

440990

Int. Cl.:	<del>A23L, C07D</del>
	A23L, C07D

PATENTE DE INVENCION  
 Ref. O. Z. 31333/31334/31335

3.<sup>a</sup> COPIA

*Memoria Descriptiva*

sobre:

440990

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  
 TIOPENSACARINAS.

**CONCEDIDA**

25 FEB. 1977

*Solicitante:* BASF AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residen  
 te en 6700 Ludwigshafen, Republica Federal Alemana.

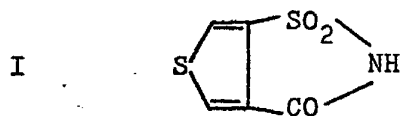
-----

La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas tiofensacarinas que se destacan por un excelente poder endulcorante, ausencia de resabio y atoxicidad.

5 Muy pocos de los compuestos químicos apropiados como endulcorantes se usan en la práctica y ninguno de entre ellos cumple con los tres requisitos, a saber, elevado poder endulcorante, atoxicidad y ausencia de un gustillo o resabio al mismo tiempo.

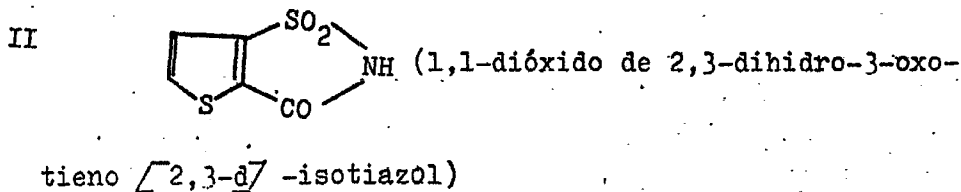
10 Debido a la creciente demanda para endulcorantes, se planteó el cometido de proponer una sustancia endulcorante que corresponde a los 3 criterios mencionados.

Dicho cometido se soluciona sorprendentemente con los compuestos de las fórmulas

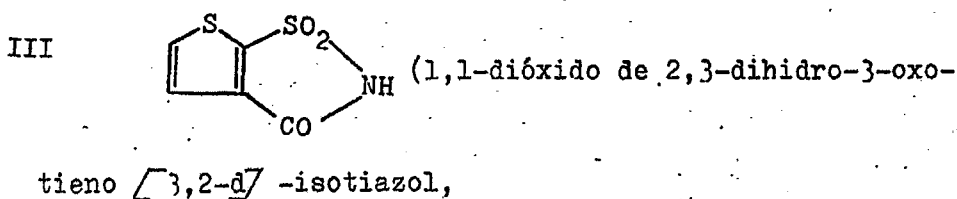


(1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-

15 oxo-tieno [3,4-d] - isotiazol)



y



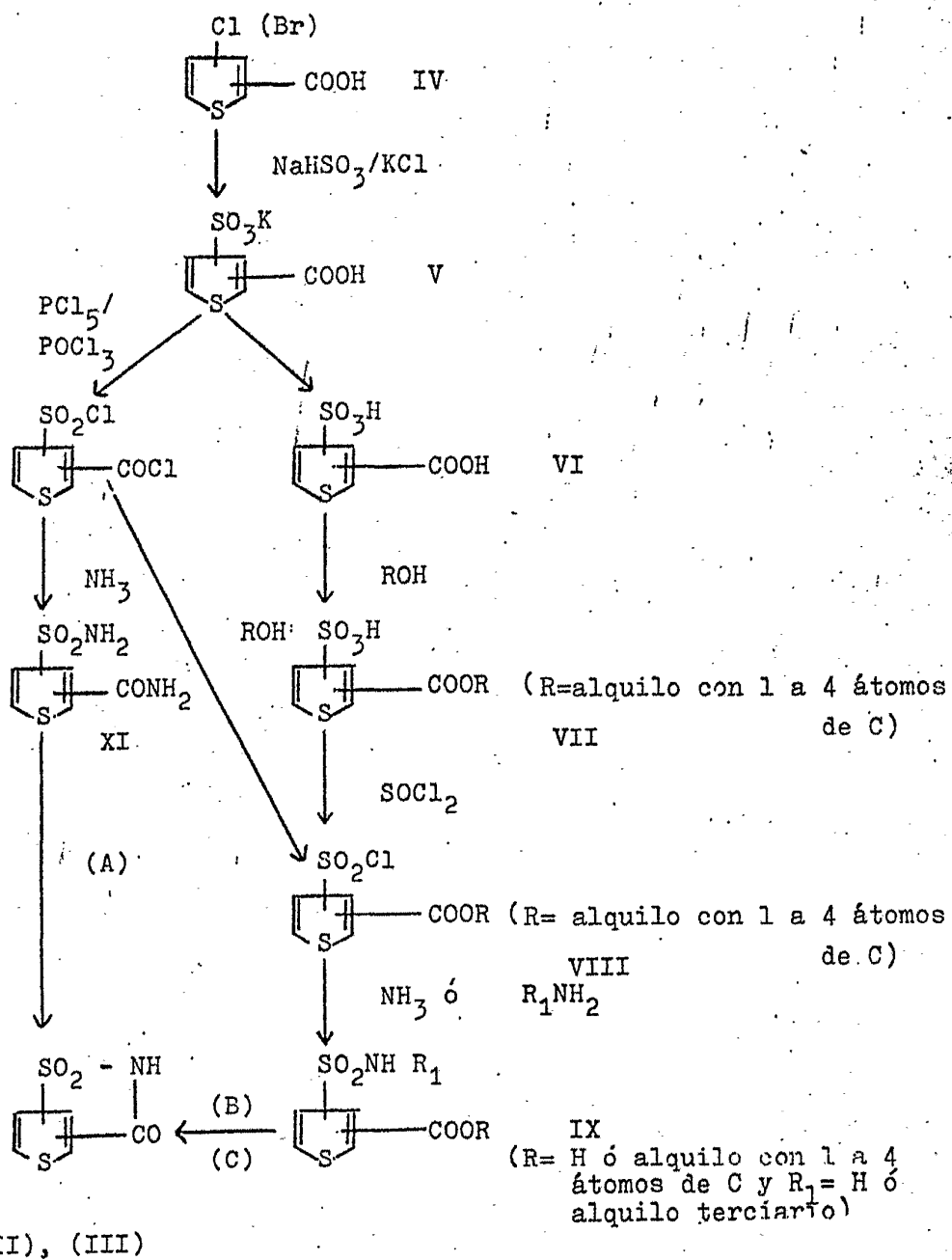
así como sus sales hidrosolubles y atóxicas.

Entre estos compuestos, (I) tiene el mayor poder endulcorante por lo que se prefiere.

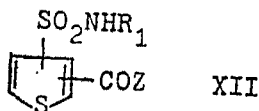
10 Como sales de las tienosacarinas I a III entran en consideración todas las sales no tóxicas, a saber fisiológicamente inofensivas. Esto son, sobre todo, las sales alcalinas, tales como las sales de potasio y, especialmente, de sodio, las sales de aluminio, las sales alcalinotérreas, especialmente, la sal cálcica. Otros cationes de las sales que pueden entrar  
15 en consideración pueden ser elegidos, en caso dado, por el perito, ya que los cationes han de ser, como se indicó más arriba, inofensivos y solubles en agua y estas propiedades de determinados cationes son bien conocidas, o bien se pueden verificar, por ejemplo en caso de la solubilidad en agua,  
20 por un simple ensayo.

Para preparar los nuevos compuestos (I) a (III) se parte por ejemplo de los ácidos cloro o bien bromotiofeno-carboxílicos de la fórmula IV (o bien en la obtención de III también del ácido 2,5-diclorotiofeno-3-dicarboxílico), en los  
5 cuales el átomo de cloro y el grupo carboxílico se encuentran en átomos de carbono vecinos, y se realizan las demás reacciones según el siguiente esquema de fórmulas:

(En todas las fórmulas los sustituyentes se hallan en átomos de carbono vecinos del anillo tiofeno.)



Por lo tanto, la reacción dando las tiofensacarinas se puede describir, en resumen, como la ciclización de compuestos de la fórmula



- 5 en la que los radicales  $\text{SO}_2\text{NHR}_1$  y  $\text{COZ}$  siempre se encuentran en átomos de carbono vecinos y  $Z$  significa un grupo funcional fácil de separar y, en especial, los radicales  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$  u  $\text{OR}$ , representando  $R$  un radical alquilo de bajo peso molecular, especialmente, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- 10 y siendo  $R_1$  hidrógeno o un radical alquilo terciario con, por ejemplo, 4 a 13 átomos de carbono, especialmente, un radical butilo terciario, con la ayuda de agentes de condensación, que se detallarán en forma ejemplar en lo sucesivo, y en presencia o ausencia de un disolvente.
- 15 En detalle se puede proceder de tal forma que se prepara la amida de ácido sulfamoiil-tiofencarboxílico XI según el camino (A), que se cicliza directamente en presencia de agentes de condensación, por ejemplo de solución de alcoholato alcalino, alcohólico, a presión normal o reducida, por ejemplo a 1 a 10
- 20 atm. y a temperatura de 50 a  $200^\circ\text{C}$ , por ejemplo  $120^\circ\text{C}$ , dando tiofensacarina. Como agentes de condensación entran en consideración, además, los haluros alcalinos y alcalinotérreos,

las amidas alcalinas o los metales alcalinos. Como disolventes se utilizan por ejemplo disolventes anhidros, inertes, tales como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, amida de ácido tris-dimetilamino-fosfórico, nitrometano, piridina. hidrocarburos alifáticos y aromáticos, pero en especial alcoholes alifáticos inferiores.

Según el camino (B) se cicliza el éster de ácido sulfamoil-tiofencarboxílico. El anillo se cierra, convenientemente, transformando los ésteres con alcoholes de bajo peso molecular, por ejemplo alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono de la fórmula IX, a saber, el éster de ácido 3-sulfamoil-tiofen-4-carboxílico, el éster de ácido 2-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico y el éster de ácido 3-sulfamoil-tiofen-2-carboxílico, por ejemplo mediante hidróxidos alcalinos, alcoholatos alcalinos o alcalinotérreos, hidruros alcalinos o alcalinotérreos, amidas o metales alcalinos en su sal alcalina o alcalinotérrea, anhidra o con un hidróxido de amonio cuaternario, tal como por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio en la sal tetraalquilamónica, anhidra, y calentándolo en disolventes anhidros, por ejemplo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, nitrometano, piridina, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, pero preferentemente, en alcoholes alifáticos, inferiores, entre 50°C y temperatura de ebullición.

Según el camino (C) se cicliza un compuesto de la fórmula general IX, en la que R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un alquilo terciario y R es hidrógeno o un radical alquilo de bajo peso mole-

olar, convenientemente, calentándolos en ausencia de disolventes, en caso dado, en presencia de catalizadores sólidos, tales como óxidos de metal, por ejemplo óxido de torio (IV), u óxido de aluminio, sales minerales, tales como sulfuros, fosfato cálcico terciario o secundario, fosfato de aluminio, fosfato bórico, intercambiadores de iones ácidos y metales, y obteniendo la tiofensacarina formada como sublimado, o calentándolos en un disolvente de elevado punto de ebullición, inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo tolueno, xileno, dimetilsulfona y fracciones de gasolina superiores, en presencia de ácidos Lewis, tales como el pentóxido fosfórico, el cloruro de aluminio o ácidos, tales como el ácido sulfúrico, polifosfórico, ácidos arilsulfónicos o intercambiadores de inones sulfonados o  $PCl_5$ , preferentemente, a reflujo hasta ebullición. Pero se prefiere en especial la ciclización por calentamiento con ácido polifosfórico. Se obtienen resultados similares calentando ácidos sulfamoiltiofen-carboxílicos con agentes, tales como cloruro de tionilo, que son capaces de transformar el ácido carboxílico en el haluro de ácido.

20 Como compuesto de la fórmula IX también entra en consideración un ácido tiofencarboxílico, en caso dado, sustituido en el sulfamoilnitrógeno. Así se puede transformar el cloruro de ácido tiofen-3-sulfónico en la amida de N-terc.-butil-tiofen-3-sulfona, de la que se puede obtener por reacción con n-butillitio el ácido 3-(N-terc.-butilsulfamoil)-tiofen-2-carboxílico. Este ácido tiofencarboxílico se cicliza, a continuación, en la forma arriba indicada.

Los compuestos intermedios de las fórmulas V a IX, así como los ácidos 4-clorotiofen-3-carboxílicos son, en cuanto se puede verificar, compuestos nuevos, siendo preciso hacer resaltar, sobre todo, los cloruros de ácido clorosulfoniltiofen-carboxílicos de la fórmula X. También los bromuros correspondientes se pueden preparar en forma análoga y se prestan asimismo para la reacción arriba descrita.

Tienen una importancia similar los ésteres de ácido clorosulfoniltiofen-carboxílicos, especialmente, con alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono, que constituyen sustancias de partida muy adecuadas para la obtención de las nuevas tiofensacarinas.

Las nuevas tiofensacarinas de las fórmulas I, II y III son compuestos ácidos que se utilizan como tales o, especialmente, en forma de sus sales no tóxicas como sustancias endulcorantes. Las sales se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas I a III según métodos conocidos por reacción con bases orgánicas o inorgánicas, apropiadas; preferentemente se utilizan hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido de potasio u óxidos de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de calcio.

De las nuevas tiofensacarinas el 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno [3,4-d] -isotiazol tiene el mayor poder endulcorante, es aproximadamente 1000 veces más dulce que caña de azúcar y con ello aproximadamente dos veces más dulce que sa-

carina.

Los otros dos isómeros II y III; si bien, son un poco menos dulce que sacarina (II: 250 veces, III: 350 veces más dulce que caña), pero todos los tres isómeros son desde el punto  
5 de vista del sabor y según el juicio de un gran número de expertas de sabor, por la ausencia de cualquier resabio amargo, muy superior a la sacarina, y solamente se pueden comparar, en cuanto a la calidad de sabor, con el ciclamato mundialmente conocido como endulcorante, presentando, sin embargo, un  
10 valor endulcorante múltiple en comparación con este último. Además, los compuestos conformes a la invención son atóxicos. Por lo tanto, se prestan, en especial, como endulcorantes sintéticos, por ejemplo para endulzar comidas y bebidas, así como para mejorar el sabor de medicamentos. Por su elevado po-  
15 der endulcorante y falta de valor nutritivo, los compuestos conformes a la invención son especialmente valiosos para endulzar alimentos para diabéticos, así como para personas que tienden a la obesidad y aquellos que padecen de enfermedades intestinales. Además, también se pueden emplear como aditivos  
20 para forrajes en la ganadería.

#### EJEMPLOS

1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno-[3,4-d]-isotiazol

EJEMPLO 1

2,14 g de metiléster de ácido 4-sulfamoi1-tiofen-3-carboxílico  
IX se calientan por 18 horas en 10,2 ml de solución de me-  
tilato sódico, metanólica 1 normal bajo refrigeración a  
5 reflujo hasta hervir. Luego, se evapora el metanol, se absor-  
be el residuo en agua y bicarbonato y se extrae la fase  
acuosa con cloruro metilénico y se acidifica con ácido clor-  
hídrico concentrado, precipitándose el 1,1-dióxido de 2,3-  
dihidro-3-oxo-tieno- [3,4'-d] - isotiazol I. Los cristales  
10 se filtran por succión y se recristalizan a partir de agua.  
p.f. 258°C (sublimación a partir de 200°C). Rendimiento: 80 %.

El producto de partida se puede preparar del siguiente modo:  
A una solución hirviente de 100 g de pentacloruro fosfórico  
en 250 ml de tetracloruro de carbono abs. se introducen gota  
15 a gota en el curso de 2 horas 25 g del metiléster de ácido  
3-cetotiofen-4-carboxílico conocido de publicaciones químicas,  
disuelto en un poco tetracloruro de carbono abs. A continua-  
ción, se sigue calentando por otras 15 horas bajo refrigera-  
ción a reflujo a ebullición hasta terminado el desarrollo de  
20 HCl, y la mezcla de reacción se concentra bajo presión reduci-  
da, evaporándose la mayor cantidad de los cloruros fosfóricos.  
El residuo se agita por 1 hora con agua glacial, la fase  
orgánica se separa, la fase acuosa se extrae nuevamente con clo-  
ruro metilénico, las fases orgánicas, reunidas se secan con sul-  
25 fato sódico y se concentran. El aceite pardo restante  
compuesto de cloruro de ácido 4-cloro-tiofen-3-carboxílico  
se calienta, ahora, con sosa caústica acuosa,

2 normal a 50°C durante el tiempo suficiente para que se forme una solución parda, homogénea. Esta se extrae una vez con cloruro metilénico, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y los cristales consistiendo en ácido 4-cloro-  
5 tiófen-3-carboxílico (IV) que se separan se filtran por succión. Para purificar se disuelven los cristales filtrados en bicarbonato y se precipitan nuevamente con ácido clorhídrico concentrado. Se puede recrystalizar a partir de agua, p.f. 164°C. Rendimiento: 23 %.

10 En un autoclave de vidrio se disuelven 8,6 g de ácido 4-cloro-  
tiófen-3-carboxílico (IV) en 23 ml de agua, conteniendo 2,1 g de hidróxido sódico, se añade una solución de 5,6 g de hidrogensulfito sódico en 16 ml de agua y la solución se hace con sosa cáustica al 30 por ciento apenas alcalina. Luego, se  
15 mezcla con 0,43 g de cloruro de cobre (I) y se calienta por 16 horas a 140 - 142°C. Después de enfriado se filtra el óxido de cobre (I) rojo por succión y el filtrado se acidifica con 7 ml de HCl concentrado, precipitándose producto de partida sin reaccionar, que se elimina por extracción con cloruro  
20 metilénico. La solución ácida se mezcla bajo agitación con 12 g de cloruro de potasio, separándose después de enfriar a 0°C la sal de potasio del ácido 4-sulfo-tiófen-carboxílico V en forma de cristales incoloros. Rendimiento: 80 %.

25 Análisis elemental: Calc: C : 24,28 H : 1,22  
Encontr.C : 24,28 H : 1,21

8,2 g de la sal de potasio del ácido 4-sulfo-tiofen-3-carboxílico (V) se disuelven en 50 ml de agua y esta solución se hace pasar a través de una columna de intercambiadores de iones (intercambiador de iones fuertemente ácido), que está cargada con protones, enjuagando con agua durante el tiempo suficiente para que el valor pH de la solución saliente ascienda a 5. La solución se evapora al vacío hasta quedar seca y el residuo cristalino consistiendo en ácido 4-sulfo-tiofen-3-carboxílico (VI) se recristaliza a partir de un poco de agua. p.f. 154°C. Rendimiento: 95 %.

Se disuelven 7,6 g de ácido 4-sulfo-tiofen-3-carboxílico (VI) en 140 ml de metanol absoluto y 65 ml de cloroformo abs. y se calienta la mezcla bajo refrigeración a reflujo hasta ebullición, destilando el agua de reacción como azeotropo ternario (cloroformo, metanol, agua) a través de una columna de rellenos (lm) (la esterificación se realiza en forma autocatalítica mediante el grupo sulfo). A continuación, se evapora bajo presión reducida, el residuo se mezcla para eliminar los trazos de metanol con 100 ml de cloroformo y se concentra a presión normal. El aceite pardo, restante consistiendo en metiléster de ácido 4-sulfo-tiofen-3-carboxílico (VII) se cristaliza inmediatamente después de enfriado. Sin embargo, los cristales son higroscópicos y se deshacen tan rápidamente al estar expuestos al aire que resulta imposible determinar exactamente el punto de fusión según Kofler. Rendimiento: 100 %

7,4 g de metiléster de ácido 4-sulfo-tiofen-3-carboxílico  
(VII) se disuelven en 50 ml de cloruro de tionilo y la mezcla  
se calienta por 16 horas y bajo refrigeración a reflujo hasta  
ebullición. Luego, se evapora bajo presión reducida hasta  
5 se quía y el aceite amarillo claro, restante, consistiendo en  
metiléster de ácido 4-cloro-sulfonil-tiofen-3-carboxílico  
(VIII) <sup>se hace cristalizar</sup> con petroléter. p.f. después de recrystalizar a partir  
de petroléter: 71°C, rendimiento: 94 %

Se disuelven 4 g de metiléster de ácido 4-cloro-sulfonil-tiofen-  
10 3-carboxílico (VIII) en 50 ml de cloroformo abs. y se intro-  
duce amoníaco a temperatura ambiente hasta que la reacción  
vuelve alcalina. Se sigue agitando por otra media hora, se  
extrae el cloruro de amonio con agua, se seca la fase orgá-  
nica y se concentra. El residuo cristalino, consistiendo en  
15 metiléster de ácido 4-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico (IX;  
R<sub>1</sub> = H) se recrystaliza a partir de etanol. p.f. 128°C.  
Rendimiento: 85 %

#### EJEMPLO 2

1,0 g de ácido 4-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico (IX; R<sub>1</sub> = H,  
20 R = H) se introducen en 15 ml de ácido polifosfórico y se  
calienta por una hora sobre baño de agua. Se vierte sobre  
hielo, los cristales precipitados, consistiendo en 1,1-dióxido  
de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno-3,4-d7-isotiazol (I) se filtran  
por succión y se recrystalizan a partir de agua. Rendimien-

to: 60 %

El producto de partida se puede obtener del siguiente modo:  
2,0 g de metiléster de ácido 4-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico  
(IX) se disuelven en 20 ml de NaOH 2 normal, la solución se  
5 calienta por 1/4 de hora sobre baño de agua, la solución se  
acidifica con ácido clorhídrico concentrado, los cristales  
incoloros precipitados, consistiendo en ácido 4-sulfamoil-  
tiofen-3-carboxílico (IX); ( $R_1, R_2 = H$ ), se filtran por succión  
y se recrystalizan a partir de agua. p.f. 215 a 216°C. Rendi-  
10 miento: 95 %

### EJEMPLO 3

Sal de monopotasio del ácido 4-sulfo-tiofen-3-carboxílico (V)

En un autoclave se disuelven 60 g (0,37 mol) de ácido 4-  
clorotiofen-3-carboxílico (IV) y 14,7 g (0,37 mol) de NaOH  
15 en 160 ml de agua, y se agrega una solución de 40 g (0,384  
mol) de NaHSO<sub>3</sub> (anhidro) en 110 ml de agua y la solución se hace  
apenas alcalina (aproximadamente pH 7,5) con sosa cáustica al  
30 por ciento. Ahora se añaden 3 g de cloruro de cobre I  
y se calienta por 16 horas a 143°C. Después de enfriado se  
20 filtra del Cu<sub>2</sub>O rojo (a veces fuertemente mezclado con sulfuro  
de cobre negro) y se acidifica con 50 ml de ácido clorhídrico  
concentrado a una temperatura de 40°C. Se precipita compues-  
to IV sin reaccionar que se puede filtrar por succión. La  
solución ácida se mezcla bajo calentamiento con 80 g de clo-

ruo de potasio, precipitándose después de enfriado V en forma de cristales incoloros, cúbicos. Estos se filtran, después de enfriarlos a 5° durante la noche, sin lavado ulterior y se hierren dos veces con 300 ml respectivamente de acetona para eliminar el material de partida restante (IV).

Rendimiento: 68 g (85 %, tomando en consideración el material de partida sin reaccionar [ 7 g ]).

Cloruro de ácido 4-clorosulfonil-tiofen-3-carboxílico (X)

94,6 g (0,384 mol) de sal monocalcica del ácido sulfotiofen-3-carboxílico (V) se suspenden en 390 ml de POCl<sub>3</sub> y bajo 10  
agitación se adicionan 150,8 g (0,768 mol) de PCl<sub>5</sub> (fuerte desarrollo de HCl). A continuación, se calienta por otras 3 horas bajo agitación sobre baño de agua; se enfría a temperatura ambiente, se filtra de las sales inorgánicas y el POCl<sub>3</sub> se 15  
destila lo mejor posible bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 400 ml de cloroformo seco para eliminar las sales inorgánicas restantes, se filtra y se concentra. El residuo cristaliza durante el enfriamiento y se emplea sin purificación ulterior en la siguiente etapa.

20 Rendimiento: 90,8 g (96,5 %), p.f. 78 a 79°C.

Metiléster de ácido 4-clorosulfonil-tiofen-3-carboxílico (VIII)

44,1 g (0,18 mol) de cloruro de ácido 4-clorosulfonil-tiofen-3-carboxílico (x) se disuelven en 450 ml de cloroformo abs., se añaden 9,6 g (0,3 mol) de metanol abs. y la mezcla se ca- 25  
lienta por 9 horas bajo refrigeración a reflujo hasta ebulli-

ción (hasta terminado el desarrollo de HCl). Luego, se concentra bajo presión reducida al vacío hasta sequía, cristalizándose el residuo. El producto bruto se puede emplear en la siguiente etapa.

5 Rendimiento: 39,9 g (92 %), p.f. 71°C

Metiléster de ácido 4-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico

(IX; R<sub>1</sub> = H; R = CH<sub>3</sub>)

39,9 g (0,166 mol) de metiléster de ácido 4-cloro-sulfonil-tiofen-3-carboxílico (VIII) se disuelven en 400 ml de cloroformo abs. y se introduce amoníaco a temperatura ambiente hasta que la reacción vuelve alcalina. Después de agitar por otras 3 horas a temperatura ambiente, atendiendo a que la solución permanezca alcalina, se extrae con agua, la fase orgánica se seca y se concentra. El residuo cristalino se

10

15

recristaliza a partir de etanol, sin embargo, para utilizarlo ulteriormente basta digerirlo en éter.

Rendimiento: 31,6 g (86 %), p.f. 128°C

1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno- $\sqrt{3,4-d}$ -isotiazol

(I) 31,6 g (0,143 mol) de metiléster de ácido 4-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico (IX; R<sub>1</sub> = H; R = CH<sub>3</sub>). Se calientan por 20 horas en 150 ml de solución de metilato sódico, metanólico, 1 normal bajo refrigeración a reflujo a ebullición. A continuación, se evapora el metanol, se absorbe el residuo en agua, se extrae la fase acuosa con cloruro metilénico y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, precipitándose el.

20

25

producto en forma cristalina. Se puede recrystalizar a partir de agua o etanol.

Rendimiento: 21,1 g (78 %), p.f. 258°C

EJEMPLO 4

5 Amida de ácido 4-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico (XI)

Bajo agitación se introduce en una solución de 5 g (20,4 m moles) de cloruro de ácido 4-clorosulfonil-tiofen-3-carboxílico (X) en 50 ml de cloroformo seco a temperatura ambiente gas de amoniacó secado; la temperatura sube a 50°C y se precipita una sustancia incolora (consistiéndo en (XI) y NH<sub>4</sub>Cl). Se introduce amoniacó durante el tiempo suficiente para que la solución presente con un papel de pH humedecido una reacción alcalina (aproximadamente 150 minutos). La sustancia precipitada se filtra y se suspende en 50 ml de metanol, se mezcla con 15 3,5 g de bicarbonato sódico y se calienta por 15 minutos a ebullición bajo refrigeración a reflujo (hasta terminado el desarrollo de NH<sub>3</sub>). Después de enfriado se filtra el cloruro sódico formado y el filtrado se concentra a 10 ml; por ello se cristaliza el producto (XI). El producto bruto se recrystaliza a partir de metanol. 20

Rendimiento: 1,7 g (40 %), p.f. 218 a 219°C

1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno- $\sqrt{3,4-d-7}$ -isotiazol (I)  
0,41 g (2 m moles) de amida de ácido 4-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico (XI) se calientan en 8 ml de solución de metila-

tosódico, metanólico, 1 normal en el autoclave por 16 horas a 120°C. Después de enfriar se evapora el alcohol, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloruro metilénico. La fase acuosa de reacción alcalina se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y la precipitación se filtra. El producto bruto se recristaliza a partir de agua adicionándole un poco de carbón activo.

Rendimiento: 0,27 g (71 %), p.f. 258°C.

1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno-2,3-d7 - isotiazol

10 (II)

EJEMPLO 5

Acido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico (IV)

En una instalación de 25 l dotado de agitador, tolva cuenta-gotas, grifo de desagüe en el fondo y refrigerador a reflujo con tubo de escape para gas se introducen 14,5 g de tetracloruro de carbono absoluto (que se calentaron con 500 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> por una hora a ebullición bajo refrigeración a reflujo y se destilaron, a continuación) y se añaden 2200 g (10,05 moles) de PCl<sub>5</sub> bajo agitación. Se calienta a ebullición, disolviéndose el PCl<sub>5</sub> (se deposita un poco de PCl<sub>5</sub> en el grifo de desagüe). A la solución hirviente se introducen 660 g (4,18 moles) de metiléster de ácido 3-hidroxitiofen-2-carboxílico (obtenido según las indicaciones de la memoria de patente alemana 1 020 641) disuelto en 2 l de tetracloruro de carbono ab-

soluto en el curso de 4 horas y en forma de una corriente apenas continua (fuerte desarrollo de HCl).

La solución amarilla se calienta por otras 15 horas bajo enfriamiento a reflujo a ebullición. Luego se destilan en el curso de 2 horas 12 l de tetracloruro de carbono. Después de enfriar a 40°C se hace fluir la solución concentrada a través del grifo de desagüe. En el aparato se introducen, ahora, 2 l de agua y 4 kg de hielo. Bajo agitación se introduce la fase orgánica en una corriente rápida para la hidrólisis del oxiclорuro fosfórico, manteniendo la temperatura a - 2°C introduciendo gradualmente 2 kg de hielo, en total. A continuación, se mantiene la temperatura bajo agitación rápida por 30 min. a + 2°C y otros 90 minutos a +5°C mediante enfriamiento con, en total, 5 kg de hielo seco que se introduce directamente en la solución. La fase orgánica, más pesada, que contiene ahora solamente el cloruro de ácido de IV se descarga a través del grifo de desagüe. Después de limpiar los aparatos se calientan 12 l de agua a 90°C y la fase orgánica se alimenta gota a gota en el curso de 2 horas y de tal manera que el tetracloruro de carbono se destile en la misma medida en forma azeotrópica con agua. En el grifo de desagüe se deposita una impurificación aceitosa, de color pardo oscuro que todavía contiene cloruro de ácido. La solución acuosa, caliente del ácido carboxílico se hace pasar a través del grifo de desagüe en una olla esmaltada donde se hace hervir nuevamente

y se enfría durante la noche a  $+5^{\circ}\text{C}$ . Los cristales espinosos, precipitados que están entremezclados con alquitrán pardo se mezclan con 320 g de hidrogenocarbonato de sodio, se disuelven en 5 l de agua bajo ebullición, la solución se enfría a  $80^{\circ}\text{C}$  y el alquitrán que se deposita en la superficie se elimina. Ahora, se enfría a  $40^{\circ}\text{C}$ , se introducen 100 g de carbón activo y se filtra por succión. El filtrado se acidifica fuertemente con aproximadamente 750 ml de ácido clorhídrico concentrado, precipitándose la sustancia IV en forma de pasta cristalina espesa. Después de enfriar a  $10^{\circ}\text{C}$  se filtra por succión y los cristales de color pardo claro se secan a  $110^{\circ}\text{C}$  en un secadero con circulación de aire. El producto se puede utilizar sin purificación ulterior en la siguiente etapa.

15 Rendimiento: 272 g (40 %), p.f.  $186^{\circ}\text{C}$

Sal de monopotasio de ácido 3-sulfotiofen-2-carboxílico (V)

En un autoclave se disuelven 60 g (0,37 mol) de ácido 3-clorotiofen-2-carboxílico (IV) en 160 ml de agua y 14,7 g (0,37 mol) de NaOH y se adiciona una solución de 40 g (0,384 mol) de  $\text{NaHSO}_3$  (anhidro) en 110 ml de agua y la solución se hace apenas alcalina con sosa cáustica al 30 por ciento (pH 7,5 aproximadamente). A continuación, se introducen 3 kg de cloruro de cobre I y se calienta por 16 horas a  $143^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar se filtra del  $\text{Cu}_2\text{O}$  rojo (en algunos casos fuertemente mezclado con sulfuro cúprico negro) y se acidifica

con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de 40°C. Se precipita IV sin reaccionar que se puede filtrar por succión. La solución ácida se mezcla bajo calentamiento con 80 g de cloruro de potasio, separándose la sustancia V después de enfriada en forma de cristales cúbicos, incoloros. Estos se filtran después de enfriados a 5° C durante la noche sin lavado ulterior y, con el fin de eliminar los restos del material de partida (IV), se lava dos veces con 300 ml respectivamente de acetona.

5  
10 Rendimiento: 68 g (85 % tomando en cuenta la sustancia de partida sin reaccionar [7 g]).

Cloruro de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico (X)

50 g (0,203 mol) de sal monopotásica del ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico (V) se suspenden en 250 ml de POCl<sub>3</sub> y bajo 15 agitación se agregan 85 g (0,406) de PCl<sub>5</sub> (fuerte desarrollo de HCl). Luego, se calienta por 90 minutos sobre baño de agua y bajo agitación, se enfría a temperatura ambiente, se filtra de las sales inorgánicas y el POCl<sub>3</sub> se destila lo mejor posible al vacío. El residuo aceitoso se disuelve en 400 ml de 20 cloroformo seco con el fin de eliminar las sales inorgánicas, restantes, se filtra y se concentra. El residuo aceitoso cristaliza al dejarlo enfriar y se utiliza sin purificación ulterior en la siguiente etapa.

Rendimiento: 48 g (95,5 %), p.f. 42 a 43°C.

Metiléster de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico (VIII)

- Se disuelven 48 g (0,195 mol) de cloruro de ácido 3-cloro-sulfonil-tiofen-2-carboxílico (X) en 500 ml de cloroformo absoluto, se añaden 9,6 g (0,3 mol) de metanol absoluto
- 5 y se calienta por 3 horas bajo refrigeración a reflujo a ebullición (hasta terminada la formación de HCl). Luego, se concentra bajo presión reducida hasta sequía, cristalizándose el residuo consistiendo en VIII puro. El producto bruto se puede emplear en la siguiente etapa.
- 10 Rendimiento: 43,5 g (92 %), p.f. 60 a 63°C

Metiléster de ácido 3-sulfamoil-tiofen-2-carboxílico (IX)

- Se disuelven 43,5g(0,181 mol) de metiléster de ácido 3-cloro-sulfonil-tiofen-2-carboxílico (VIII) en 450 ml de cloroformo absoluto y se introduce amoníaco a temperatura ambiente hasta
- 15 que la reacción vuelve alcalina. Después de agitar otras 3 horas a temperatura ambiente, atendiendo a que la solución permanezca alcalina, se extrae con agua. se seca la fase orgánica y se concentra. El residuo cristalino se puede re-cristalizar a partir de etanol; sin embargo, para la reacción
- 20 ulterior basta digerirlo con éter.
- Rendimiento: 32 g (80 %), p.f. 121-122°C

1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno-2,3-d-isotiazol

(II) 32 g (0,145 mol) de metiléster de ácido 3-sulfamoil-tiofen-2-carboxílico (IX) se calientan en 145 ml de solución

de metilato sódico, metanólico, 1 normal por 18 horas a ebullición bajo refrigeración a reflujo. Ahora, se evapora el metanol, se absorbe el residuo en agua y un poco de bicarbonato sódico, se extrae la fase acuosa con cloruro metilénico y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, precipitándose el producto en forma cristalina. Los cristales se pueden recrystalizar a partir de agua o etanol.

5

Rendimiento: 20,6 g (75 %), p.f. 220 a 222°C

EJEMPLO 6

10 2,14 g de metiléster de ácido 3-sulfamoi-tiofen-2-carboxílico (IX) se calientan en 10,2 ml de solución de metilato sódico, metanólico, 1 normal por 18 horas a ebullición bajo refrigeración a reflujo. Ahora, se evapora el metanol y se absorbe el residuo en agua y bicarbonato, se extrae la fase acuosa

15 con cloruro metilénico y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, precipitándose el 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno-2,3-d - isotiazol (II). Los cristales se filtran por succión y se recrystalizan a partir de agua.

Rendimiento: 75 %, p.f. 220 a 222°C (sublimación a 180°C)

20 El material de partida se prepara del siguiente modo:

En un autoclave de vidrio se disuelven 8,6 g del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico (IV) en 23 ml de agua conteniendo 2,1 g de hidróxido sódico, se añade una solución de 5,6 g de hidrosulfito sódico en 16 ml de agua y la solución se hace con

sosa cáustica al 30 por ciento apenas alcalina. Luego, se mezcla con 0,43 g de cloruro de cobre (I) y se calienta por 16 horas a 140 a 142°C. Después de enfriado se filtra el óxido de cobre (I) rojo por succión y el filtrado se acidifica con 7 ml de HCl concentrado, precipitándose producto de partida sin reaccionar, que se elimina por extracción con cloruro metilénico. La solución ácida se mezcla bajo agitación con 12 g de cloruro de potasio, separándose después de enfriar a 0°C la sal de potasio del ácido 4-sulfo-tiofen-carboxílico y en forma de cristales incoloros. Rendimiento: 76 %

Análisis elemental: Calc.: C : 24,38 H : 1,23  
Encontr.: C : 24,37 H : 1,24

8,2 g de la sal de potasio del ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico (V) se disuelven en 50 ml de agua y esta solución se hace pasar a través de una columna de intercambiadores de iones (intercambiador de iones fuertemente ácido), que está cargada con protones, enjuagando con agua durante el tiempo suficiente para que el valor pH de la solución saliente ascienda a 5. La solución se evapora al vacío hasta quedar seca y el residuo cristalino consistiendo en ácido-3-sulfo-tiofen-2-carboxílico (VI) se recrystaliza a partir de un poco de agua, p.f. 107 a 110°C. Rendimiento: 88 %

Se disuelven 7,6 g de ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico (VI)

en 140 ml de metanol absoluto y 65 ml de cloroformo abs. y se calienta la mezcla bajo refrigeración a reflujo hasta ebullición, destilando el agua de reacción como azeotropo ternario (cloroformo, metanol, agua) a través de una columna de rellenos (lm) (la esterificación se realiza en forma autocatalítica mediante el grupo sulfo). A continuación, se evapora bajo presión reducida, el residuo se mezcla para eliminar los trazos de metanol con 100 ml de cloroformo y se destila a presión normal. El aceite pardo, restante consistiendo en metiléster de ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico (VII) se cristaliza inmediatamente después de enfriado. Sin embargo, los cristales son higroscópicos y se deshacen tan rápidamente al estar expuestos al aire que resulta imposible determinar exactamente el punto de fusión según Kofler. Rendimiento: 91 %.

7,4 g de metiléster de ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico (VII) bruto se disuelven en 50 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta por 16 horas y bajo refrigeración a reflujo hasta ebullición. Luego, se evapora bajo presión reducida hasta sequía y el aceite amarillo claro, restante, consistiendo en metiléster de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico (VIII) se cristaliza con petroléter. Rendimiento: 100 %; p.f. 59 a 63°C.

Se disuelven 4 g de metiléster de ácido 3-sulfonil-tiofen-2-car-

boxílico (VIII) en 50 ml de cloroformo abs. y se introduce amoníaco a temperatura ambiente hasta que la reacción vuelve alcalina. Se sigue agitando por otra media hora, se extrae el cloruro de amonio con agua, se seca la fase orgánica y se evapora. El residuo cristalino, consistiendo en metiléster de ácido 3-sulfamoil-tiofen-2-carboxílico (IX) se recristaliza a partir de etanol.

5

p.f. 121-122°C, rendimiento: 65 %

EJEMPLO 7

10 1,0 g de ácido 3-sulfamoil-tiofen-2-carboxílico (IX; R = H) se introducen en 15 ml de ácido polifosfórico y se calienta por una hora sobre baño de agua. Se vierte sobre hielo, los cristales precipitados, consistiendo en 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno- $\int$ 2,3-d $\int$  - isotiazol (II) se filtran por succión y se recristalizan a partir de agua.

15

Rendimiento: 60 %

1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno- [2,3-d] -isotiazol por vía del cloruro de ácido

1,0 g de ácido de 3-sulfamoi-tiofen-2-carboxílico se suspenden en 20 ml de cloruro de tionilo y se hierven a  
5 reflujo. El ácido carboxílico se disuelve a medida que se forma el cloruro carboxílico. (en aproximadamente 20 min). A partir de dicho cloruro de ácido se forma, entonces, calentando por otras 24 horas a reflujo el 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno- [2,3-d] -isotiazol. El  $\text{SOCl}_2$   
10 excesivo se evapora al vacío, el residuo cristalino se lava con agua y se recristaliza a partir de agua o etanol. Rendimiento: 0,7g (77%).

El producto de partida se puede obtener del siguiente modo:  
2,0 g de metiléster de ácido 3-sulfamoi-tiofen-2-carboxílico  
15 (IX) se disuelven en 20 ml de NaOH 2 normal, la solución se calienta por 1/4 de hora sobre baño de agua, la solución se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, los cristales incoloros precipitados, consistiendo en ácido 3-sulfamoi-tiofen-2-carboxílico se filtran por succión y se recrista-  
20 lizan a partir de agua. P.f. 203 - 205°C, rendimiento: 95 %

EJEMPLO 8

5 a) 18 g de ácido 3-(N-terc.butilsulfamoil)-tiofen-2-carboxí-  
lico (IX; R = H; R<sub>1</sub> = terc.butilo) en 180 ml de ácido poli-  
fosfórico se calientan por 20 minutos sobre baño de agua  
10 hirviente bajo agitación continua. La mezcla de reacción  
viscosa se vierte, a continuación, en estado caliente  
sobre aproximadamente 600 g de hielo finamente partido,  
precipitándose el producto deseado en forma cristalina. La  
sustancia sólida se filtra por succión, el filtrado se  
15 extrae dos veces con cada vez 200 ml de éter, se seca en  
presencia de sulfato sódico, se concentra y se reúne con  
la cantidad principal, obteniéndose, en total, 8 g de 1,1-  
dióxido de 2,3-dihidro-tieno- $\sqrt{2,3-d}$ -isotiazol-3-ona (II).

15 b) Se calienta ácido 3-(N-terc.butilsulfamoil)-tiofen-2-carbo-  
xílico a 1 Torr a 200°C y se obtiene el 1,1-dióxido de 2,3-  
dihidrotieno- $\sqrt{2,3-d}$ -isotiazol-3-ona como sublimado.  
Rendimiento: 30 %

Las sustancias de partida se pueden preparar en la siguiente  
forma:

20 A una solución de 49 g de terc.butilamina en 120 ml de cloroformo  
absoluto se agrega a 0°C y bajo agitación lentamente una solu-  
ción de 33,6 g de cloruro de ácido tiofen-3-sulfónico en 150  
ml de cloroformo absoluto. A continuación, se calienta por 1  
hora a temperatura ambiente y otra hora hasta ebullición a  
25 reflujo. La suspensión se enfría y se extrae tres veces con

5 cada vez 300 ml de ácido clorhídrico 3 normal y dos veces con 300 ml respectivamente de agua. Después de extraer la fase acuosa con cloroformo se secan las fases orgánicas, reunidas en presencia de sulfato sódico y se concentran, cristalizándose N-terc.butil-tiofen-3-sulfonamida.

Rendimiento: 80 %; p.f. (ciclohexano): 103 a 104°C

10 Se disuelven 29 g de N-terc.butiltiofen-3-sulfonamida en 300 ml de éter absoluto y se introducen gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno 197 ml de solución de n-butillitio etérica que contiene, en total, 0,216 mol de n-butillitio, lentamente bajo agitación. La temperatura sube a aproximadamente 30°C y se forma una suspensión blanca que vuelve ligeramente amarilla hacia el final de la reacción. A continuación, se termina de introducir el nitrógeno y la solución se calienta

15 por 2,5 horas a ebullición a reflujo. Después de enfriar la solución se introduce durante media hora dióxido de carbono seco bajo agitación. Luego, se mezcla la mezcla de reacción con 1 litro de agua, se separa la fase de éter clara y se elimina, se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico

20 concentrado y se extrae 2 veces con cada vez 400 ml de cloruro metilénico. Las fases de cloruro metilénico reunidas se secan en presencia de sulfato sódico y se concentran, cristalizándose el ácido 3-(N-terc.-butilsulfamoil)-tiofen-2-carboxílico.  
Rendimiento: 50 %, p.f. 161 a 163°C

1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno- $\int$ 3,2-d $\int$ -isotiazol (III)

EJEMPLO 9

1,1 g de metiléster de ácido 2-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico  
(IX; R<sub>1</sub> = H; R = CH<sub>3</sub>) se disuelven en 6 ml de solución de me-  
5 tilato sódico, metanólico 1 normal y se calientan por 40  
horas a ebullición a reflujo. Luego, se evapora el metanol,  
se absorbe el residuo en agua y bicarbonato sódico, se ex-  
trae la fase acuosa con cloruro metilénico y se acidifica  
con ácido clorhídrico concentrado, precipitándose el 1,1-di-  
10 óxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno- $\int$ 3,2-d $\int$ -isotiazol (III).

Los cristales se filtran por succión y se recristalizan a  
partir de agua.

p.f. 240 a 242°C.

15 El producto de partida se puede preparar del siguiente  
modo:

73 g del ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-carboxílico conocido de  
la literatura química se disuelven bajo calentamiento en un  
autoclave de vidrio en 160 ml de agua conteniendo 14,7 g de  
hidróxido sódico, se añade una solución de 39,1 g de hidro-  
20 gen-sulfito sódico en 108 g de agua y la solución se hace  
apenas alcalina con sosa cáustica al 30 por ciento. A con-  
tinuación, se mezcla con 3 g de cloruro de cobre (I) y se  
calienta por 16 horas a 140 a 142°C. Después de enfriado  
se filtra el óxido de cobre (I) rojo por succión, se acidifica  
25 el filtrado fuertemente con ácido clorhídrico concentrado,

se calienta a 80°C y se añaden 150 g de cloruro de potasio. Al enfriar se precipita la sal de monopotasio del ácido 5-cloro-2-sulfo-tiofen-3-carboxílico en forma de cristales incoloros. Se filtra por succión y se lava con un poco de agua helada. Para eliminar los restos de ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-carboxílico sin reaccionar se hierven los cristales varias veces con cloruro metilénico.

Rendimiento: 31 %

Análisis elementar: Calc. : C 21,40 H 0,72

Encontr.: C 21,59 H 0,73

10

14 g de sal de potasio de ácido 5-cloro-2-sulfo-tiofen-3-carboxílico se disuelven en 80 ml de agua conteniendo 5,6 g de hidróxido de potasio y se hidrogenan a temperatura ambiente y presión normal con 0,9 g de carbón activo de paladio (10 por ciento de paladio) como catalizador hasta terminada la absorción de agua. La solución conteniendo la sal de dipotasio del ácido 2-sulfo-tiofen-3-carboxílico se filtra del catalizador y se hace pasar a través de una columna intercambiadora de iones/<sup>cargada con protones</sup>(intercambiador fuertemente ácido), enjuagando con agua durante tanto tiempo hasta que el valor pH de la solución que sale ascienda a 5. La solución se concentra al vacío hasta quedar seca y el residuo cristalino consistiendo en ácido 2-sulfo-tiofen-3-carboxílico (VI) se recristaliza a partir de un poco de agua.

15

20

25 · Rendimiento: 80 %, p.f. 118 a 121°C

10 g de ácido 2-sulfo-tiofen-3-carboxílico (VI) se disuelven en 220 ml de metanol absoluto, se agregan 110 ml de cloroformo y la mezcla se hierve a reflujo, destilando el agua de reacción como azeotropo ternario (cloroformo, metanol, agua) a través de una columna de rellenos (1m) (la esterificación se realiza en forma autocatalítica mediante el grupo sulfo).  
5 Luego, se evapora al vacío, se mezcla el residuo con 200 ml de cloroformo para eliminar los trazos de metanol y se concentra a presión normal. Queda un aceite incoloro que consta de metiléster de ácido 2-sulfo-tiofen-3-carboxílico (VIII).  
10

Rendimiento: 88 %

10,5 g de metiléster de ácido 2-sulfo-tiofen-3-carboxílico se disuelven en 250 ml de cloruro de tionilo y se hierven por 16 horas a reflujo. A continuación, se concentra bajo presión reducida hasta sequía y el aceite amarillo claro, restante, consistiendo en metiléster de ácido 2-cloro-sulfonil-tiofen-3-carboxílico (VIII) se hace cristalizar con éter.

Rendimiento: 91 %, p.f. 51 a 54°C

Se disuelven 5 g de metiléster de ácido 2-clorosulfonil-3-carboxílico (VIII) en 50 ml de cloroformo absoluto y se introduce amoniaco a temperatura ambiente hasta que la reacción vuelve alcalina. Se agita por 1/2 hora y se extrae el cloruro de aluminio con agua, se seca la fase orgánica y se concentra la mezcla. El residuo cristalino consistiendo en metiléster

de ácido 2-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico (IX; R<sub>1</sub>= H, R= CH<sub>3</sub>) se recristaliza a partir de etanol.

Rendimiento: 66.%, p.f. 131 a 133°C

EJEMPLO 10

5 Se agita 1,0 g de ácido 2-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico (IX; R<sub>1</sub>= H, R= H) en 15 ml de ácido polifosfórico y se calienta por una hora sobre baño de agua. Luego se vierte sobre hielo; se filtran los cristales precipitados consistiendo en 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno- $\int$ 3,2-d $\int$ -isotiazol  
10 (III) por succión y se recristaliza a partir de agua.

Rendimiento: 60 %

El producto de partida se puede preparar del siguiente modo:

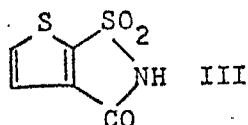
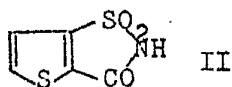
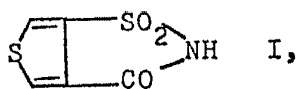
Se disuelven 2,0 g de metiléster de ácido-2-sulfamoil-tiofen-  
15 3-carboxílico (IX; R<sub>1</sub>= H, R= CH<sub>3</sub>) en 20 ml de NaOH 2 normal y se calienta por un cuarto de hora sobre baño de agua. La solución se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se filtran los cristales precipitados, consistiendo en ácido 2-sulfamoil-tiofen-3-carboxílico (IX; R<sub>1</sub>= H, R= H) por succión  
20 y se recristalizan a partir de agua.

Rendimiento: 95 %, p.f. 202 a 204°C.

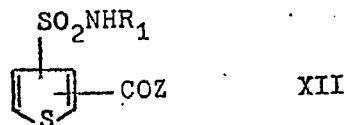
N O T A.-

5                    Descrita suficientemente la naturaleza del  
                  invento, así como la manera de realizarse en la práctica,  
                  debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente  
10                    indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle,  
                  en cuanto no alteren su principio fundamental. También  
                  se hace constar que el invento corresponde a tres solici-  
                  tudes de Patentes, presentadas en Austria, bajo los núme-  
                  ros: A.7448, de fecha 16 de setiembre de 1974, A.7449, de  
15                    fecha 16 de setiembre de 1974, y A.7450, de fecha 16 de setie-  
                  tiembre de 1974, acogiéndose por lo tanto a los benefi-  
                  cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,  
                  siendo lo que constituye la esencia del referido invento  
                  y, por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años  
20                    en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TIO-  
                  FENOSACARINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de tiofensacarinas de las fórmulas



- 5 y sus sales hidrosolubles, atóxicas, caracterizado porque se cicliza un compuesto de la fórmula



- 10 en la que los radicales  $\text{SO}_2\text{NHR}_1$  y  $\text{COZ}$  siempre se encuentran en átomos de carbono vecinos y Z significa un grupo funcional, fácil de separar, y  $\text{R}_1$  significa hidrógeno o un radical alquilo terciario, en presencia de un agente de condensación y se transforma, en caso dado, simultáneamente o a continuación en las sales hidrosolubles, atóxicas.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado  
porque como sustancia de partida se emplea un compuesto  
de la fórmula XII en la que Z significa los radicales  
OH, NH<sub>2</sub> u OR, siendo R un radical alquilo de bajo peso  
5 molecular.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado  
porque la ciclización se lleva a cabo a temperaturas de  
50 a 200°C en presencia de un disolvente.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado  
10 porque la ciclización, especialmente, de los compuestos  
de la fórmula XII, en la que Z significa NH<sub>2</sub> u OR y R<sub>1</sub>  
significa hidrógeno, se lleva a cabo a temperaturas de  
50 a 200°C en un disolvente y en presencia de un alcoholato  
alcalino.
- 15 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado  
porque la ciclización, especialmente, del ácido tiofencarboxílico  
de la fórmula XII, en la que Z significa OH, se efectúa con ácido  
polifosfórico.
- 20 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracteri-  
zado porque los compuestos obtenidos se transforman en  
las sales sódicas, de potasio, de aluminio o de calcio.

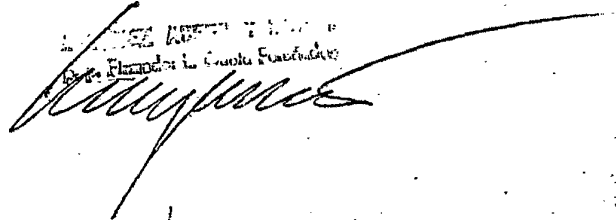
7. Procedimiento para la obtención de tiófensacarinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sólo cara.

5

Madrid, 16 SET. 1975

BASF AKTIENGESELLSCHAFT.

  
D. Fernando L. Gualta Escudé