

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|    |    |    |                       |    |                     |    |    |
|----|----|----|-----------------------|----|---------------------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO                | 21 | 448772              | 10 | A1 |
|    |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |    | 10 de Junio de 1976 |    |    |

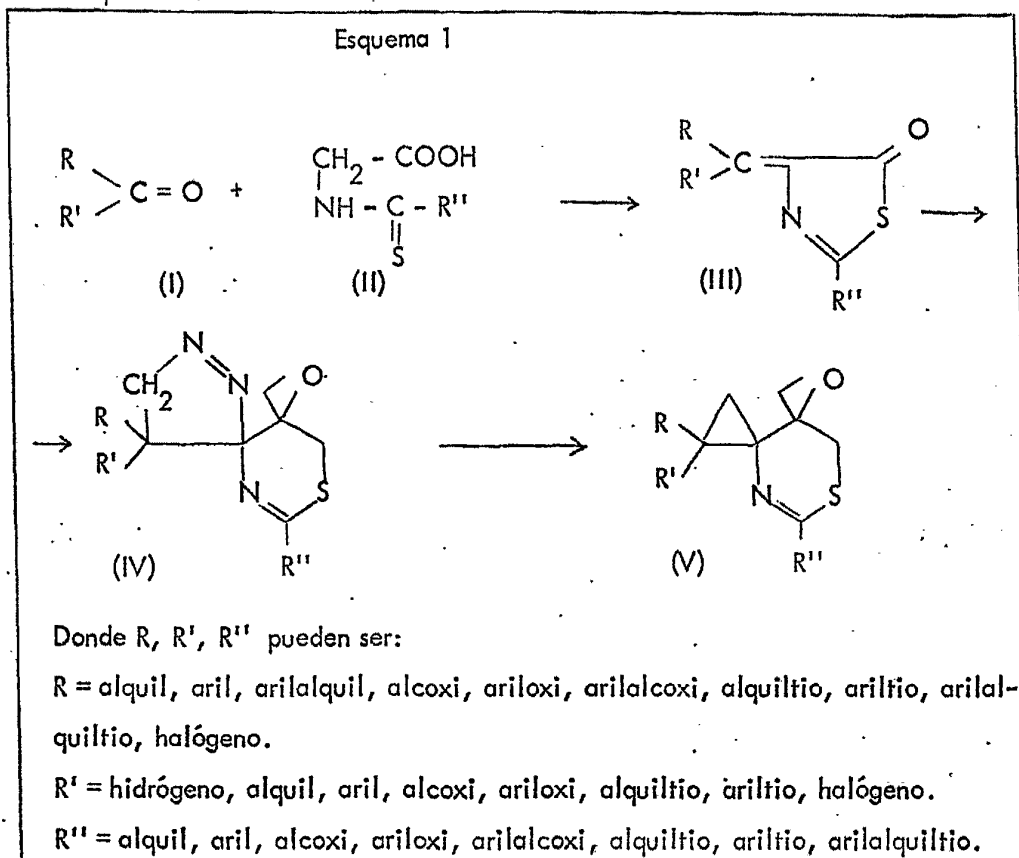
**PATENTE DE INVENCION**

|  |  |  |   |                                      |
|--|--|--|---|--------------------------------------|
| 50 PRIORIDADES:<br>51 NUMERO   |  |  | 52 FECHA                                | 53 PAIS                              |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD   |  |  | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>Co 7D | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 54 TITULO DE LA INVENCION<br><br>"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE TIAZINAS"                    |  |  |   |                                      |
| 71 SOLICITANTE (S)<br><br>PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"                  |  |  |   |                                      |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br><br>SERRANO, 150 MADRID   |  |  |   |                                      |
| 72 INVENTOR (ES)<br><br>D. Manuel Bernabé Pajares, Dña. Olga Cuevas Fernández y D. Eldiberto Fernández Alvarez |  |  |   |                                      |
| 73 TITULAR (ES)<br><br>PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"                     |  |  |   |                                      |
| 74 REPRESENTANTE<br><br>D. JAVIER TRUEBA GUTIERREZ   |  |  |   |                                      |

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se describe el desarrollo de un procedimiento nuevo para la preparación de derivados de tiazinas, de estructuras generales (IV) y (V), en las que R comprende radicales alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, halógeno y otros; R' es un hidrogeno o un radical alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio o halogeno, o hidrógeno; y R'' un agrupamiento alquílico, arílico, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, alquiltio, ariltio o arilalquil.

Estos compuestos se preparan según la serie de reacciones que se ilustran en el esquema 1.



Los compuestos carbonílicos (I) (esquema 1) se hacen reaccionar con las glicinas sustituidas de fórmula (II) (donde R'' comprende los radicales que se indican al pie del esquema) según métodos iguales o similares a los descritos con anterioridad en la bibliografía, en un medio anhidrizante como anhídrido acético, y en presencia de una base como acetato sódico o carbonato potásico anhidros, para dar lugar a los pro-

30

ductos de fórmula (III), en los que la variación de R, R' y R'' se indican al pie del esquema 1.

Posteriormente, estos compuestos (III) se tratan con un exceso de una disolución de diazometano en un disolvente adecuado, como éter, benceno, o tetrahydrofurano, a temperaturas comprendidas entre -20° y 10°C, según los casos, con lo que se forman las correspondientes pirazolininas (IV).

La descomposición térmica de estas pirazolininas (IV), bien calentando directamente a temperaturas próximas a su punto de fusión, o bien en presencia de un disolvente de punto de ebullición elevado, tal como anisol, proporciona los correspondientes espiroderivados de tiazina (V).

#### Ejemplo

A) Preparación de las tiazolinonas (III). Obtención de 2-benciltio-4-bencilidén-tiazolín-5-ona (III, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S).

A 25 g de N-benciltio-tiocarbonilglicina (II, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S), mezclados con 13,8 de carbonato potásico anhidro, se le añaden 10,6 g de benzaldehído y 70 ml de anhídrido acético. Se agita un poco para mezclar los productos y se deja estar a temperatura ambiente durante toda la noche.

A la mañana siguiente se deshace la torta formada, de color amarillo naranja, se filtra y lava el sólido, primero con agua y después con poco etanol. Se recrystaliza de alcohol isopropílico que contenga unos ml de dioxano. Se obtiene así un sólido amarillo rojizo, p.f. = 120-1°C, que se identifica como 2-benciltio-4-bencilidén-tiazolín-5-ona (III, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S).

De manera similar se preparan otras estructuras de fórmula general (III), en las que R, R' y R'' comprende los radicales que se indican al pie del esquema 1.

B) Preparación de las pirazolininas (IV). Obtención de 4-fenil-pirazolina-3-espiro-4'-(2'-benciltio-4', 5'-dihidro-6'H-1', 3'-tiazina)-5'-espiro-oxirano (IV, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S).

A una disolución de diazometano en éter (preparada a partir de 20 g de nitrosometilurea), refrigerada con hielo y con agitación continua, se adicionan en porciones 10 g de 2-benciltio-4-bencilidén-tiazolín-5-ona (III, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S). Terminada la adición se continúa la agitación y refrigeración durante dos horas, y se destruye cuidadosamente el exceso de reactivo con ácido acético

glacial. El precipitado formado, de color blanco sucio, se filtra, y las aguas madres se concentran a vacío, con lo que se obtiene una segunda fracción de producto. Ambas fracciones se reúnen y se recrystalizan de dioxano-etanol. Se obtienen escamas blancas de 4-fenil- $\triangle^1$ -pirazolína-3-espiro-4'-(2'-benciltio-4', 5'-dihidro-6'H-1', 3'-tiazina)-5'-espiro-oxirano (IV, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S), de p.f. = 150-1°C.

De modo similar se obtienen los otros compuestos de fórmula general (IV), donde R, R', R'' abarcan los radicales expresados al pie del esquema 1.

10 C) Obtención de los espiroderivados (V) Preparación de 2-fenil-ciclopropano-espiro-4'-(2'-benciltio-4', 5'-dihidro-6'H-1', 3'-tiazina)-5'-espiro-oxirano (V, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S).

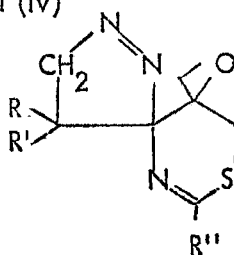
5 g de IV, (en el que R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = H, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S), se colocan en un matraz sumergido en un baño de silicona. Se calienta el baño, de forma que la temperatura de la silicona alcance los 165-170°. El producto funde con descomposición, dando lugar a un sirupo de color pardo oscuro. Después de 5 minutos se saca el matraz del baño y deja enfriar. El residuo se disuelve en poco acetato de etilo hirviente. Por enfriamiento cristaliza un producto en forma de agujas, que se recrystalizan de poco acetato de etilo. p.f. = 101-2°C. Se identifica como 2-fenilciclopropano-espiro-4'-(2'-benciltio-4', 5'-dihidro-6'H-1', 3'-tiazina)-5'-espiro-oxirano.

20 De manera similar se preparan otros compuestos de fórmula general (V), donde R, R' y R'' varían entre los radicales que se indican al pie del esquema 1.

### REIVINDICACIONES

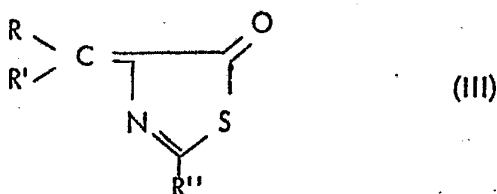
25 Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIAZINAS", de fórmula general (IV)



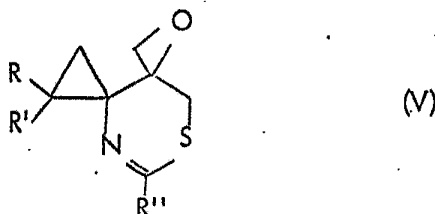
30

en la que R puede ser un radical alquilo (como metilo o etilo), arilo (tal como fenilo o fenilos mono- o polisustituídos), arilalquilo (como bencilo), alcoxilo (como etoxilo), ariloxi o arilalcoxi (como fenoxi o benciloxi), alquiltio (como metiltio), ariltio o arilalquiltio (como feniltio o benciltio), halógeno (como cloro); R' representa hidrógeno, o un grupo alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio o halogeno; y R'' un agrupamiento alquílico (como metilo), alílico (como fenilo o fenilos sustituidos), alcoxi (como metoxi o etoxi), ariloxi (como fenoxi), arilalcoxi (como benciloxi), alquiltio (como etiltio), ariltio (como feniltio) o arilalquiltio (como benciltio). Este procedimiento se caracteriza porque los compuestos se obtienen haciendo reaccionar los productos representados por la fórmula general (III)



en la que R, R' y R'' tienen el significado antes indicado. Las reacciones se efectúan generalmente en un disolvente como éter, benceno o tetrahidrofurano, a temperaturas comprendidas entre -20°C y 10°C. Una vez terminada la reacción se elimina el disolvente, y el residuo se recristaliza de un disolvente apropiado, tal como dioxano o acetato de etilo.

2) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIAZINAS", de fórmula general (V)



en la que R, R' y R'' tienen el significado indicado en la reivindicación 1, que se caracteriza porque los productos se obtienen por descomposición térmica de los compuestos preparados según el procedimiento que se reivindica en el apartado 1), bien calentando directamente, por lo general a temperaturas próximas a las de sus puntos de fusión, bien en el seno de un disolvente apropiado, tal como anisol o dimetilformamida. El residuo obtenido en su caso, después de eliminar el disolvente de la reacción, se cristaliza de un disolvente adecuado, como acetato de etilo, dioxano, isopropanol u otros.

3) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIA  
ZINAS", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que  
consta de 6 páginas escritas por una sola cara.

Juan Pérez