



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 471.964	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	21-7-78	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley de Patentes de Invención y con el contenido de la memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
31008/77	23-7-77	GRAN BRETAÑA

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

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN TIOFENO.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road Brentford, Middlesex, England, GRAN BRETAÑA.

72 INVENTOR (ES)
ANGELA WENDY CUEST, ANDREW WILLIAM TAYLOR y ROBERT RAMAGE.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

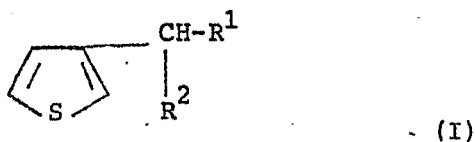
1

RESUMEN DE LA INVENCION

Un procedimiento para la preparaci3n de tiofenos 3-sustitu3dos que implica la ciclaci3n de un nuevo intermedia-
rio y evita el uso de los costosos materiales de partida
5 empleados anteriormente. Los tiofenos son 3tiles para la pre-
paraci3n de penicilinas y cefalosporinas.

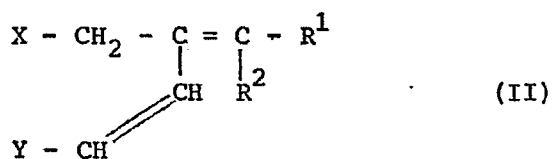
El procedimiento se dirige a la preparaci3n de un tio-
feno de f3rmula (I):

10



donde R¹ representa un grupo 3cido carbox3lico o un 3ster o
amida del mismo o un grupo nitrilo; R² representa un grupo
15 adecuado para uso como α-sustituyente en la cadena lateral
de una penicilina o cefalosporina, cuyo procedimiento con-
siste en tratar un compuesto de f3rmula (II):

15



20

donde X representa hal3geno o hidroxilo opcionalmente funcio-
nalizado e Y representa hal3geno, hidroxilo o alcoxi, con
una fuente de azufre nucle3filo, en condiciones b3sicas.

25

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invenci3n se refiere a un procedimiento qu3mico
para la preparaci3n de tiofenos 3-sustitu3dos, que son 3ti-
les como intermediarios en la producci3n de penicilinas y
cefalosporinas.

30

Se conocen diversas e importantes penicilinas y ce-
falosporinas con un grupo 3-tienilo en la cadena lateral.

1 Por ejemplo, en nuestra patente británica 1.044.670 se describe la penicilina "ticarcilina", es decir α -carboxi-3-tienil-metil-penicilina mientras que los ésteres de este compuesto están descritos en nuestras patentes británicas 1.125.557
5 y 1.133.886. El derivado 6 α -metoxi de la ticarcilina está descrito en la patente alemana publicada 2.600.866.

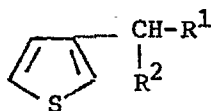
La α -carboxi-3-tienilmetilcefalosporina ha sido descrita como agente antibacteriano en la patente británica 1.193.302.

10 El método de preparación de este tipo de penicilinas y cefalosporinas más ampliamente utilizado es el procedimiento descrito en la patente británica 1.125.557, donde las penicilinas se preparan a partir de un éster 3-tienilmalónico sintetizado a su vez a partir de 3-tienilacetónitrilo. El
15 3-tienilacetónitrilo se prepara a partir de 3-metiltiofeno por el método de Campaigne y colaboradores (J.Amer.Chem.Soc. 1948, 70, 1553) que implica la reacción con N-bromosuccinimida y el tratamiento del 3-bromometiltiofeno resultante con cianuro sódico. Sin embargo, esta bromación produce el derivado bromado deseado con un rendimiento bajo y el material
20 de partida 3-metiltiofeno es indebidamente caro, con el resultado de que la penicilina o cefalosporina final es considerablemente más cara que otros derivados de penicilina y cefalosporina.

25 Ahora hemos ideado un procedimiento para la preparación de tiofenos 3-sustituídos que implica la ciclación de un nuevo intermediario para formar el radical tiofeno. El procedimiento es aplicable a una amplia variedad de 3-sustituyentes.

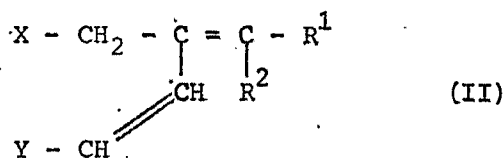
30 En consecuencia, esta invención proporciona un pro-

1 cedimiento para la preparación de un tiofeno de fórmula (I):



(I)

5 donde R¹ representa un grupo ácido carboxílico o un éster o amida derivado del mismo o un grupo nitrilo (-CN) y R² re-
10 presenta hidrógeno, un grupo hidrocarbonado o heterocíclico, un grupo ácido carboxílico o un éster o amida derivado del mismo o un grupo acilo, nitrilo, isonitrilo (-NC) o imino
15 opcionalmente sustituido de fórmula -CH=NC o -N=CHZ (donde Z; representa hidrógeno, alquilo o arilo) o un grupo sulfo-
nilo; -SR^a, sulfóxido -SO.R^a o sulfonato -SO₂OR^a, donde R^a representa alquilo C₁₋₆ o arilo; cuyo procedimiento consiste en tratar con una fuente de azufre nucleófilo, en condiciones
básicas, un compuesto de fórmula (II):

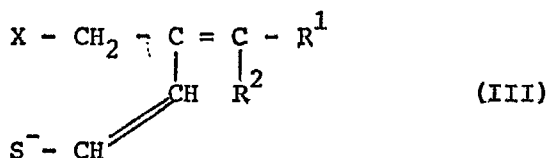


20 donde R¹ y R² son los definidos con respecto a la fórmula (I); X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo funcionalizado e Y representa un átomo de ha-
lógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi.

25 El proceso de ciclación puede realizarse en una gran variedad de disolventes que dependen de la solubilidad de la fuente de azufre nucleófilo. Frecuentemente conviene utili-
zar un disolvente polar, preferiblemente un disolvente misci-
ble con agua como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, ace-
30 tonitrilo, dimetoxietano, dioxano o un alcohol como metanol, etanol, propanol o butanol, especialmente etanol. Entre los

1 disolventes preferidos se encuentran el tetrahidrofurano y la
acetona. También puede emplearse un disolvente orgánico como
dicloruro de metileno. La reacción puede llevarse a cabo a
temperatura ambiente o elevada de acuerdo con los reactivos
5 particulares utilizados y los significados de X, Y, R¹ y R².
Por ejemplo, son temperaturas adecuadas para el procedimiento
de -20°C a +100°C, preferiblemente de 10 a 50°C.

En el procedimiento de esta invención es necesario
utilizar una fuente de azufre nucleófilo. Se cree que la
10 etapa inicial del procedimiento es el desplazamiento nucleofílico
del grupo Y del compuesto (II) por un radical sulfurado y la capacidad
de desplazar un grupo Y es el criterio de elección de un compuesto
adecuado para proporcionar la fuente de azufre nucleófilo del
15 procedimiento de esta invención. Se requieren condiciones básicas
para la etapa posterior, que se cree que probablemente es la formación
de un intermediario de fórmula (III):



20 que después experimenta un desplazamiento del grupo X por
ataque nucleófilo interno por el sulfuro, S⁻, en la estructura
(III) y de aquí se produce la ciclación para formar el
compuesto (I).

25 Aunque habitualmente es más conveniente efectuar la
reacción en condiciones básicas cuando se agrega la fuente
de azufre nucleófilo al compuesto (II), también es posible
efectuar la reacción en dos etapas, es decir, tratar primero
el compuesto (II) con una fuente de azufre nucleófilo y
30 después completar posteriormente la reacción de ciclación por

1 adición de una base.

Una fuente adecuada de azufre nucleófilo es, por ejemplo, el ion bisulfuro, HS^- .

5 El ion bisulfuro para el procedimiento de esta invención puede ser proporcionado utilizando una sal de este ion, preferiblemente una sal de metal alcalino, por ejemplo bisulfuro sódico NaSH , que puede ser preparado, opcionalmente in situ en el medio de reacción, a partir de sulfuro sódico Na_2S y bicarbonato sódico. Una fuente alternativa y preferida del ion bisulfuro es el sulfuro de hidrógeno y una base, que de nuevo produce HS^- in situ.

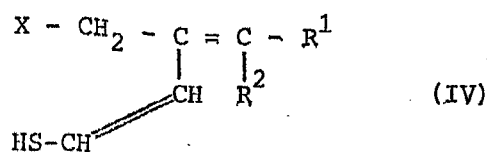
10 Esta combinación de reactivos tiene la ventaja de que la base empleada puede ser la misma utilizada para el proceso de ciclación propiamente dicho.

15 Las bases adecuadas que pueden emplearse para proporcionar las condiciones básicas en el procedimiento de esta invención son bases inorgánicas, como hidróxidos de metales alcalinos, preferiblemente hidróxido potásico y bicarbonatos de metales alcalinos, preferiblemente bicarbonato sódico y bases orgánicas como aminas sustituidas, por ejemplo trialquil
20 (C_{1-6})aminas tales como trimetilamina o trietilamina.

El ion bisulfuro también puede ser generado in situ a partir del borohidruro sódico sulfurado NaBH_2S_3 .

25 En algunos casos, es posible emplear como fuente de azufre nucleófilo un compuesto que también es capaz de proporcionar las condiciones básicas para la etapa de ciclación. Son adecuados como compuestos de este tipo los bisulfuros de metales alcalinos, especialmente el bisulfuro sódico. Así,
30 la reacción del compuesto (II) con un bisulfuro de metal alca

1 lino produce un intermediario de fórmula (IV):



5 Mediante adición de más bisulfuro (o presencia de un exceso inicial) se separa un protón para dar la estructura (III) anterior y después se cicla.

10 Otra forma de proporcionar las condiciones básicas requeridas para el procedimiento consiste en producir el ion intermedio de fórmula (III) directamente que después puede actuar como su propia base para la ciclación. Esto puede lograrse, por ejemplo, por tratamiento del compuesto (II) con un sulfuro de metal alcalino, en especial sulfuro sódico Na₂S. Debido a que el ion sulfuro en este compuesto tiene una carga negativa doble, S²⁻, el intermediario formado después del ataque nucleofílico sobre el compuesto (II) presenta la estructura (III) en lugar de la estructura (IV). Entonces no es necesaria ninguna base adicional para completar la ciclación. Esta reacción todavía se encuentra en condiciones básicas debido a la presencia del propio ion (III) o al exceso del sulfuro de metal alcalino; si el medio de reacción se vuelve neutro o ácido, el ion sulfuro de la estructura (III) estaría protonado y la ciclación no se produciría.

25 Los compuestos de fórmula (II) son compuestos nuevos y constituyen otro aspecto de esta invención.

30 En la fórmula (II), el grupo X debe ser fácilmente desplazado por ataque nucleofílico por los iones sulfuro. Estos grupos son cloro, bromo, hidroxilo, arilsulfonilo, como bencenosulfonilo, p-toluensulfonilo o p-nitrosulfonilo, alquilsulfonilo como metanosulfonilo o alcancil-

1 oxi C_{1-6} como acetoxi, propionoxi o butiroxi.

El grupo Y puede ser, por ejemplo, cloro, bromo, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} como metoxi, etoxi o propoxi.

5 Preferiblemente, X e Y son ambos halógeno, especialmente cloro.

Los radicales R^1 y R^2 del compuesto (II) se seleccionan de acuerdo con los requisitos del compuesto (I). Para la preparación de derivados de penicilina y cefalosporina el grupo R^1 debe ser un grupo ácido carboxílico o un grupo que pueda ser convertido en un grupo carboxílico o en un derivado funcional del mismo para la acilación del grupo amino del núcleo de penicilina o cefalosporina. El grupo R^2 se selecciona para proporcionar el α -sustituyente requerido, o un precursor del mismo, para la cadena lateral de una penicilina o cefalosporina.

15 El radical R^1 puede ser un grupo éster- CO_2R^3 , donde R^3 es un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo o heterocíclico, cualquiera de los cuales puede estar sustituido. Los grupos R^3 adecuados son:

20 (a) alquilo, especialmente alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo y pentilo;

(b) alquilo C_{1-6} sustituido, donde el sustituyente es por lo menos uno de los grupos cloro, bromo, flúor, nitro
25 carbo(alcoxi C_{1-6}), alcanóilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, alquilmercapto C_{1-6} , alquilsulfínilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , 1-indanilo, 2-indanilo, furilo, piridilo, 4-imidazolilo, ftalimido, azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, N-(alquil C_{1-6})piperazino,
30 pirrolo, imidazolo, 2-imidazolino, 2,5-dimetilpirrolidino,

1 1,4,5,6-tetrahidropirimidino, 4-metilpiperidino, 2,6-dimetilpiperidino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, N-alquilanilino o N-alquilanilino sustituido, donde el sustituyente es cloro, bromo, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

5 (c) cicloalquilo y (alquil C₁₋₆)-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono en el radical cicloalquilo;

(d) alquenilo de hasta 8 átomos de carbono;

(e) alquinilo de hasta 8 átomos de carbono;

10 (f) fenilo y fenilo sustituido donde el sustituyente es por lo menos uno de los grupos cloro, bromo, flúor, alcoxi C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, carbono-(alcoxi C₁₋₆), nitro o dialquil(C₁₋₆)amino;

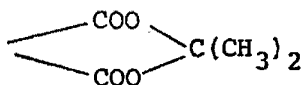
15 (g) bencilo o bencilo sustituido donde el sustituyente es cloro, bromo, flúor, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, carbo-(alcoxi C₁₋₆), nitro o di(alquil C₁₋₆)amino;

20 (h) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más átomos de azufre y/o nitrógeno y/u oxígeno en el anillo, opcionalmente fusionado a un segundo anillo hidrocarbílico heterocíclico de 5 o 6 miembros y que puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo tienilo, furilo, quinolilo, metilquinolilo, fenazinilo, piridilo, metilpiridilo, ftalidilo e indanilo.

25 Los grupos preferidos para R³ son alquilo C₁₋₆, bencilo, ftalidilo, indanilo, fenilo, mono-, di- y tri-(alquil-C₁₋₆)fenilo tal como o-, m-, o p-metilfenilo, -etilfenilo, n- o iso-propilfenilo o n-, sec-, iso- o ter-butilfenilo.

30 Los grupos R² adecuados son hidrógeno, alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo o butilo, bencilo, fenilo, al-

1 quilfenilo, naftilo, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más átomos de azufre y/o nitrógeno
y/u oxígeno en el anillo y que puede estar sustituido con
5 un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo
tienilo, imidazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, metiliso-
xazolilo, tetrazolilo, metiltetrazolilo, pirimidinilo, piri-
dilo, pirazinilo, pirrolidilo, piperidilo, morfolinilo,
tiazinilo, furilo o quinolilo; un grupo ácido carboxílico,
10 un grupo éster carboxílico $-CO_2R^3$ como el definido anterior-
mente o un grupo alcanóilo C_{1-6} . Cuando ambos grupos R^1 y
 R^2 son radicales éster, pueden formar unidos un grupo éster
cíclico, por ejemplo isopropilidino de fórmula:

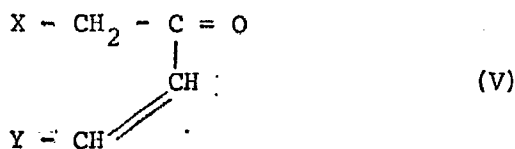


15 Para la preparación de α -carboxi-3-tienil-penicilinas
y cefalosporinas, R^1 y R^2 pueden ser convenientemente ambos
un radical ácido carboxílico o éster. Es conveniente
preparar un compuesto de fórmula (I), es decir, donde R^1 y
20 R^2 representan ambos un grupo $-CO_2R^3$ y después semisaponifi-
car para producir el compuesto (I) donde uno de los radica-
les R^1 o R^2 es un grupo ácido carboxílico, adecuado para
copularse con el núcleo de penicilina o cefalosporina.

25 Análogamente, para la preparación de un α -éster de
una α -carboxi-3-tienil-penicilina o cefalosporina, el grupo
 R^3 puede ser seleccionado de acuerdo con la penicilina o ce-
falosporina eventual requerida.

30 El compuesto de fórmula (II) anterior puede prepararse
por un procedimiento que consiste en condensar un compuesto
de fórmula (V):

1



5

donde X e Y son los definidos anteriormente con respecto a la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (VI):



10

donde R¹ y R² son los definidos anteriormente con respecto a la fórmula (I), en condiciones de condensación suave y, posteriormente, si es necesario, convertir un grupo X o Y en un grupo X o Y diferente.

15

Las condiciones utilizadas para esta reacción de condensación deben ser suficientemente suaves para evitar o reducir al mínimo la autocondensación u otras reacciones indeseables del compuesto (II) y las condiciones y reactivos empleados para la reacción dependen de la naturaleza de los grupos R¹ y R². En general, cuanto más aceptores de electrones sean los grupos R¹ y R², más activado está el grupo metileno del compuesto (VI) y pueden emplearse condiciones más suaves.

20

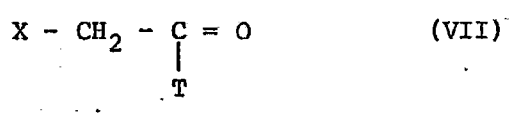
25

30

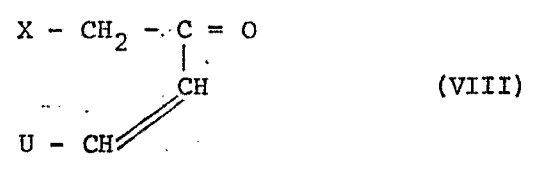
Cuando ambos grupos R¹ y R² están seleccionados entre un grupo ácido carboxílico, un grupo éster carboxílico o un grupo acilo activado (por ejemplo en forma de un éter silil-enólico), entonces la condensación del compuesto (V) con el compuesto (VI) puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de tetracloruro de titanio y una base nitrogenada orgánica que no contenga ningún protón ácido, por ejemplo piridina. Los disolventes adecuados para esta reacción son los disolventes hidrocarbonados clorados, preferiblemente tetracloruro de carbono, opcionalmente en presencia de un codisolvente

1 como tetrahidrofurano, dioxano o un disolvente aprótico polar. La condensación se lleva a cabo convenientemente a temperatura baja o ambiente, preferiblemente entre 0° y 25°C.

5 Se conocen muchos compuestos de fórmula general (V) descritos en la bibliografía, que pueden prepararse por un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



10 donde X es el definido con respecto a la fórmula (II) anterior y T representa halógeno, con acetileno en presencia de un haluro de aluminio, AlU_3 , donde U representa un halógeno que puede ser igual o diferente al de T, para producir un compuesto de fórmula (VIII):



15 y posteriormente, si es necesario, sustituir el grupo U por un grupo Y y opcionalmente convertir el grupo X en un grupo X diferente.

20 Esta reacción puede llevarse a cabo empleando las condiciones convencionales conocidas en la bibliografía, por ejemplo las descritas por Naito y colaboradores, J. Antibiot. (Tokyo) Ser A. (2), 77-86 (1967) o por Benson y Pohland, J. Org. Chem. 29, 385.

25 Los compuestos de fórmula (I) donde uno de los grupos R^1 o R^2 representa una función ácido carboxílico pueden ser convertidos en una penicilina o cefalosporina por cualquier método conocido, por ejemplo los descritos en las patentes
30 británicas 1.004.670, 1.125.557, 1.133.886 y 1.193.302 y en

1 la patente alemana publicada n° 2.600.866.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención.

EJEMPLO 1

Preparación de 1,4-diclorobut-3-en-2-ona

5 Se tratan 39,9 g (0,3 moles) de cloruro de aluminio en 150 ml de tetracloruro de carbono con 22,3 ml (0,3 moles) de cloruro de cloroacetilo mientras se hace pasar acetileno a través de la mezcla de reacción. La adición de acetileno se prosigue con agitación durante 3 horas. Se agrega agua a
10 la mezcla de reacción y después se extrae con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con salmuera saturada, solución de bicarbonato sódico 1N y salmuera saturada, se secan y se evaporan para dar 34,1 g (82 %) del compuesto del título crudo como mezcla de isómeros cis y trans.

15 Isómero cis: δ (CDCl₃) 4,32 (2H, s, CH₂), 6,66 (1H, d, 8 Hz, -CH=), 6,88 (1H, d, J 8 Hz, -CH=); isómero trans: δ (CDCl₃) 4,22 (2H, s, CH₂), 6,82 (1H, d, J 14 Hz, CH=), 7,52 (1H, d, J 14 Hz, CH=).

ν_{\max} (película) 1580, 1690 cm⁻¹.

EJEMPLO 2

Preparación de trans-1,4-diclorobut-3-en-2-ona

25 Se tratan 79,8 g (0,6 moles) de cloruro de aluminio en 300 ml de dicloruro de metileno con 44,6 ml (0,56 moles) de cloruro de cloroacetilo, con agitación. Se hacen pasar a través de la mezcla de reacción agitada alrededor de 1,2 moles de acetileno, a lo largo de 3 horas a un caudal de 150 ml/minuto. La solución reaccionante se trata lentamente con 200 ml de agua de hielo y la mezcla se extrae una vez con 200 ml de dicloruro de metileno y dos veces con 100 ml del
30 mismo disolvente. Los extractos combinados se lavan dos veces

1 con 50 ml cada vez de salmuera y una vez con 50 ml de bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar el producto del título con un rendimiento del 74 %, p.e. 71-74°/10 mm.

5 δ (CDCl₃) 4,22 (2H, s, CH₂), 6,82 (1H, d, J 14-Hz, CH=), 7,52 (1H, d, J 14 Hz, CH=).

ν_{\max} (película) 1580, 1690 cm⁻¹.

EJEMPLO 3

Preparación de cis-1,4-diclorobut-3-en-2-ona

10 Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 pero con un tiempo de reacción más corto (90 minutos) para dar una mezcla 50:50 de los isómeros cis y trans. Por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo 60-80°) se obtiene el isómero cis que se mueve
15 más lentamente (rendimiento: 29 %).

δ CDCl₃) 4,35 (2H, s, CH₂), 6,67 (1H, d, J 8 Hz, CH=), 6,90 (1H, d, J 8 Hz, CH=).

λ_{\max} (etanol) 239 nm ($\epsilon^m = 8450$).

ν_{\max} (película) 1595, 1690, 1710 cm⁻¹.

20 Encontrado: M⁺ 138. C₄H₄Cl₂O requiere M, 138.

EJEMPLO 4

Preparación de 4-trans-2-étoxicarbónil-5-cloro-3-clorometilpenta-2,4-dienoato de etilo

25 Se añaden 10 ml (0,1 moles) de tetracloruro de titanio en 10 ml de CCl₄ a 25 ml de tetrahidrofurano a 0°. Se agrega una premezcla de 5,6 g (0,04 moles) de trans-1,4-diclorobut-3-en-2-ona y 6,45 g (0,04 moles) de malonato de dietilo en 20 ml de tetrahidrofurano. Se añaden a lo largo de 20 minutos
30 13,0 ml (0,16 moles) de piridina en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a

1 la temperatura ambiente, se diluye con 100 ml de agua y se
extrae una vez con 50 ml de MDC y dos veces con 25 ml del
mismo disolvente. Los extractos combinados se lavan dos
veces con 20 ml cada vez de salmuera y una vez con 20 ml de
5 solución de bicarbonato sódico 1N, se secan sobre sulfato
sódico y se evaporan para dar el producto del título (ren-
dimiento 61 %).

δ (CDCl₃) 1,37 (6H, t, J 7 Hz, CH₃), 4,39 (4H, q,
J 7 Hz, OCH₂), 4,62 (2H, s, CH₂), 7,12 (2H, s, CH=CH).

10 ν_{\max} (película) 1610, 1720 cm⁻¹.

C₁₁H₁₄O₄Cl₂ requiere M, 280,0269. Encontrado: M⁺
280,0256.

EJEMPLO 5

Preparación de 4-cis-2-etoxicarbonil-5-cloro-3-clorometil- 15 penta-2,4-dienoato de etilo

Se condensa cis-1,4-diclorobut-3-en-2-ona con malo-
nato de dietilo en las condiciones descritas en el Ejemplo 4
para dar el producto del título (rendimiento 67 %).

20 δ (CDCl₃) 1,28 (3H, t, J 7 Hz, CH₃), 1,33 (3H, t, J
7 Hz, CH₃), 4,26 (2H, q, J 7 Hz, OCH₂), 4,33 (2H, q, J 7
Hz, OCH₂), 4,67 (2H, s, CH₂), 6,35 (1H, d, J 8 Hz, CH=),
6,70 (1H, d, J 8 Hz, CH=).

λ_{\max} (etanol) 269 nm ($\epsilon^m = 6000$).

25 ν_{\max} (película) 1610, 1720 cm⁻¹.

EJEMPLO 6

Preparación de 4-trans-2-metoxicarbonil-5-cloro-3-clorome- 30 til-penta-2,4-dienoato de metilo

Se añaden 10 ml (0,1 moles) de tetracloruro de tita-
nio en 25 ml de tetracloruro de carbono a 250 ml de tetra-
hidrofurano (THF) a 0°C. Se agrega una premezcla de 5,6 g

1 (0,04 moles) de trans-1,4-diclorobut-3-en-2-ona y 4,2 ml
(0,037 moles) de malonato de dietilo en 20 ml de THF. Se
añaden a lo largo de 20 minutos 13,0 g (0,16 moles) de pi-
ridina en 80 ml de THF. La mezcla de reacción se agita a la
5 temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con agua
y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con
salmuera, solución de bicarbonato sódico y salmuera. Por se-
cado y evaporación se obtienen 7,72 g (77 %) del compuesto
del título. Por recristalización de éter/éter de petróleo
10 se obtienen grandes prismas, p.f. 56°.

ν_{max} (película) 1730, 1610 cm^{-1} .

δ (CDCl_3) 3,85 (6H, s, 2 x CH_3), 4,60 (2H, s, CH_2),
7,03 (2H, s, $\text{CH}=\text{CH}$).

15 Encontrado: C, 42,9; H, 4,0; Cl, 28,0 %. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Cl}_2$
requiere: C, 42,7; H, 4,0; Cl, 28,0 %.

EJEMPLO 7

Preparación de 4-trans-2-metoxicarbonil-5-clorometil-penta- 2,4-dienoato de metilo

20 Se añaden 0,5 ml (5,0 moles) de tetracloruro de tita-
nio en 1,5 ml de tetracloruro de carbono a 10 ml de tetrahi-
drofurano a 0° C. Se añade una premezcla de 0,28 g (2,0 moles)
de trans-1,4-diclorobut-3-en-2-ona y 0,22 ml (2,0 moles) de
malonato de dietilo en 2 ml de tetrahidrofurano. Se añaden
a lo largo de 5 minutos 0,32 ml (4,0 moles) de piridina en
25 4 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 0,4 g (4,0 moles) de
carbonato cálcico y la mezcla de reacción se agita a la tem-
peratura ambiente durante 3 horas, se diluye con agua y se
extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con salmuera,
solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secan, se tratan
30 con carbón activo y se evaporan para dar el compuesto del tí-

1 tulo con un rendimiento del 69 %, purificado como en el
Ejemplo 6 (datos espectroscópicos como en el Ejemplo 6).

EJEMPLO 8

5 Preparación de 4-trans-2-benciloxycarbonil-5-cloro-3-cloro-
metil-penta-2,4-dienoato de bencilo

Se condensan 2,8 g (20,0 milimoles) de trans-1,4-di-
clorobut-3-en-2-ona y 5,7 g (20,0 milimoles) de malonato de
dibencilo como en el Ejemplo 6, utilizando el método del
TiCl₄/piridina, obteniéndose así el compuesto del título con
10 un rendimiento del 46 %. Por recristalización de etanol se
obtienen unos prismas, p.f. 45-46°.

$$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) 1730, 1610 \text{ cm}^{-1}.$$

δ (CDCl₃) 4,50 (2H, s, ClCH₂), 5,24 (4H, s, 2 x PhCH₂),
7,00 (2H, s, CH=CH), 7,36 (10H, s, protones arílicos).

15 $\lambda_{\max}(\text{EtOH}) 277 \text{ nm } (\epsilon 22.100)$

EJEMPLO 9

Preparación de ácido 4-cis-2-carboxi-5-cloro-3-clorometil-
penta-1,4-dienoico

20 Se añaden 2,5 ml (25 milimoles) de tetracloruro de
titanio en 7,5 ml de tetracloruro de carbono a 60 ml de te-
trahidrofurano a 0°C. Se añaden 1,0 g (10 milimoles) de áci-
do malónico y 1,4 g (10 milimoles) de trans-1,4-diclorobut-
3-en-2-ona en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a go-
25 ta a 0°C, a lo largo de 15 minutos, 3,3 ml (40 milimoles) de
piridina en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción
se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, se diluye
con 50 ml de agua y se extrae una vez con 50 ml de éter y
dos veces con 25 ml del mismo disolvente. Los extractos se
30 lavan con salmuera, solución de bicarbonato sódico 1N y sal-
muera, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar

1 0,35 g (12 %) del producto del título.

δ (CDCl₃) 5,00 (2H, s, CH₂), 6,91 (1H, d, J 5 Hz, CH=), 8,01 (1H, d, J 5 Hz, CH=), 9,68 (2H, s, -OH).

ν_{\max} (CHCl₃) 1720 cm⁻¹.

5

EJEMPLO 10

Preparación de 4-trans-2-ciano-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de etilo

10

Se añaden 0,25 ml (2,5 milimoles) de tetracloruro de titanio en 1,5 ml de tetracloruro de carbono a 10 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Se añaden 0,28 g (2,0 milimoles) de trans-1,4-diclorobut-3-en-2-ona y 0,21 g (1,9 milimoles) de cianoacetato de etilo en 2 ml de tetrahidrofurano. Se añaden a lo largo de 5 minutos 0,32 ml (4,0 milimoles) de piridina en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. Trabajando como en el Ejemplo 6 se obtienen 0,04 g (8 %) del compuesto del título.

15

La mezcla isomérica E:Z da los siguientes valores espectrales:

20

δ (CDCl₃) 1,37 (3H, t, J 7 Hz, CH₃), 4,39 (2H, q, J 7 Hz, CH₂), 4,60 (2H, s, CH₂), 7,30 (2H, complejo, CH=CH), 1,42 (3H, t, J Hz, CH₃), 4,43 (2H, q, J 7 Hz, CH₂), 4,93 (2H, s, CH₂), 7,30 (2H, complejo, CH=CH).

EJEMPLO 11

Preparación de 5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de metilo (mezcla cis/trans)

25

Se calientan a 90° 0,28 g (2,0 milimoles) de cis-1,4-diclorobut-3-en-2-ona con 0,66 g (2,0 milimoles) de carbometoximetilentrifenilfosforano durante 15 horas. Se agrega agua y se extrae con éter. Secando, evaporando y cromatografiando sobre sílice se obtiene el compuesto del título como una mezcla de los isómeros $\Delta^{4,5}$ cis y trans (0,05 g, 13 %).

30

ν_{\max} (película) 1720, 1625 cm^{-1} .

δ (CDCl_3) (isómero cis) 3,60 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4,55 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,23 (1H, s, CHCO_2-), 6,37 (1H, d, J 8 Hz, CH=), 7,27 (1H, d, J 8 Hz, CH=); (isómero trans) 3,60 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4,40 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,03 (1H, s, CHCO_2-), 6,85 (1H, d, J 14 Hz, CH=), 7,95 (1H, d, J 14 Hz, CH=).

EJEMPLO 12

Preparación de 4-trans-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de metilo

Se agitan 0,56 g (4,0 milimoles) de trans-2,4-diclorobut-3-en-2-ona en 10 ml de tolueno con 1,32 g (4,0 milimoles) de metoxycarbonilmetilentrifenilfosforano a 90°C , durante 16 horas. Se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae una vez con 50 ml de éter y dos veces con 25 ml del mismo disolvente. Los extractos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 0,11 g (14 %) del compuesto del título. Los datos espectrales son iguales a los del Ejemplo 11.

EJEMPLO 13

Preparación de tien-3-il-malonato de dietilo

Se saturan con sulfuro de hidrógeno a 0° , durante 1 hora, 0,14 g (2,0 milimoles) de hidróxido potásico en 50 ml de etanol. A esta mezcla se añaden 0,62 g (2,45 milimoles) de 4-trans-2-etoxicarbonil-5-cloro-3-clorometilpenta-2,4-dienoato de etilo y se prosigue la adición de sulfuro de hidrógeno durante 1 hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas más. Se agregan 0,20 g (2,8 milimoles) de hidróxido potásico y se hace pasar sulfuro de hidrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con 50 ml de agua y se extrae tres veces con

1 50 ml cada vez de éter. Los extractos se lavan con salmue-
ra saturada, solución de bicarbonato sódico 1N y salmuera
saturada, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para
5 dar el compuesto del título (rendimiento 78 %) que se purifi-
ca por destilación, p.e. 119-127°/0,5 mm.

δ (CDCl₃) 1,27 (6H, t, J 7 Hz, CH₃), 4,20 (4H, q, J
7 Hz, OCH₂), 4,75 (1H, s, CH), 7,20-7,43 (3H, m, protones
tienfílicos).

ν_{\max} (película) 1730 cm⁻¹.

10 λ_{\max} (etanol) 234 nm.

C₁₁H₁₄O₄S requiere M, 242,0649. Encontrado M⁺,
242,0609.

EJEMPLO 14

Preparación de tien-3-il-malonato de dietilo

15 Se tratan 0,28 g (1,0 milimoles) de 4-trans-2-etoxi-
carbonil-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de etilo
en 5 ml de tetrahidrofurano con 0,24 g (1,0 milimoles) de
nonahidrato de sulfuro sódico sólido y la mezcla se seca a
la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden 50 ml de
20 éter, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico,
se trata con carbón activo y se evapora para dar el compues-
to del título con un rendimiento del 66 %, cuyos datos espec-
trales son iguales a los del Ejemplo 13.

EJEMPLO 15

Preparación de tien-3-il-malonato de dietilo

25 Se disuelven 12 g (0,05 moles) de sulfuro sódico
(Na₂S.9H₂O) en agua y se lleva el volumen a 35 ml. Se aña-
den con agitación 4,2 g (0,05 moles) de bicarbonato sódico.
Después de producirse la disolución se agregan 30 ml de me-
30 tanol. Al cabo de 30 minutos, se separa por filtración el

1 carbonato sódico y el sólido se lava con 15 ml de metanol.
Así se obtiene una solución de 50 milimoles de bisulfuro sódico en metanol acuoso.

5 Se tratan gota a gota a 10°C 1,4 g (5 milimoles) de
4-trans-2-etoxicarbonil-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dieno-
ato de etilo en 50 ml de metanol con 8 ml (5 milimoles) de
la solución de bisulfuro sódico. Al cabo de 2 horas a la tem-
peratura ambiente, se agregan otros 8 ml (5 milimoles) de so-
lución de bisulfuro sódico y la mezcla se agita durante la
10 noche. Se concentra la solución hasta unos 5 ml y se añaden
50 ml de agua. Se extrae tres veces con 50 ml cada vez de
éter, se lava con 50 ml de salmuera, se seca sobre sulfato
sódico, se trata con carbón activo y se evapora para obtener
el producto del título con un rendimiento del 68 %, cuyo
15 datos espectrales son los del Ejemplo 13.

EJEMPLO 16

Preparación de tien-3-il-malonato de dietilo

20 Se tratan a 0-5°C durante 10 minutos 0,28 g (1,0 mi-
limoles) de 4-trans-2-etoxicarbonil-5-cloro-3-clorometil-
penta-2,4-dienoato de etilo en 10 ml de dicloruro de metile-
no con sulfuro de hidrógeno. Se añade a lo largo de 5 minu-
tos una solución de 0,28 ml (2,0 milimoles) de trietilamina
en 5 ml de dicloruro de metileno y la solución se agita a la
25 temperatura ambiente durante 45 minutos, se diluye con 25 ml
de dicloruro de metileno, se lava con 25 ml de salmuera, se
seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar el producto
del título con un rendimiento del 62 %, cuyos detalles espec-
trales son los del Ejemplo 13.

EJEMPLO 17

Preparación de tien-3-il-malonato de dietilo

Se agitan 0,84 g (3,0 milimoles) de 4-cis-2-etoxi-carbonil-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de etilo en 15 ml de tetrahidrofurano con 0,72 g (3,0 milimoles) de nonahidrato de sulfuro sódico a la temperatura ambiente, durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con éter, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora para dar 0,18 g (28 %) del producto del título cuyos datos espectrales son los del Ejemplo 13.

EJEMPLO 18

Preparación de tien-3-il-malonato de dimetilo

Se agitan durante 18 horas 1,25 g (5,0 milimoles) de 4-trans-2-metoxicarbonil-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de metilo en 15 ml de tetrahidrofurano con 1,68 g (7,0 milimoles) de nonahidrato de sulfuro sódico. La solución se diluye con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar el producto de reacción que, por filtración a través de 3,5 g de fluorosil grosero da 0,61 g (57 %) del compuesto del título decolorado, p.f. 96-98°/0,3 mm.

ν_{\max} (película) 1740 cm^{-1} .

δ (CDCl_3) 3,77 (6H, s, 2 x CH_3), 4,82 (1H, s, -CH), 7,11-7,48 (3H, complejo, protones tienílicos).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ requiere M, 214. Encontrado: M^+ , 214.

EJEMPLO 19

Preparación de tien-3-il-malonato de dibencilo

Se trata 4-trans-2-benciloxicarbonil-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de bencilo con sulfuro sódico como

1 en el Ejemplo 18, obteniéndose así el compuesto del título con un rendimiento del 71 %. Por recristalización de tolueno/éter de petróleo se obtienen prismas, p.f. 49-50°.

$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1740 cm^{-1} .

5 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 4,88 (1H, s, CH), 5,18 (4H, s, 2CH₂), 7,33 (13H, complejo, protones arílicos y tienílicos).

EJEMPLO 20

Preparación de tien-3'-il-cianoacetato de etilo

10 Se trata 4-trans-2-ciano-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de etilo con nonahidrato de sulfuro sódico como en el Ejemplo 18, obteniéndose así el compuesto del título con un rendimiento del 30 %.

$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1720 cm^{-1} .

15 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,27 (3H, t, J 7 Hz, CH₂), 4,80 (1H, s, CH), 7,2-7,6 (3H, complejo, protones tienílicos).

EJEMPLO 21

Preparación de tien-3-il-acetato de metilo

20 Se saturan con H₂S durante 15 minutos 0,04 g (0,6 milimoles) de hidróxido potásico en 10 ml de etanol a 0°. Se añaden 0,11 g (0,56 milimoles) de 4-trans-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de metilo y la solución se agita mientras se continúa pasando H₂S durante 1 hora. Se agregan otros 0,04 g (0,6 milimoles) de hidróxido potásico en 2 ml de etanol. La solución se agita a la temperatura ambiente
25 durante 18 horas, se diluye con agua y se extrae con éter que se seca y evapora para dar 0,07 g del compuesto del título.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1730 cm^{-1} .

30 $\delta(\text{CDCl}_3)$ 3,71 (5H, s, -CH₂- y -CH₃), 7,0-7,6 (3H, complejo, protones tienílicos).

1 λ_{\max} (EtOH) 224 (ϵ 4560), 265 nm (ϵ 2440).

$C_7H_8O_2S$ requiere M, 156. Encontrado M^+ , 156.

(Este compuesto también puede prepararse utilizando disulfuro sódico previamente formado en lugar de H_2S/KOH).

5 EJEMPLO 22

Preparación de tien-3-il-malonato de dimetilo

Se saturan con sulfuro de hidrógeno a $0^\circ C$ 0,14 g (2,0 milimoles) de hidróxido potásico en 50 ml de etanol. A esta solución se añaden 0,62 g (2,45 milimoles) de 2-metoxicarbonil-5-cloro-3-clorometil-penta-2,4-dienoato de metilo y se prosigue la adición de sulfuro de hidrógeno durante 1 hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas más. Se añaden 0,20 g (2,8 milimoles) de hidróxido potásico y se hace pasar sulfuro de hidrógeno durante media hora. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos se lavan con salmuera saturada, se secan y evaporan para dar 0,39 g (74 %) del compuesto del título, p.e. $96-98^\circ C/0,3$ mm.

20 δ ($CDCl_3$) 3,77 (6H, s, 2 x CH_3), 4,82 (1H, s, CH), 7,11-7,48 (3H, m, protones tienílicos).

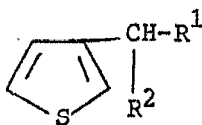
ν_{\max} (película) 1740 cm^{-1} .

$C_9H_{10}O_4S$ requiere M, 214. Encontrado M^+ , 214.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

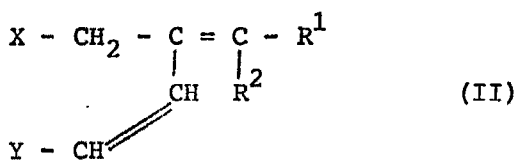
1. Un procedimiento para la preparación de un tieno de fórmula (I):



(I)

5 donde R¹ representa un grupo ácido carboxílico o un éster o amida derivado del mismo o un grupo nitrilo y R² representa hidrógeno, un grupo hidrocarbonado o heterocíclico, un grupo ácido carboxílico o un éster o amida derivado del mismo o un grupo acilo, nitrilo, isonitrilo o imino opcionalmente sustituido de fórmula -CH=NZ o -N=CHZ, donde Z representa

10 hidrógeno, alquilo o arilo o un grupo sulfonilo, -SR^a, sulfóxido -SO.R^a o sulfonato -SO.OR^a, donde R^a representa alquilo C₁₋₆ o arilo; cuyo procedimiento consiste en tratar con una fuente de azufre nucleófilo, en condiciones básicas, un compuesto de fórmula (II):



20 donde R¹ y R² son los definidos en relación con la fórmula (I) anterior; X representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo funcionalizado e Y representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la fuente de azufre nucleófilo es el ion bisulfuro.

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (II) se trata con un sulfuro de metal alcalino.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el sulfuro de metal alcalino es sulfuro sódico.

30 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde X e Y son ambos halógeno.

1 6. Un procedimiento según la reivindicación 5,
donde X e Y son ambos cloro.

5 7. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 a 6, donde R^2 representa hidrógeno o un
grupo ácido o éster carboxílico.

10 8. Un procedimiento según la reivindicación 7,
donde R^2 es un grupo ácido carboxílico o un grupo éster
carboxílico de fórmula $-CO_2R^3$, donde R^3 es alquilo C_{1-6} ,
bencilo, ftalidilo, indanilo, fenilo o mono-, di- o tri-
alquil (C_{1-6})-fenilo.

15 9. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 a 6, donde R^1 y R^2 representan ambos un
grupo ácido o éster carboxílico.

20 10. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN TIOFENO.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ventiseis pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 21 julio 1.978

BERNARDO UNGRIA
A.P.

30

30