



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	465761	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
	P 27 00 261.5	5 enero 1977	República Federal Alemana		
	P 27 17 477.2	20 abril 1977	" " "		

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A23L		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACIDO 3-HALOGENO SULFONIL-TIOFEN-CARBOXILICO.

71	SOLICITANTE (S)
	BASF AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6700 Ludwigshafen, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. WPHILLIP A. ROSSY, Dr. WERNER HOFFMANN, Dr. NORBERT MUELLER.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO y POMBO

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 3-halogenosulfoniltiofen-carboxílico haciendo reaccionar compuestos de ácido 3-cetotiofan-carboxílico con compuestos de ácido sulfónico, haciendo reaccionar la sustancia resultante de la primera reacción con polisulfuros alcalinos y la sustancia final de esta segunda etapa de reacción con sustancias deshidrogenantes y finalmente haciendo reaccionar la sustancia obtenida de la tercera etapa con halógeno y agua.

De la publicación de solicitud de patente alemana DOS 25 34 689 es conocido reaccionar el metiléster de ácido 3-cetotiofan-4-carboxílico con pentacloruro fosfórico, dando cloruro de ácido 3-clorotiofen-4-carboxílico y transformar el compuesto de ácido 4-carboxílico que se obtiene hidrolizando éste con cloruro de cobre I, hidrosulfito sódico, sosa cáustica y cloruro de potasio en la sal potásica del ácido 3-sulfotiofen-4-carboxílico. A partir de la sal potásica se prepara ahora el ácido mediante intercambiadores de iones ácidos, se calientan éstos con metanol a reflujo y se esterifican, se calienta el éster formado con cloruro de tionilo durante 16 horas a reflujo, transformándolo así en el metiléster de ácido 3-clorosulfoniltiofen-4-carboxílico. La DOS 25 37 070 describe una reacción similar que se realiza en numerosas etapas.

El éster clorosulfoniltiofen-4-carboxílico así obtenido se puede

transformar con amoníaco en 3-sulfamida que se puede hidrolizar dando el ácido 3-sulfamoiltiofen-4-carboxílico; mediante ciclización, p.ej. con ácido polifosfórico, se obtiene el 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno-(3,4-d)-isotiazol (tiofensacarina).

5

En forma correspondiente se puede preparar el 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxotieno-[2,3-d]-isotiazol, otra tiofensacarina.

Muy pocas de estas sustancias químicas que son apropiadas como  
10 endulcorantes se han utilizado en la práctica puesto que ninguna de ellas reúne las 3 condiciones, a saber elevado poder endulcorante, ninguna toxicidad y ausencia de resabio, al mixmo tiempo. Las tienosacarinas mencionadas son compuestos ácidos que se usan como tales o especialmente en forma de sus sales atóxicas como  
15 enculcorantes. Las sales se pueden preparar se ún los métodos generalmente conocidos, haciéndolos reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas que son apropiadas para preparar las sales no tóxicas usadas como endulcorante; preferentemente se emplearán hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido de  
20 potasio, u óxidos de metal alcalinotérreo, como hidróxido de calcio. Como sales entran en consideración todas las sales no tóxicas, es decir fisiológicamente inofensivas. Entre ellas figuran sobre todo las sales alcalinas, tales como las sales de potasio y especialmente las sales sódicas, las sales amónicas, las sales alcalinotérreas, tales como la sal cálcica. Otros cationes de las sales  
25

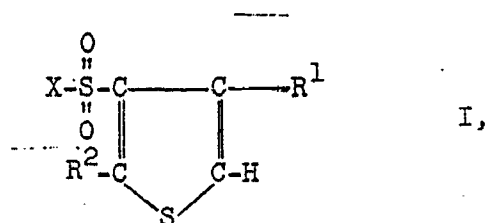
que entran en consideración pueden ser elegidas por el perito para el caso particular, puesto que los cationes tienen que ser solubles en agua y no deberán ser tóxicas, y estas propiedades de determinados cationes de metales son bien conocidos, o pueden de-  
5 terminarse mediante un ensayo simple, como en el caso de la solubilidad en agua. Las tiofensacarinas arribas mencionadas y sus sales no tóxicas solubles en agua se destacan por un excelente poder endulcorante, la ausencia de cualquier resabio y falta de toxicidad.

10 Entre las nuevas tienosacarinas tiene el mayor poder endulcorante el 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-3-oxo-tieno-[3,4-d]-isotiazol, que es aproximadamente 1000 veces más dulce que azúcar de caña y con ello dos veces más dulce que sacarina. Por lo tanto, estos compuestos se prestan particularmente como enulcorantes sintéticos, p.ej.  
15 para endulzar comida y bebidas, y para mejorar el sabor de medicamentos. Debido a su elevado poder endulcorante y falta de valor nutritivo, los compuestos de la invención son especialmente apropiados para endulzar comidas para diabéticos, así como para personas que tienden a la obesidad o que padecen de enfermedades intestinales.  
20 Además se pueden usar como aditivos para piensos en la ganadería.

Sin embargo, la síntesis de las tienosacarinas no fue del todo satisfactoria en lo que respecta el rendimiento volumen-tiempo en sustancia final y una realización simple y económica, debido al  
25 gran número de etapas de síntesis necesarias, especialmente para

la obtención de los compuestos de ácido 3-clorosulfoniltiofen-4-carboxílico y de ácido 3-clorosulfoniltiofen-2-carboxílico.

Se ha encontrado ahora que pueden prepararse ventajosamente los compuestos de ácido 3-halógenosulfonil-carboxílico de la fórmula

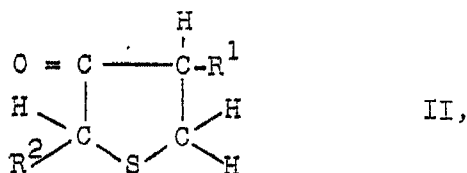


10

en la cual  $\text{R}^1$  significa el radical  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OR}^3$  o un átomo de hidrógeno,  $\text{R}^2$  es un átomo de hidrógeno siempre que  $\text{R}^1$  signifique el

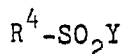
radical  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OR}^3$ , o el radical  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OR}^3$  siempre que  $\text{R}^1$  signifique un átomo de hidrógeno,  $\text{R}^3$  es un radical alifático o un átomo de hidrógeno y X representa un átomo de halógeno, cuando en un primer paso se hace reaccionar compuestos de ácido 3-cetotiofancarboxílico de la fórmula

20



en la cual  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  tienen los significados antes mencionados con un compuesto de ácido sulfónico de la fórmula

25



III

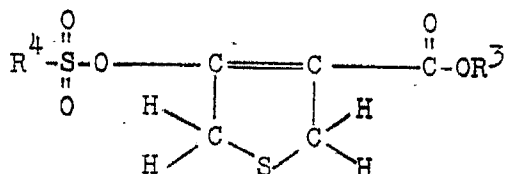
en la que  $R^4$  significa un radical alifático o aromático, Y re-  
 presenta un átomo de halógeno o el radical  $-OR^3$  o  $\begin{matrix} O \\ || \\ -OS-R^4 \\ || \\ O \end{matrix}$  y  $R^3$

5

tiene el significado arriba indicado,

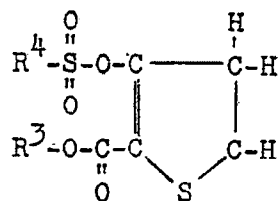
y se hacen reaccionar en un segundo paso los compuestos de ácido  
 3-sulfato-dihidrotiofen-carboxílico de la fórmula

10



IVa o

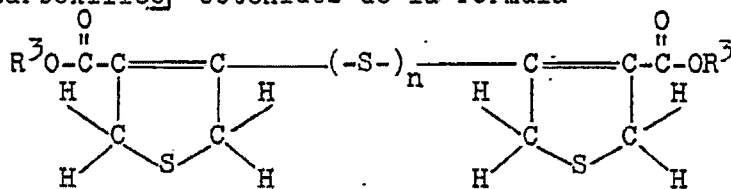
15



IVb,

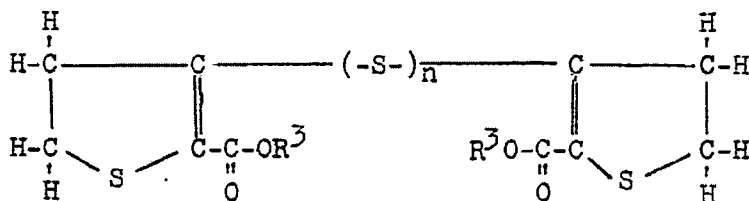
en la cual  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados con un  
 polisulfuro de álcali, y se hacen reaccionar en un tercer paso  
 los compuestos de ácido polisulfido-(3,3')-bis-[dihidrotiofen-  
 carboxílico] obtenidos de la fórmula

20



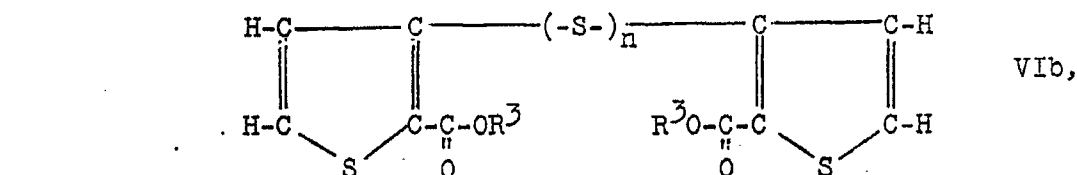
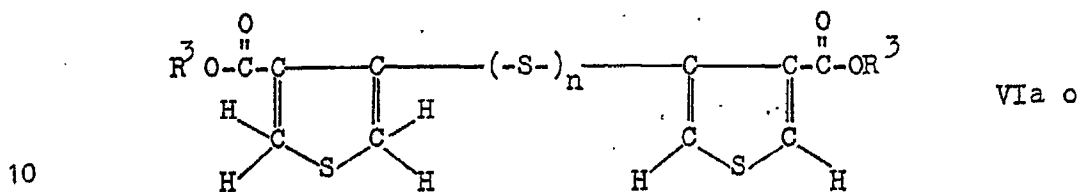
Va o

25



Vb,

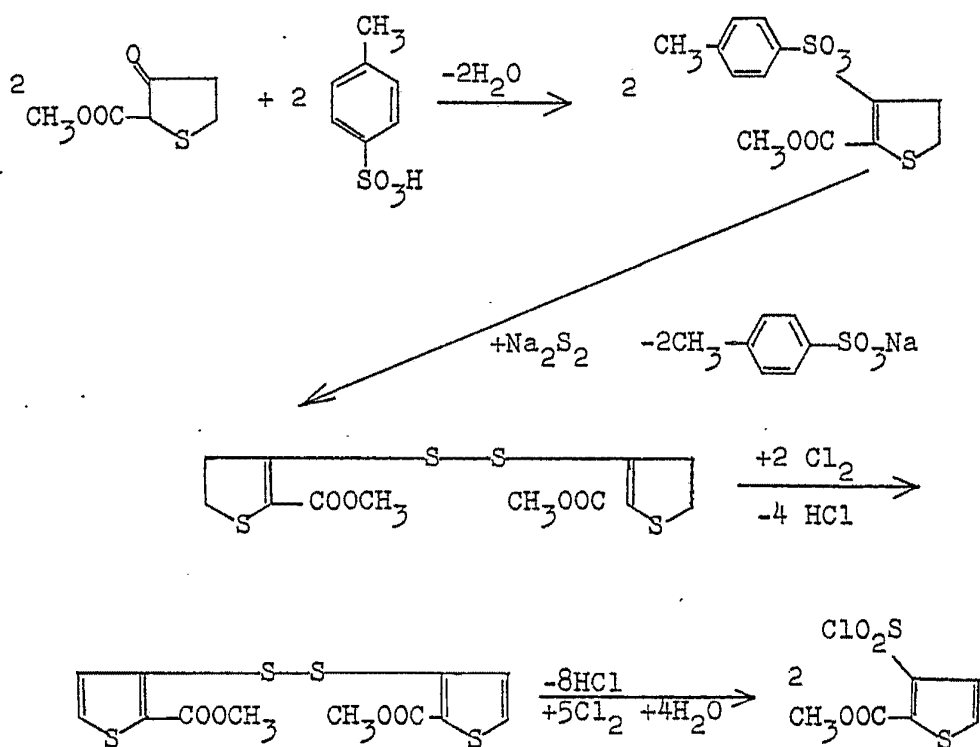
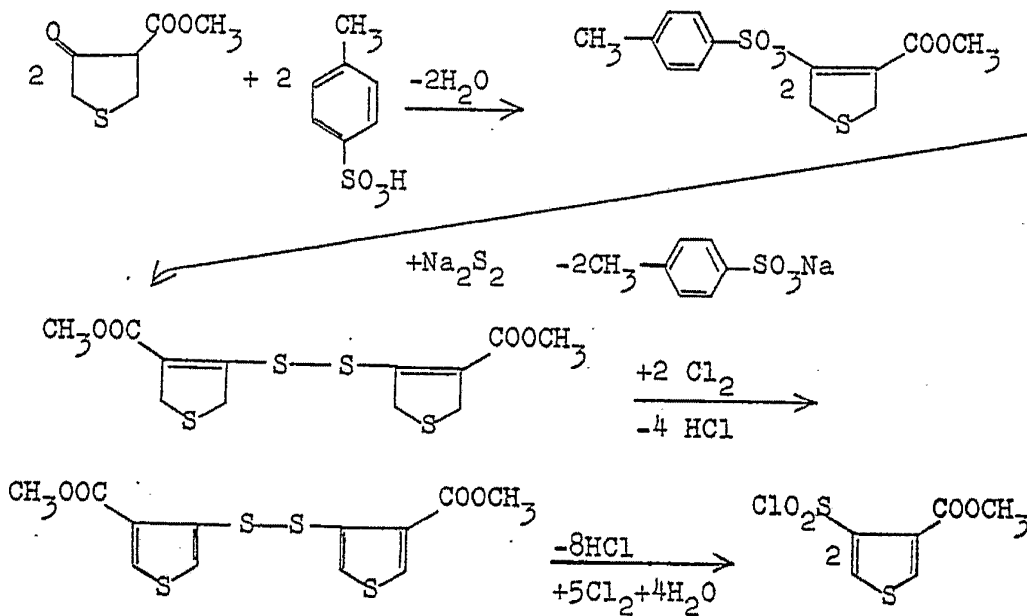
en la cual R<sup>3</sup> tiene el significado antes indicado y n re-  
 presenta 2 ó un número entero mayor que 2,  
 con cloruros o bromuros del ácido sulfúrico o con cloro, y se  
 hacen reaccionar en un cuarto paso los compuestos de ácido  
 5 polisulfido-(3,3')-bis- tiofen-carboxílico obtenidos de la  
 fórmula



en la cual R<sup>3</sup> y n tienen los significados arriba mencionados, con  
 halógeno y agua.

20 Empleando el metiléster de ácido 3-cetotiofan-4-carboxílico o  
 3-cetotiofan-2-carboxílico, ácido p-toluenosulfónico, disulfuro  
 de sodio y cloro, la reacción puede ilustrarse con las siguientes  
 fórmulas:

25

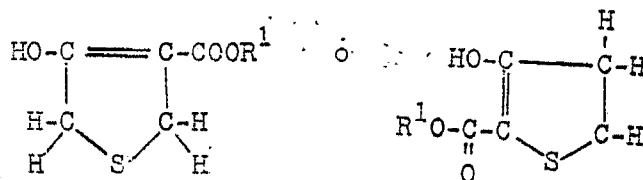


En comparación con los procedimientos conocidos, él de la invención proporciona compuestos de ácido 3-halógenosulfoniltiofen 4-carboxílicos y ácido 3-halógenosulfoniltiofen-2-carboxílicos en forma más simple y económica y con un mejor rendimiento, mejor rendimiento espacio-tiempo y mayor pureza. Se evitan operaciones de síntesis y purificación complicadas y de varias etapas, de manera que partiendo de sustancias fáciles de preparar y ahorrando varias operaciones de síntesis y de elaboración, se pueden obtener tiofen-sacarinas según un método simple; se ahorran considerables cantidades en disolventes, catalizadores y agentes auxiliares, o bien se substituyen por otros más fácilmente asequibles.

Las sustancias de partida II se pueden preparar en forma conocida, p.ej. a partir de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados o bien sus ésteres, por reacción con ésteres de ácido tioglicólico (memoria de patente estadounidense 3 445 472, JACS 68, 2 229 - 2 235 (1946), Monatshefte der Chemie 104, 1520 - 1525 (1973) o por reacción con 3-oxotetrahidrotiofenos (Organic Reactions VI, 443-468) o sus sales de enolato con reactivos de acilación apropiados, p.ej. anhídridos ácidos. Se prefieren aquellas sustancias de partida II, III, IV, V, VI y con ello las sustancias finales I en cuyas fórmulas  $R^1$  significa el radical  $\overset{O}{\parallel} -C-OR^3$  o un átomo de hidrógeno,  $R^2$  es un átomo de hidrógeno siempre que  $R^1$  signifique el radical  $\overset{O}{\parallel} -C-OR^3$ , o el radical  $\overset{O}{\parallel} -C-OR^3$  siempre que  $R^1$  signifique un átomo de hidrógeno,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes y significan un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono respectivamente, R<sup>3</sup> también significa un átomo de hidrógeno, R<sup>4</sup> también representa un radical fenilo o alquilfenilo con 7 a 12 átomos de carbono, X es un átomo de cloro o bromo, Y representa un átomo de cloro, bromo, un grupo hidroxilo, un radical alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, o un radical  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-OS-R}^4 \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ , en el cual R<sup>4</sup> tiene el significado preferido antes mencionado, n significa un número de 2 a 9, convenientemente 2 a 8, ventajosamente 2 a 5 y preferentemente el número 2. El compuesto 3-oxo-tetrahydro-(3-ceto-tiofano) II también se puede emplear en forma del compuesto 3-hidroxi II tautómero.

15



20

Los radicales arriba mencionados pueden estar todavía sustituidos por grupos o átomos inertes bajo las condiciones de reacción, p.ej. grupos carbalcoxi con 2 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo, alcoxi con cada vez 1 a 4 átomos de carbono; grupos hidroxilo, átomos de cloro, grupos carboxilo que sustituyen los radicales fenilo.

25

En la primera etapa se hace reaccionar la sustancia III con la

sustancia II en relación estequiométrica o en exceso. Generalmente se emplearán cantidades de 1 a 2, preferiblemente 1 a 1,1 mol de compuesto de ácido sulfónico III, referido a la sustancia II.

- 5 Algunos compuestos de ácido sulfónico III apropiados son ácidos monoalcanosulfónicos con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente ácido metanosulfónico, etanosulfónico, propano-1-sulfónico, ácido n-butano-1-sulfónico, n-pentano-1-sulfónico, n-hexano-1-sulfónico, ácidos alcanosulfónicos halogenados con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente ácido 2-cloretano-1-sulfónico, 2-bromo-1-etanosulfónico, 3-cloropropano-1-sulfónico, 3-clorobutano-1-sulfónico, 4-clorobutano-1-sulfónico, 1-clorobutano-3-sulfónico, 1-clorobutano-4-sulfónico; ácidos alcanosulfónicos perfluorados con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente ácido perfluorometanosulfónico, perfluoroetanosulfónico, perfluoropropano-1-sulfónico, perfluorobutano-1-sulfónico, perfluoropentano-1-sulfónico, perfluorohexano-1-sulfónico; ácidos bencenosulfónicos, especialmente, ácido bencenomonosulfónico, 2-metilbencenosulfónico, 3-metilbencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, 2,4-dimetilbencenosulfónico, 2,5-dimetilbencenosulfónico, 2,4,5-trimetilbencenosulfónico, 4-isopropilbencenosulfónico, 4-n-octilbencenosulfónico, 4-dodecilbencenosulfónico; ácidos sulfónicos aromáticos, parcialmente hidrogenados, tales como ácido indano-5-sulfónico, ácido tetralin-2-sulfónico; ácidos carboxibencenosulfónicos, ácidos bencenosulfónicos halogenados, especialmente ácido 2-carboxibencenosulfónico, 3-carboxi-

bencenosulfónico, 4-carboxibencenosulfónico, 3,5-dicarboxibencenosulfónico, 3,4-dicarboxibencenosulfónico, 2-cloro-5-carboxibencenosulfónico, 3-cloro-4-carboxibencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 3-clorobencenosulfónico, 2-clorobencenosulfónico, 2,5-diclorobencenosulfónico, 3,4-diclorobencenosulfónico, 2,4,5-triclorobencenosulfónico, 2-hidroxibencenosulfónico, 3-hidroxibencenosulfónico, 4-hidroxibencenosulfónico, 3-cloro-4-metilbencenosulfónico, 5-cloro-2-metilbencenosulfónico, 4-cloro-3-metilbencenosulfónico, 3-cloro-4-hidroxibencenosulfónico, 5-cloro-2-hidroxibencenosulfónico; ácidos sulfónicos aromáticos polinucleares, especialmente ácido benzofenon-4-sulfónico, difenilmetano-4-sulfónico, difenilsulfona-3-sulfónico, naftalin-1-sulfónico, naftalin-2-sulfónico, ácido difeniléter-4-sulfónico, acenaften-3-sulfónico, acenaften-5-sulfónico; cloruros y bromuros de ácido sulfónico correspondientes; ésteres metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, sec.-butílico, terc.-butílico, pentílico, hexílico de los ácidos sulfónicos arriba mencionados; anhídridos de ácido sulfónico correspondientes; se prefiere el cloruro de ácido metanosulfónico, cloruro de ácido p-toluenosulfónico, cloruro de ácido bencenosulfónico, anhídrido de ácido p-toluenosulfónico, anhídrido de ácido bencenosulfónico.

Como sustancias de partida II entran en consideración: 4-etoxycarbonil-3-hidroxidihidrotiofeno, 4-metoxycarbonil-3-hidroxidihidrotiofeno, 4-n-butoxicarbonil, 4-terc.-butoxicarbonil, 4-sec.-

butoxicarbonil, 4-propoxicarbonil, 4-isobutoxicarbonil, 4-iso-  
propoxicarbonil, 4-pentoxicarbonil, 4-heptiloxicarbonil, 4-hexoxi-  
carbonil-3-hidroxi-dihidrotiofeno, 2-carboxi-3-hidroxi-dihidrotio-  
feno, 2-etoxicarbonil, 2-metoxicarbonil, 2-n-butoxicarbonil, 2-terc.-  
5 butoxicarbonil, 2-sec.-butoxicarbonil, 2-propoxicarbonil, 2-iso-  
butoxicarbonil, 2-isopropoxicarbonil, 2-pentoxicarbonil, 2-heptil-  
oxicarbonil, 2-hexoxi-carbonil-3-hidroxi-dihidrotiofeno.

En la primera etapa se efectúa la reacción en presencia de un acep-  
10 tor de ácido en cantidad estequiométrica o en exceso, convenientemente  
en una cantidad de 1 a 1,1 equivalentes de aceptor de ácido  
referido a 1 mol de sustancia de partida II. Como aceptores de  
ácido se prefieren las aminas terciarias, los compuestos alcalino-  
térreos, amónicos y especialmente los compuestos alcalinos y mez-  
15 clas correspondientes. Compuestos alcalinos y alcalinotérreos apro-  
piados son los hidróxidos, óxidos, carbonatos, bicarbonatos, sales  
de ácidos débiles o polibásicos, alcoholatos de calcio, bario,  
magnesio, litio y especialmente sodio y potasio. Como compuestos  
básicos entran en consideración p.ej.: hidróxido de potasio, hidróxi-  
20 do de sodio, carbonato de potasio, carbonato sódico, bicarbonato  
de potasio, hidróxido de calcio, óxido de bario, hidróxido de  
magnesio, carbonato de calcio, acetato sódico, propionato sódico,  
etilenglicolato sódico, metilato sódico, propilato sódico, iso-  
propilato sódico, etilato sódico, tripropilenglicolato sódico,  
25 terc.-butilato de potasio, trimetilamina, trietilamina, piridina,

dietilanilina, dimetilaminoalcohol, N-etilpiperidina, N-metilpirrolidina, dimetilaminoalcohol, N-etilpiperidina, N-metilpirrolidona. Es asimismo posible emplear intercambiadores de iones básicos para fijar los ácidos

5

La reacción en la primera etapa se realiza generalmente a una temperatura de entre -20 y +200°C, preferentemente entre -10 y +10°C, bajo presión reducida o elevada, preferentemente sin presión, en forma continua o discontinua. Convenientemente se emplea uno de los componentes de reacción como medio de disolución, p.ej. una amina terciaria como la piridina; en caso dado se emplean disolventes orgánicos que son inertes bajo las condiciones de reacción, tales como hidrocarburos aromáticos, p.ej. tolueno, etilbenceno, o, m, p-xileno, isopropilbenceno, metilnaftaleno; alcoholes y cicloalcoholes, p.ej. etanol, metano, n-butanol, isobutanol, terc.-butanol, glicol, n-propanol, isopropanol, alcohol amílico, ciclohexanol, 2-metil-4-pentanol, etilenglicol monoetiléter, 2-etilhexanol, metilglicol, n-hexanol, alcohol isohexílico, alcohol isoheptílico, n-heptanol, etilbutanol; y mezclas correspondientes. Convenientemente, se empleará el disolvente en una cantidad de 200 a 10 000 por ciento en peso, preferiblemente 400 a 2000 por ciento en peso, referido a la sustancia de partida II.

25

La reacción se lleva a cabo en la siguiente forma: una mezcla de las sustancias de partida II, III, convenientemente en un di-

solvente y/o compuesto básico se mantiene 5 a 15 horas a la temperatura de reacción. Luego se separa la sustancia IV, es decir IVa ó IVb, de la mezcla en forma tradicional, p.ej. mediante destilación fraccionada.

5

En la segunda etapa de reacción se transforman los compuestos de ácido 3-sulfatodihidrotiofen-carboxílicos IV obtenidos con cantidades estequiométricas o un exceso de polisulfuro alcalino, preferentemente en una relación de 0,5 a 1,0, especialmente 0,5 a 0,6 mol de polisulfuro por mol de sustancia IV. Para la preparación de polisulfuros véase "Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie", tomo 15, pág. 527-530. Se presta el polisulfuro de potasio y especialmente el polisulfuro de sodio con 2 a 8, preferentemente 2 a 5 átomos de azufre. Se prefiere el disulfuro de potasio y el disulfuro de sodio. La reacción en la segunda etapa se realiza generalmente a una temperatura de -30 a +100°C, preferentemente -10 a +30°C, bajo presión elevada o reducida, preferiblemente sin presión, en forma continua o discontinua. Convenientemente se empleará agua como disolvente, ventajosamente en forma de la solución acuosa de polisulfuro, suspensión o dispersión acuosa de polisulfuro. Conviene usar 0 a 100, preferiblemente 0 a 60 por ciento en peso de agua. referido a la sustancia II. En caso dado también se emplean disolventes orgánicos inertes bajo las condiciones de reacción, tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo y mezclas correspondientes.

10

15

20

25

El disolvente orgánico se empleará, convenientemente, en una cantidad de 200 a 10 000 por ciento en peso, preferiblemente 400 a 1000 por ciento en peso, referido a la sustancia II.

5 La reacción de la segunda etapa se efectúa en la siguiente forma: una mezcla de la sustancia IV, del polisulfuro, del agua y/o del disolvente se mantiene 0,5 a 8 horas a la temperatura de reacción. A continuación, se aísla la sustancia V, es decir Va ó Vb, de la mezcla en forma tradicional, p.ej. mediante extracción con un disolvente tal como cloruro metilénico, lavado con agua, secado y  
10 destilación.

Las sustancias V se hacen reaccionar en la tercera etapa con cantidades estequiométricas o un exceso, preferentemente 1 a 2,  
15 especialmente 1 a 1,1 equivalentes de los agentes de deshidrogenación de la invención; referido a 1 mol de sustancia V. Los agentes de deshidrogenación son cloruro de sulfurilo, bromuro de sulfurilo y cloro. La reacción de la tercera etapa se realiza generalmente a una temperatura de -20 a +100°C, preferentemente -10  
20 a +30°C, bajo presión reducida o elevada, preferentemente sin presión, en forma continua o discontinua. Convenientemente se empleará un disolvente inerte bajo las condiciones de reacción. Entran en consideración hidrocarburos aromáticos, p.ej. tolueno, etilbenceno, o, m, p-xileno, isopropilbenceno, metilnaftaleno;  
25 hidrocarburos halogenados, particularmente hidrocarburos clorados,

p.ej. tetracloroetileno, 1,1,2;2 ó 1,1,1,2-tetracloroetano, cloruro de amilo, cloruro de ciclohexilo, dicloropropano, cloruro metilénico, diclorobutano, bromuro de isopropilo, bromuro de n-propilo, bromuro de butilo, cloroformo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, cloronaftalina, dicloronaftalina, tetracloruro de carbono, 1,1,1 ó 1,1,2-tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetileno, 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, cloruro de n-propilo, 1,2-cis-dicloroetileno, cloruro de n-butilo, cloruro de 2-butilo, 3-butilo e isobutilo, clorobenceno, fluorobenceno, bromobenceno, yodobenceno, o,p, y m-diclorobenceno, o, p, m-dibromobenceno, o, m, p-clorotolueno, 1,2,4-triclorobenceno, 1,10-dibromodecano, 1,4-dibromobutano; éteres, p.ej. etilpropiléter, metil-terc.-butiléter, n-butiletaléter, di-n-butiletaléter, diisobutiletaléter, diisoamiléter, diisopropiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dietiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, tioanisol,  $\beta,\beta'$ -diclorodietiléter; hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, p.ej. heptano, pinano, nonano, fracciones de gasolina dentro del intervalo de ebullición de 70 a 190°C, ciclohexano, metilciclohexano, petroléter, decalina, pentano, hexano, ligroína, 2,2,4-trimetilpentano, 2,2,3-trimetilpentano, 2,3,3-trimetilpetano, octano; dimetilformamida; y mezclas correspondientes. Convenientemente, se empleará el disolvente en una cantidad de 200 a 10 000 por ciento en peso, preferiblemente 400 a 2000 por ciento en peso, referido a la sustancia de partida II o V. En determinados casos puede ser ventajoso realizar la reacción bajo exposición a una fuente de luz

de 2000 a 8000 Å. También se pueden agregar agentes auxiliares, tales como azobisisobutironitrilo en una cantidad de, convenientemente, 1 a 5 por ciento en peso, referido a la sustancia de partida II o V. Conviene realizar la reacción en presencia de un aceptor  
5 de ácido, para lo cual entran en consideración las cantidades y sustancias, sobre todo las preferidas que se mencionaron para la etapa 1.

El tercer paso de reacción puede llevarse a cabo en la siguiente  
10 forma: una mezcla de la sustancia V, del agente de deshidrogenación y en caso dado del disolvente y/o aceptor de ácido se mantiene 0,5 a 3 horas a la temperatura de reacción. A continuación, se aísla la sustancia final VI, es decir VIa ó VIb, de la mezcla en forma tradicional, p.ej. mediante extracción con uno de los disolventes  
15 antes mencionados, o lavado con álcali, p.ej. una solución de bicarbonato sódico, y destilación de la fase orgánica.

Los compuestos de ácido polisulfido-(3,3')-bis- [tiofen-carboxílico]  
VIa ó VIb obtenidos se hacen reaccionar con halógeno y/o agua en  
20 una cantidad estequiométrica o un exceso, preferentemente una cantidad de 5 a 10, especialmente 5 a 6 moles de halógeno y/o 4 a 100, especialmente 4 a 20 moles de agua, referido a la sustancia II o VI. Como halógenos se prefieren bromo, yodo y especialmente cloro. La reacción se realiza generalmente a una temperatura  
25 de -30 a +100°C, preferentemente -10 a +10°C, bajo presión reducida

o elevada, o preferentemente sin presión, en forma continua o discontinua. Convenientemente se emplearán los disolventes o grupos de disolvente orgánicos, inertes bajo las condiciones de reacción que ya se mencionaron para la etapa 3 y en las cantidades  
5 allí indicadas. En algunos casos puede ser ventajoso realizar la reacción bajo exposición a una fuente de luz de 2000 a 8000 Å. También se pueden agregar agentes auxiliares, tales como azobisisobutironitrilo, convenientemente en cantidades de 1 a 5 por ciento en peso, referido a la sustancia II o VI.

10

La reacción en la cuarta etapa se lleva a cabo como sigue: una mezcla de la sustancia VI, del agua y halógeno y en caso dado del disolvente se mantiene durante 0,5 a 3 horas a la temperatura de reacción. De la mezcla se separa la sustancia final en forma  
15 tradicional, p.ej. separando la fase orgánica de la mezcla de reacción mediante destilación fraccionada.

Los compuestos de tiofeno que se pueden preparar según la invención son valiosas sustancias de partida para la obtención de productos  
20 farmacéuticos (patente belga 832 707), colorantes y agentes fitosanitarios y poseen un efecto antiinflamatorio, analgético y anti-reumático. Para estos usos se prestan sobre todo aquellas sustancias finales cuyos radicales tienen los significados preferidos antes indicados. Para el uso véase la literatura citada y Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, tomo 17, p. 354. Especialmente  
25

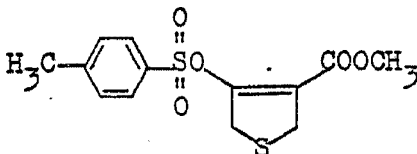
5 las sustancias I son apropiadas para la preparación de endulcorantes que son atóxicos y libres de cualquier resabio; de agentes auxiliares para mejorar el sabor, agentes auxiliares para productos diabéticos y piensos, y estas sustancias permiten sintetizar tiofensacarina en forma simple y económica.

Las partes indicadas en los siguientes ejemplos son partes en peso y son a partes en volumen como kilogramo a litro.

10 Ejemplo 1

a) Metiléster de ácido 3-p-toluenosulfato-dihidrotiofen-4-carboxílico

15

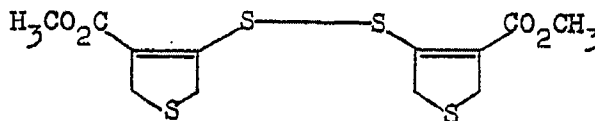


20

25

160 partes de metiléster de ácido 3-hidroxi-dihidrotiofen-4-carboxílico y 210 partes de cloruro de p-toluenosulfonilo se disuelven a 0°C en 500 partes en volumen de piridina. La solución se agita 15 horas a 5°C. Después de la reacción se vierte la mezcla en 1000 partes en volumen de agua helada y se agita ulteriormente durante 30 minutos. La sustancia final se filtra por succión y se seca a 30°C. Se obtienen 300 partes (96% de la teoría) de metiléster de ácido 3-p-toluenosulfatodihidrotiofen-4-carboxílico del p.f. 81 - 83°C (ciclohexano).

b) Metiléster de ácido disulfido-(3,3)-bis-(dihidrotiofen-4-carboxílico)



5

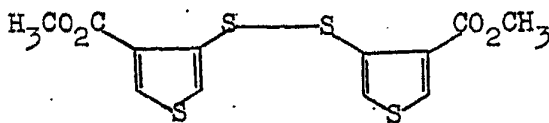
Se mezclan 50 partes en volumen de dimetilformamida y 9,42 partes de metiléster de ácido 3-p-toluenosulfato-dihidrotiofen-4-carboxílico. En el curso de una hora se agrega a 20 hasta 25°C en porciones 3,3 partes de disulfuro de disodio. 5 H<sub>2</sub>O. La mezcla se agita 8 horas a 0°C, se diluye con 200 partes en volumen de cloruro metilénico y se introduce en 200 partes de agua helada. La fase orgánica se separa, se lava 5 veces con cada vez 200 partes en volumen de agua, se seca en presencia de sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se recristaliza a partir de tolueno. Se obtienen 5,25 partes (75% de la teoría) de metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(dihidrotiofen-4-carboxílico) del p.f. 182 - 186°C.

10

15

c) Metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(tiofen-4-carboxílico)

20

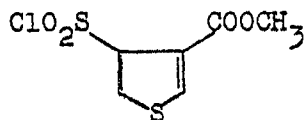


Se reúnen 50 partes en volumen de cloruro metilénico y 3,5 partes de metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(dihidrotiofen-4-

25

carboxílico). A 20 a 25°C se agregan 1,62 partes de cloruro de sulfonilo en el curso de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita 30 minutos a 23°C, se diluye con 50 partes en volumen de cloruro metilénico, se lava tres veces con cada vez 100 partes en volumen de agua, se seca en presencia de sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se obtienen 3,39 partes (98% de la teoría) de metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(tiofen-4-carboxílico) del p.f. 92 - 95°C.

10 d) Metiléster de ácido 3-clorosulfoniltiofen-4-carboxílico

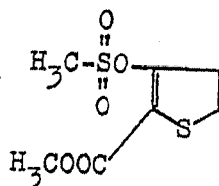


15 34,6 partes de metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(tiofen-4-carboxílico) se disuelven en una mezcla de 300 partes de cloroformo y 30 partes de agua. A 0 hasta 5°C se introducen 43 partes de cloro en el curso de 30 minutos. Después de la adición se agita la mezcla 2 horas a 3°C. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra. El residuo aceitoso cristaliza y se recristaliza a partir  
20 de tetracloruro de carbono. Se obtienen 22,1 partes (92% de la teoría) de metiléster de ácido 3-clorosulfoniltiofen-4-carboxílico del p.f. 70 - 72°C.

Ejemplo 2

25 a) (Preparación de la sustancia IV): metiléster de ácido 3-metil-

sulfonatodihidrotiofen-2-carboxílico

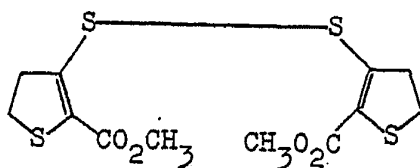


5

16 partes de metiléster de ácido 3-cetotiofan-2-carboxílico y 8,6 partes en volumen de cloruro de ácido metanosulfónico se disuelven a 0°C en 100 partes en volumen de piridina. La solución se agita 15 horas a 5°C. Después de la reacción se vierte la mezcla en 150 partes en volumen de agua helada y se extrae tres veces con 50 partes en volumen de cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con 50 partes en volumen de solución de ácido cítrico acuosa al 10 por ciento en peso y tres veces con solución de cloruro sódico acuosa, saturada. Después de secar y concentrar las fases orgánicas se obtienen 18,8 partes (79% de la teoría) de metiléster de ácido 3-metilsulfonato-dihidrotiofen-2-carboxílico del p.f. 75 - 77°C.

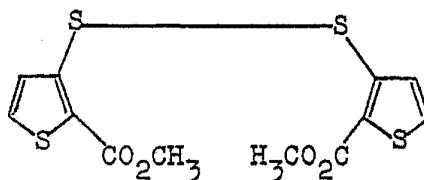
b) (Obtención de la sustancia V): metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(dihidrotiofen-2-carboxílico)

25



Se mezclan 50 partes en volumen de dimetilformamida y 9,52 partes de metiléster de ácido 3-metilsulfonato-dihidrotiofen-2-carboxílico. En el curso de una hora se agrega en porciones 3,3 partes de disulfuro de disodio (contiene por mol 5 moles de agua de cristalización) a una temperatura de 20 a 25°C. La mezcla se agita 6 horas a 0°C, se diluye con 200 partes en volumen de cloruro metilénico y se vierte en 200 partes de agua helada. La fase orgánica se separa, se lava cinco veces con cada vez 200 partes en volumen de agua, se seca en presencia de sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se recrystaliza a partir de tolueno. Se obtienen 5,25 partes (75% de la teoría) de metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(dihidrotiofen-2-carboxílico) del p.f. 133 - 137°C.

c) Obtención de la sustancia IV): metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(tiofen-2-carboxílico)

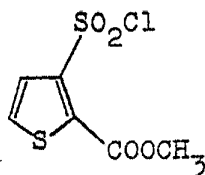


Se mezclan 50 partes en volumen de cloruro metilénico y 3,5 partes de metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(dihidrotiofen-2-carboxílico). A 23°C se agregan en el curso de 15 minutos 1,62 partes en volumen de cloruro de sulfurilo. La mezcla de reacción se agita ulteriormente durante 30 minutos a 23°C, se diluye con 50 partes en volumen de cloruro metilénico, se lava tres veces con

cada vez 100 partes en volumen de agua, se seca en presencia de sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se obtienen 3,39 partes (98% de la teoría) de metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(tiofen-2-carboxílico) del p.f. 144 - 145°C.

5

d) (Reacción): metiléster de ácido 3-clorosulfoniltiofen-2-carboxílico



10

34,6 partes de metiléster de ácido disulfido-(3,3')-bis-(tiofen-2-carboxílico) se disuelven en una mezcla de 300 partes de tetracloruro de carbono y 30 partes de agua. A 3°C se introducen 43 partes de Cl<sub>2</sub> durante 1,5 horas. Terminada la adición se agita la mezcla dos horas a 3°C. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra. El residuo aceitoso cristaliza y se recrystaliza a partir de tetracloruro de carbono. Se obtienen 22,1 partes (92% de la teoría) de metiléster de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico del p.f. 60 - 62°C.

20

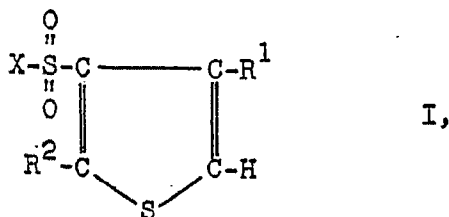
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

25

Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 3-halógeno-sulfonil-tiofen-carboxílico de la fórmula

5

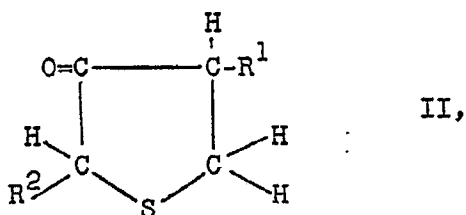


10

en la cual  $R^1$  significa el radical  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-OR}^3$  o un átomo de hidrógeno,  $R^2$  es un átomo de hidrógeno siempre que  $R^1$  signifique el radical  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-OR}^3$ , o el radical  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-OR}^3$  siempre que  $R^1$  signifique un átomo de hidrógeno,  $R^3$  es un radical alifático o un átomo de hidrógeno y X representa un átomo de halógeno, caracterizado porque en un primer paso se hace reaccionar compuestos de ácido 3-cetotiofan-carboxílico de la fórmula

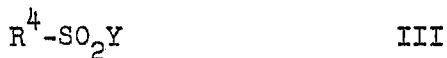
15

20



25

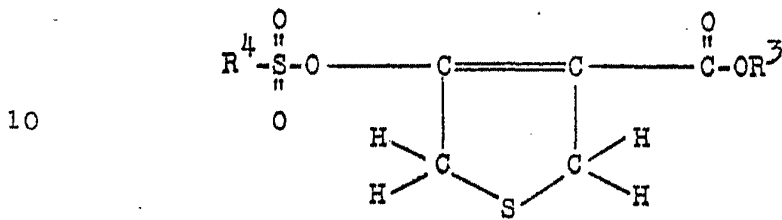
en la cual  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados antes mencionados con un compuesto de ácido sulfónico de la fórmula



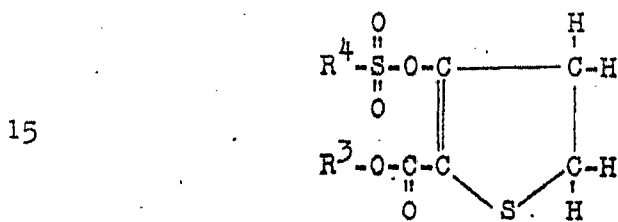
en la que R<sup>4</sup> significa un radical alifático o aromático, Y representa un átomo de halógeno o el radical -OR<sup>3</sup>, o  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-OS-R}^4 \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$  y R<sup>3</sup> tiene

el significado arriba indicado,

5 y se hacen reaccionar en un segundo paso los compuestos de ácido 3-sulfato-dihidrotiofen-carboxílico de la fórmula



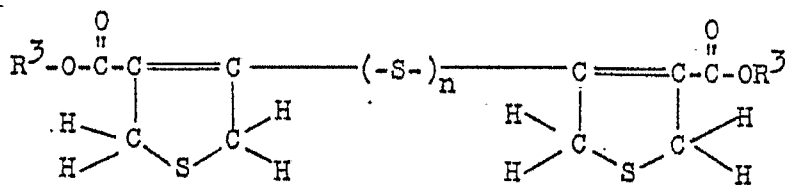
IVa



IVb,

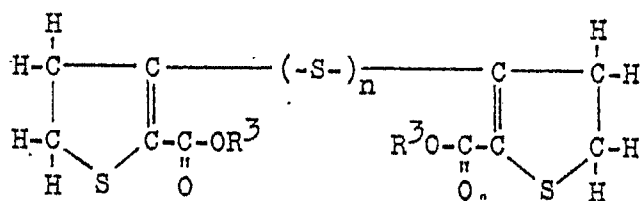
20 en la cual R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados con un polisulfuro de álcali, y se hacen reaccionar en un tercer paso los compuestos de ácido polisulfido-(3,3')-bis- [dihidrotiofen-carboxílico] obtenidos de la fórmula

25



Va o

5

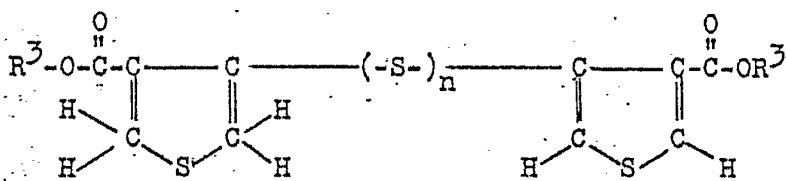


Vb ,

10

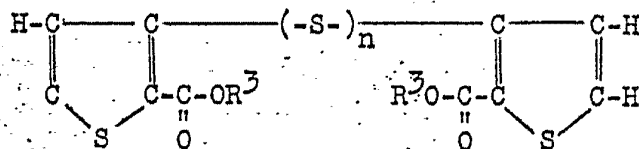
en la cual R<sup>3</sup> tiene el significado antes indicado y n representa 2 ó un número entero mayor que 2,

con cloruros o bromuros del ácido sulfúrico o con cloro, y se hacen reaccionar en un cuarto paso los compuestos de ácido polisulfido-  
 15 (3,3')-bis-[tiofen-carboxílico] obtenidos de la fórmula



VIa o

20



VIb

25

en la cual R<sup>3</sup> y n tienen los significados antes mencionados, con halógeno y agua.

2. Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 3-halógenosulfonil-tiofen-carboxílico tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 páginas escritas a máquina por una sola cara.

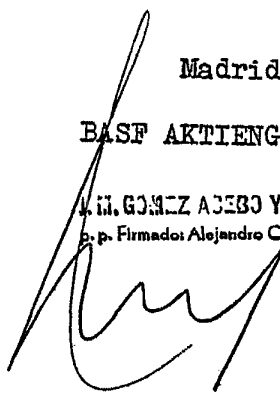
10

15

20

25

Madrid, 4 ENE 1978  
BASF AKTIENGESELLSCHAFT  
S. M. GÓMEZ ASEJO Y POMBO  
p. p. Firmado: Alejandro Calle López



24