeno se decanta y se seca sobre Cloruro Cálculo. ($n_D^{20} = 1,5730$; $n_D^{20} = 1,5762$). El producto destila
20 entre 182-5°C. D bibliografica

Ejemplo 7

2, 3, 5-tricloro-tiofeno (VII : $R^1 = R^2 = R^4 = Cl$; $R^3 = H$)

25 48,1 gr (0,15 moles) de 2,3,5-tribromo-tiofeno y 53,5 gr (0,54 moles)



- 7 -

1 de cloruro cuproso en 150 ml de dimetilsulfoxido se calientan 16 ho-
ras a 130 °C con agitación y en atmosfera inerte. La masa de reac-
ción se vierte sobre 1500 ml de agua, y la mezcla se destila hasta
obtener unos 250 ml de destilado. El 2,3,5-tricloro-tiofeno se decan-
5 ta y seca sobre cloruro cálcico. ($n_D^{20} = 1,5792$; $n_D^{20} = 1,5791$).
Redestilado pasa en su totalidad entre 198-199°C. D bibliografía.

Ejemplo 8

2,3,4-tricloro-tiofeno (VIII : $R^1 = R^2 = R^3 = Cl$; $R^4 = H$)

10

32 gr (0,1 moles) de 2,3,4-tribromo-tiofeno y 36 gr (0,45 moles)
de cloruro cuproso en 100 ml de piridina anhidra se calientan a re-
flujo y con agitación bajo atmosfera inerte durante 16 horas. La ma-
sa de reacción se vierte sobre 1000 ml de clorhídrico 2N y la mez-
15 cla se lleva a ebullición recogiendo 200 ml de destilado. La capa
inferior de 2,3,4-tricloro-tiofeno se decanta y se seca sobre cloru-
ro calcico. Su índice de refracción $n_D^{20} = 1,5870$ es similar al bi-
bliografico $n_D^{20} = 1,5861$. El producto destila a 209-10 °C.
D bibliografía

20 Ejemplo 9

2,3,4,5-tetracloro-tiofeno (IX : $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = Cl$)

40 gr (0,1 moles) de tetrabromo tiofeno y 100 gr (1 moles) de cloru-
ro cuproso en 150 ml de dimetilformamida se calientan a reflujo du-
25 rante 18 horas, con agitación y en atmosfera de nitrogeno. El pro-
ducto de reacción se vierte sobre 1500 ml de agua y se lleva a ebu-

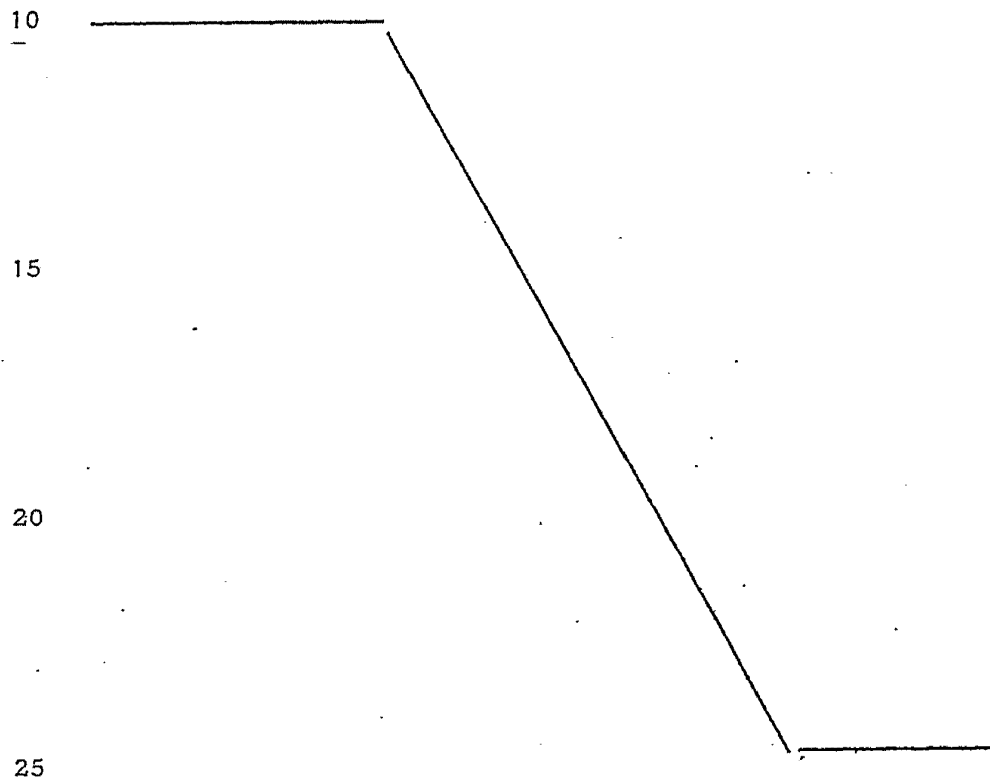
12 SEP 1977



- 8 -

1 Ilción. La capa inferior del destilado se decanta y seca sobre cloruro cálcico. Se filtra y se abandona en nevera. Cristaliza en cristales blancos p. f = 29-30 °C.

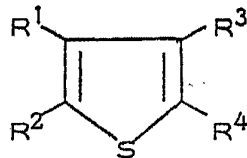
5 En resumen, la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes



1 REIVINDICACIONES

1a. - Un procedimiento para la preparación de derivados clorados del tiofeno, que responde a la fórmula general (I)

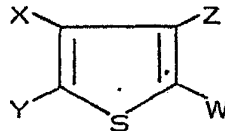
5



(I)

10 en la que R¹, R², R³ y R⁴ representan indistintamente hidrógeno o cloro, a condición de que al menos uno de los radicales R¹, R², R³ ó R⁴ represente un cloro, caracterizado porque un compuesto que tiene la fórmula general siguiente

15



(II)

15 en la que los sustituyentes X, Y, Z y W representan indistintamente hidrógeno y bromo, siendo al menos uno de ellos un bromo, se somete a una reacción de intercambio que transforma todos los sustituyentes bromo existentes en sustituyentes cloro, la cual reacción de
20 intercambio consiste en el tratamiento del compuesto de fórmula general (II) con cloruro cuproso anhidro, en el seno de un disolvente adecuado y en atmósfera inerte.

25 2a. - Un procedimiento, según la reivindicación 1a, caracterizado porque el disolvente es sulfóxido de dimetilo.

3ª.- Un procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente es dimetil formamida.

5 4ª.- Un procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente es piridina.

10 5ª.- Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas de reflujo del disolvente empleado.

15 6ª.- Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la calefacción a reflujo se extiende hasta dieciocho horas y la atmósfera de la reacción se mantiene inerte.

7ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados clorados del tiofeno.

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

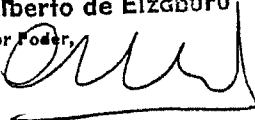


- 11 -

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina
por una sola cara

Madrid, 11.OCT.1976

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,




VGD.