



**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

60562

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 26

Zgłoszono: 06.IV.1966 (P 113 910)

Pierwszeństwo: 10.IV.1965 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C 07 d, 63/12

Opublikowano: 30.IX.1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: Heinrich Ruschig, Willi Meixner, Hans Georg Alpermann

Właściciel patentu: Farbwerke Hoechst A. G. vormals Meister Lucius u. Brüning, Frankfurt nad Menem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania pochodnych aminotiofenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych aminotiofenu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy zawierający jeden do trzech podstawników, przy czym podstawnikami mogą być atom chlorowca, rodnik trójfluorometyłowy, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, rodnik aralkoksylowy niższy w części alkilowej lub 5—6-członowy rodnik alicykliczny, a dwa sąsiadujące podstawniki mogą być członami skondensowanego, alicyklicznego układu pierścieniowego, R₁ oznacza grupę karboksylową, grupę karbamoilową lub grupę estrów karboksylowych, zawierającą w ugrupowaniu estrowym niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, aryłowy lub rodnik aralkilowy zawierający część niskocząsteczkowego rodnika alkilenowego, a R₂ i R₃ oznaczają atom wodoru lub niskocząsteczkowe rodniki alkilowe, ewentualnie w postaci ich soli.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się tym, że tiofanon o wzorze 2, w którym R₂ i R₃ posiadają powyżej podane znaczenie, a R₄ poza znaczeniem podanym dla R₁ może również oznaczać grupę cyjanową kondensuje się ze związkiem o wzorze R-NH₂, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a otrzymaną pochodną 3-amino-2,5-dwuodorotiofenu poddaje odwodornieniu znanym sposobem, a ewentualnie znajdującą się w rodniku R₄ grupę cyjanową przeprowadza się znanym sposobem w rodnik o znaczeniu podanym dla R₁, albo pochodną tiofenu o wzorze 3, która również może być częściowo lub całkowicie uwodorniona, poddaje kondensacji ze

2

związkiem o wzorze R-Y, w których to wzorach R, R₂, R₃ i R₄ posiadają powyżej podane znaczenie, a jeden z rodników X i Y oznacza każdorazowo grupę aminową, a drugi oznacza atom chlorowca, po czym otrzymany produkt ewentualnie poddaje się odwodornieniu i/lub ewentualnie zawartą w rodniku R₄ grupę cyjanową przeprowadza w rodnik R₁, albo związek o wzorze 4, który może być częściowo lub całkowicie uwodorniony i w którym R, R₂, R₃ i R₄ posiadają wyżej podane znaczenie, a R₅ oznacza resztę kwasu organicznego, poddaje się odacylowaniu, a otrzymany produkt ewentualnie poddaje się odwodornieniu i/lub zawartą w rodniku R₄ grupę cyjanową przeprowadza w rodnik R₁, a ewentualnie znajdującą się w produktach końcowych grupę karboksylową o znaczeniu R₁ przeprowadza w inne grupy o znaczeniu podanym dla R₁ i/lub ewentualnie wolne kwasy karboksylowe przeprowadza w odpowiednie sole, a sole w wolne kwasy karboksylowe.

Jako substancje wyjściowe pierwszego wariantu sposobu według wynalazku stosuje się na przykład następujące tiofanony odpowiadające podanemu wzorowi 2; 4-cyjanotiofanon-(3), 2- albo 5-metylo-4-cyjanotiofanon-(3), 2,5-dwumetylo-4-cyjanotiofanon-(3), 2- albo 5-etylo-4-cyjanotiofanon-(3), 2-etylo-5-metylo-4-cyjanotiofanon-(3), 2-metylo-5-etylo-4-cyjanotiofanon-(3), 5-propylo-4-cyjanotiofanon-(3), 2-metylo-5-butylo-4-cyjanotiofanon-(3), przy czym zamiast grupy cyjanowej może występować także grupa karboksylowa albo też karboksylanowa,

karbalkoksylova, karbaralkoksylova albo o karbo-
namidowa, najkorzystniej o małowcząsteczkowym
rodniku alkiowym albo też alkilenowym grupy
estrowej.

Substancje wyjściowe otrzymuje się sposobem
znanym przez reakcję α , β -nienasyconych kwasów
karboksylowych, estrów, amidów albo nitryli z es-
trem kwasu tioglikolowego, ewentualnie podstawio-
nym alkilem.

Jako związki o wzorze RNH_2 , można wymienić
przykładowo następujące: 2- albo 3- albo 4-chloro-,
fluoro-, bromo-, metylo-, etylo-, propylo-, albo bu-
tyloanilina, 2,6-dwuchloroanilina, 2,6-, 2,4-, 2,5-, 2,3-
albo 3,4-dwumetyloanilina, 2,3,6-trójmetyloanilina,
2-metylo-3-etylo-, propylo- albo butyloanilina, 2-
chloro-6-metylo-, etylo- albo propyloanilina, 2,6-
dwuchloro-3-metyloanilina, 2-, 3-, albo 4-trójfluoro-
metyloanilina, 2-metoksyanilina, 3,4-dwumetoksy-
anilina, 2-metylo-6-metoksy-, etoksy-, propoksy-,
albo butoksyanilina, 2- albo 4-etoksy- albo benzy-
loksyanilina, 3-(β -fenyloetoksy)-anilina, 2-albo 4-
cyklopentylo- albo cykloheksyloanilina, 2-metylo-4-
cykloheksyloanilina, 2,5-dwumetoksy- albo dwuetoksy-
4-chloroanilina, 1-albo 2-amino-5,6,7,8-cztero-
wodoronaftalen, 4- albo 5-aminohydrinden.

Reakcję tiofanonów o wzorze 2 z anilinami o
wzorze RNH_2 można prowadzić przez ogrzanie w
obecności rozpuszczalnika albo bez rozpuszczalnika,
przy czym korzystne jest stosowanie katalizatora
takiego jak kwas benzenosulfonowy albo kwas to-
luenosulfonowy, jony metalu alkalicznego albo me-
talu ziem alkalicznych albo też wymieniacz jonowy,
zawierający grupy sulfonowe. Jako rozpuszczalnik
stosuje się na przykład benzen, chlorobenzen, tolu-
en, ksylen, dwumetyloformamid albo dwuchloro-
etan. Reakcję można również przeprowadzić w obe-
cności kwasu octowego lodowatego w temperaturze
łaźni parowej, bez rozpuszczalnika.

W ten sposób otrzymuje się pochodne 2,5-dwuwo-
dorotiofenu. Związki te można przeprowadzać przy
użyciu znanych środków odwodorniających na przy-
kład przez reakcję ze środkiem utleniającym jak
chloranil, w pochodne tiofenu o wzorze 1, które za-
miast grupy karboksylowej mogą zawierać rodnik
dający się przeprowadzić w tę grupę. Przekształce-
nie takich rodników jak grupa cyjanowa, estrowa
albo amidowa na grupę karboksylową jest pow-
szecznie znane.

Związki o wzorze 3 różnią się od związków o wzo-
rze 2 tym, że również częściowo albo całkowicie
mogą być nasycone i zamiast tlenu w grupie karbo-
nylowej zawierają chlor, brom, jod albo grupę ami-
nową.

Jako związki o wzorze R-Y można stosować wy-
żej wymienione związki o wzorze $R-NH_2$ lub ana-
logicznie związki, które zamiast grupy NH_2 zawie-
rają atom chloru, bromu albo jodu.

Kondensacja związków o wzorze 3 z pochodnymi
chlorowcobenzenu albo też pochodnymi aniliny o
wzorze R-Y jest również ogólnie znana i prowadzi
się ją przeważnie w obecności katalizatorów zawie-
rających miedź i zasadowych odczynników, które
są powszechnie używane jako akceptory chlorowco-
wodoru, na przykład węglany metalu alkalicznego
albo metalu ziem alkalicznych albo III-rzęd. orga-

niczne aminy jak N,N-dwumetyloanilina. Reakcję
prowadzi się w obecności albo w nieobecności obo-
jętnego rozpuszczalnika, korzystnie w temperaturze
100—250°C.

Jako związki wyjściowe trzeciego wariantu spo-
sobu według wynalazku stosuje się związki o wzo-
rze 4 zawierające dodatkowo przy atomie azotu rod-
nik kwasu organicznego, zwłaszcza rodnik kwasu
benzoesowego. Rodnikami tymi mogą również być
podstawione kwasy benzoesowe oraz kwasy alkan-
karboksylowe. Odacylowanie prowadzi się w środo-
wisku kwaśnym albo zasadowym. Pochodne grupy
karboksylowej można przeprowadzić albo przed albo
w czasie albo po odacylowaniu, sposobem znanym
w grupę karboksylową albo też w odpowiadającą
sól. Korzystny sposób polega na tym, że związek
N-acylowy ogrzewa się tak długo do wrzenia z nad-
miaru wodorotlenku metalu alkalicznego i alkoholu
do chwili kiedy nie tylko rodnik acylowy odszcze-
pia się, lecz także kiedy otrzymuje się anion karbo-
ksylanowy funkcji karboksylowej. Nadmiar wodo-
rotlenku metalu alkalicznego i alkoholu jest kor-
zystny w celu osiągnięcia jednorodnej mieszaniny
reakcyjnej.

Produkty reakcji oczyszcza się sposobem znanym
przez przekrystalizowanie albo przez traktowanie
rozpuszczalnikami. W przypadku jeśli produkty re-
akcji posiadają zanieczyszczenia, zastosowany do
krystalizacji rozpuszczalnik posiada selektywną
zdolność ich rozpuszczania. Wolne kwasy karboksy-
lowe można także oczyścić w ten sposób, że rozpusz-
cza się je w wodnym roztworze wodorotlenku me-
talu alkalicznego, po czym oddziela od niepożądanych
produktów przez frakcjonowane strącanie.

Otrzymane związki stosuje się zarówno w postaci
wolnych kwasów jak i soli kwasów z nieorganicz-
nymi albo organicznymi, np. z alkaliamentami jak wodo-
rotlenki, węglany i kwaśne węglany metalu alkalicz-
nych lub ziem alkalicznych, z trójmetyloaminą albo
dwumetyloaminoetanolem. Można także stosować
zasadowe estry w postaci soli z nieorganicznymi i
organicznymi kwasami, np. jako halogenki, siarczany
albo octany. Związki te mogą być przerabiane z
innymi substancjami czynnymi i/albo z galenowymi
substancjami pomocniczymi w celu przyrządzenia
powszechnie stosowanych tabletek, drażetek, roz-
tworów, czopków, maści, proszków i tym podob-
nych. Estry i amidy mogą być użyte do przyrządza-
nia środków o przedłużonym działaniu.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku
odznaczają się zwłaszcza dobrymi właściwościami
przeciwzapalnymi i przeciwgorączkowymi. Na przy-
kład w próbie obrzęku wywołanego u szczura na
łapie po zastosowaniu doustnym 150 mg/kg kwasu
3-(2', 3'-dwumetyloanilino)-tiofenokarboksylowego-
(4) stwierdzono silne działanie przeciwzapalne dają-
ce się porównać z działaniem fenylobutazonu w ilo-
ści 150 mg/kg. Działanie przeciwzapalne daje się rów-
nież wykazać wyraźnie w próbie przeprowadzonej
w przypadku rumienia u świnki morskiej wywołane-
go promieniami nadfioletowymi.

Związek otrzymany sposobem według wynalazku
podany doustnie w ilości 12,5 mg/kg hamuje pow-
stawanie rumienia podobnie jak ta sama dawka fe-
nylobutazonu. Natomiast znany dwumetyloamino-

fenazon wykazuje to samo działanie dopiero w dawce 150 mg/kg. Kwas 3-(2',3'-dwumetyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4) posiada wobec znanych związków jeszcze jedną znaczną korzyść: w dawce 10 mg/kg podanej podskórnie psu wykazuje działanie obniżające gorączkę takie jakie wykazuje 25 mg/kg dwumetyloaminofenazonu, podanego podskórnie, podczas gdy fenylobutazon w tej samej próbie w dawce 100 mg/kg nie wykazuje praktycznie żadnego działania przeciwgorączkowego. Toksyczność związków otrzymanych sposobem według wynalazku jest stosunkowo nieduża i najczęściej podobna do substancji porównawczych jednak raczej korzystniejsza od toksyczności substancji porównawczych, uważanych za najlepsze leki w tej dziedzinie.

Przykład I. Otrzymywanie kwasów tiofenokarboksylowych-(4)

1) Wytwarzanie 4-cyjanotiofanonu

216 g akrylonitrylu miesza się z 430 g estru metylowego kwasu tioglikolowego i mieszaninę wkrapla się w temperaturze 20°C do świeżo przygotowanego metanolowego roztworu alkoholu sodowego przygotowanego z 132 g sodu w 1,44 litrach metanolu. Roztwór ogrzewa się w ciągu jednej godziny pod chłodnicą zwrotną, ochładza i pozostawia na noc do wykrystalizowania enolanu sodowego. Do odsysanej soli umieszczonej w rozdzielaczu dodaje się eteru i zakwasza 2n kwasem siarkowym. Warstwę eterową oddziela się, a fazę wodną wyciąga się jeszcze dwukrotnie eterem a połączone wyciągi eterowe odparowuje się po wysuszeniu nad Na_2SO_4 . Pozostałość wynosi 300 g. 4-cyano-tiofanon-(3) przekrystalizowuje się z benzenu/eteru izopropylowego. Wydajność 250 g, temperatura topnienia 72°C.

2) Wytwarzanie 4-cyano-2,5-dwuwodorotiofenów

3-(3'-trójfluorometyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen. 86 g 4-cyjanotiofanonu-(3), 120 g 3-trójfluorometyloaniliny i 4 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 3 godzin. Wykrystalizowany 3-(3'-trójfluorometyloanilino)-4-cyano-2,5-dwuwodorotiofen przekrystalizowuje się z alkoholu izopropylowego. Wydajność 161 g. Temperatura topnienia 141°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

3-(2', 3'-dwumetyloanilino)-4-cyano-2,5-dwuwodorotiofen. Temperatura topnienia 132°C.

3-(2', 6'-dwuchloroanilino)-4-cyano-2,5-dwuwodorotiofen 81 g 2,6-dwuchloroaniliny i 63 g 4-cyjanotiofanonu-(3) gotuje się z 1 g kwasu p-toluenosulfonowego w 400 ml toluenu w ciągu 4 godzin na oddzielnym wody, przy czym oddzielonych zostaje około 8 ml wody, oddestylowuje się 200 ml toluenu, roztwór reakcyjny przesącza się na gorąco z węglem aktywnym, wykrystalizowaną substancję odsysa się po ochłodzeniu i suszy. Wydajność 96 g, temperatura topnienia 172°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

3-(2'-chloro-6'-metyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 160°C.

3-(2', 6'-dwumetyloanilino)-4-cyano-2,5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 157°C.

3-(4'-izopropylloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 136°C.

3-(4'-etoksyanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 139°C.

3-(2',4',6'-trójmetyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 172°C.

5 3-(3',4'-dwumetyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 147°C.

3-(2'-chloroanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 125°C.

10 3-(2',4',6'-trójchloroanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 136°C.

3-(2',3'-dwuchloroanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 143°C.

3-(2'-chloro-5'-metyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 118°C.

15 3-(2', 4',6'-trójchloro-5'-metyloanilino)-4-cyano-2,5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 148°C.

3-(2'-chloro-3'-metyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 141°C.

20 3-(2',4',-dwuchloro-3'-metyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 154°C.

3-(2', 6'-dwuchloro-4'-etoksy-5'-metyloanilino)-4-cyano-2,5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 173°C.

25 3-(2',6'-dwuchloro-4'-etoksyanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 163°C.

3-(2',4'-dwuchloro-5'-metyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 142°C.

30 3-(5', 6', 7', 8'-czterowodoronaftyllo)-(1)-amino-(4-cyano-2,5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 122°C.

3-(3'-metylo-6'-benzylooksyaniolino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 100°C.

3-(4'-cykloheksyloanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 161°C.

35 3-(4'-fluoroanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 128°C.

3-(2'-metylo-3'-bromoanilino)-4-cyano-2, 5-dwuwodorotiofen, temperatura topnienia 149°C.

3) Wytwarzanie 4-cyjanotiofenów

40 3-(3'-trójfluorometyloanilino)-4-cyjanotiofen.

161 g 3-(3'-trójfluorometyloanilino)-4-cyano-2,5-dwuwodorotiofenu gotuje się z 149 g chloranilu w 1,5 litrach ksyleny w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Czterochlorohydrochinon wykrystalizowuje się. Osad odsysa się i przemywa eterem. Roztwór ksylen/eter przemywa się rozcieńczonym ługiem sodowym, roztworem podsiarczanu sodowego i wodą. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalników przekrystalizowuje się pozostałość z sześciowodorobenzenu. Wydajność 152 g, temperatura topnienia 70°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się przy zastosowaniu wytworzonych związków:

55 3-(2',3'-dwumetyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 77°C.

3-(2',6'-dwuchloroanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 107°C.

3-(2'-chloro-6'-metyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 96°C.

60 3-(2',6'-dwumetyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 104°C.

3-(4'-izopropylloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 124°C.

65 3-(4'-etoksyanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 126°C.

3-(2',4',6'-trójmetryloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 114°C.
 3-(3',4'-dwumetyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 78°C.
 3-(2'-chloroanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 69°C.
 3-(2',4',6'-trójchloroanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 135°C.
 3-(2',3'-dwuchloroanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 162°C.
 3-(2'-chloro-5'-metyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 112°C.
 3-(2',4', 6'-trójchloro-5'-metyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 118°C.
 3-(2'-chloro-3'-metyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 125°C.
 3-(2', 4'-dwuchloro-3'-metyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 124°C.
 3-(2', 6'-dwuchloro-4'-etoksy-5'-metyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 136°C.
 3-(2', 6'-dwuchloro-4'-etoksyanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 113°C.
 3-(2', 4'-dwuchloro-5'-metyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 157°C.
 3-(5', 6',7',8'-czterowodoronaftylo-)-1'-(amino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 143°C.
 3-(3' -metylo-6'-benzoksyanilino)-4-cyjanotiofen, (olej).
 3-(4'-cykloheksyloanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 102°C.
 3-(4'-fluoroanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 76°C.
 3-(2'-metylo-3'-bromoanilino)-4-cyjanotiofen, temperatura topnienia 96°C.

4) Wytwarzanie kwasów tiofenokarboksylowych -(4)

Kwas 3-(3'-trójfluorometyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4).

152 g 3-(3'-trójfluorometyloanilino)-4-cyjanotiofenu rozpuszcza się w 80 ml metanolu, a roztwór zostaje zasycany gazem chlorowodorowym w temperaturze 10°C. Produkt reakcji wykrywalizowuje się powoli. Pozostawia się go na trzy dni, po czym rozpuszcza się zawartość kolby w 2 litrach estru kwasu octowego. Roztwór ten przemywa się czterokrotnie wodą z lodem i suszy nad Na_2SO_4 , następnie odsącza się rozpuszczalnik. Jako pozostałość otrzymuje się 193 g.

Pozostałość gotuje się w roztworze 213 g NaOH, 800 ml wody i 300 ml metanolu w ciągu 4 godzin. Metanol oddestylowuje się w pompie wodnej strumieniowej, roztwór wodny rozcieńcza się 1 litrem wody, klaruje nad węglem aktywnym, a następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony produkt odsysa się, przemywa wodą i suszy. Wydajność kwasu 3-(2-trójfluorometyloanilino)-tiofenokarboksylowego-(4) wynosi 90 g, temperatura topnienia 174°C z rozkładem. Po dwukrotnym przekryształizowaniu z alkoholu, temperatura topnienia wynosi około 178°C z rozkładem.

W analogiczny sposób otrzymuje się przy zastosowaniu odpowiednich cyjanotiofenów:

kwas 3-(2',3'-dwumetyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), temperatura topnienia 142°C, z rozkładem.

Taki sam związek otrzymuje się, jeśli się ogrze-

wa 3-(2',3'-dwumetyloanilino)-4-cyjanotiofen z wodometanolem roztworem wodorotlenku potasowego, który tak długo podgrzewa do 120°C, aż próba mieszaniny reakcyjnej przy rozcieńczaniu z wodą da praktycznie przezroczysty roztwór i wyodrębni wolny kwas karboksylowy w wyżej podany sposób.

kwas 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), temperatura topnienia 194°C, z rozkładem.
 kwas 3-(2'-chloro-6'-metyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4). Wydajność 49%, temperatura topnienia 177°C z rozkładem.

kwas 3-(2',6'-dwumetyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4). Wydajność 47%, temperatura topnienia 169°C (rozkład)

kwas 3-(4'-izopropylloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4). Wydajność 55%, temperatura topnienia 159°C (rozkład)

kwas 3-(4'-etoksyanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 54%, temperatura topnienia 149°C (rozkład)

kwas 3-(2',4',6'-trójmetryloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 58%, temperatura topnienia 177°C (rozkład)

kwas 3-(3',4'-dwumetyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 62%, temperatura topnienia 151°C (rozkład)

kwas 3-(2'-chloroanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 68%, temperatura topnienia 198°C (rozkład)

kwas 3-(2',4',6'-trójchloroanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 45%, temperatura topnienia 224°C (rozkład)

kwas 3-(2',3'-dwuchloroanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 68%, temperatura topnienia 264°C (rozkład)

kwas 3-(2'-chloro-5'-metyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 61%, temperatura topnienia 165°C (rozkład)

kwas 3-(2',4',6'-trójchloro-5'-metyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 49%, temperatura topnienia 223°C (rozkład)

kwas 3-(2'-chloro-3'-metyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 51%, temperatura topnienia 184°C (rozkład)

kwas 3-(2',4'-dwuchloro-3'-metyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 56, temperatura topnienia 246°C z rozkładem.

kwas 3-(2',6'-dwuchloro-4'-etoksy-5'-metyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 52%, temperatura topnienia 225°C (rozkład)

kwas 3-(2',6'-dwuchloro-4'-etoksyanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 49%, temperatura topnienia 225°C (rozkład)

kwas 3-(2',4'-dwuchloro-5'-metyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 42%, temperatura topnienia 264°C (rozkład)

kwas 3-(5',6',7',8'-czterowodoronaftylo-)-1'-(amino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 32%, temperatura topnienia 139°C (rozkład)

kwas 3-(3'-metylo -6'- benzylooksyaniolino)-tiofenokarboksylowy-(4), wydajność 46%, temperatura topnienia 173°C (rozkład)

kwas 3-(4'-cykloheksyloanilino)-tiofenokarboksylowy-(4)

60 g 3-(4'-cykloheksylbanilino)-4-cyjanotiofenu ogrzewano z 400 ml etanolu i 300 ml 20% ługu sodowego do wrzenia w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu zakwaszono roztwór reakcyjny kwasem solnym, przy czym otrzymano kwas karboksylowy w postaci krystalicznej. Produkt wytrącono w zwykły sposób i przekrystalizowano z etanolu. Wydajność 78%, temperatura topnienia 181°C (rozkład)

kwas 3-(4'-fluoroanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), temperatura topnienia 172°C (rozkład)

kwas 3-(2'-metylo-3'-bromoanilino)-tiofenokarboksylowy-(4), temperatura topnienia 204°C (rozkład)

Przykład II. Otrzymywanie estru etylowego kwasu 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofenokarboksylowego

31,1 g soli sodowej kwasu 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofeno-4-karboksylowego w 300 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się z 30 g jodku etylu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się przy użyciu pompy wodnej strumieniowej i pozostałość zadaje się wodą i chloroformem. Fazę chloroformową oddziela się, przemywa wodą i suszy siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt przekrystalizowuje się z etanolu. Wydajność 23 g, temperatura topnienia 68°C.

Przykład III. Otrzymywanie chlorowodoru estru β-dwuetyloaminoetylowego kwasu 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofeno-4-karboksylowego.

31,1 g soli sodowej kwasu 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofeno-4-karboksylowego w 300 ml toluenu ogrzewa się do wrzenia, mieszając i wkrapla 16 g chlorku dwuetyloaminoetylu w 40 ml toluenu, po czym ogrzewa się jeszcze w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu roztwór toluenowy przemywa się wodą. W czasie wstrząsania fazy toluenowej z rozcieńczonym kwasem solnym krystalizuje chlorek estru, który odsysa się, przemywa alkoholem i suszy. Wydajność 27 g, temperatura topnienia 198°C (z etanolu).

W podobny sposób otrzymuje się przy użyciu chlorku β-piperydinoetylu:

chlorowodorek estru β-piperydinoetylowego kwasu 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofeno-4-karboksylowego o temperaturze topnienia 248°C, a przy użyciu chlorku β-dwumetyloaminoetylu i soli sodowej kwasu 3-(2'-chloroanilino)-tiofeno-4-karboksylowego otrzymuje się chlorowodorek estru β-dwuchloroaminoetylowego kwasu 3-(2'-chloroanilino)-tiofeno-4-karboksylowego o temperaturze topnienia 154°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się przy użyciu chlorku β-morfolinoetylu: ester β-morfolinoetylowy kwasu 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofeno-4-karboksylowy o temperaturze topnienia chlorowodoru 220°C, przy użyciu chlorku N-metylopiperazynoetylowego otrzymuje się ester β-N-metylopiperazynoetylowy kwasu 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofeno-4-karboksylowego o temperaturze topnienia chlorowodoru 250°C (z rozkładem), a przy użyciu chlorku benzenu w dwumetyloformamidzie w temperaturze 140°C otrzymuje się ester kwasu 3-(2',6'-dwuchloroanilino)-tiofeno-4-benzenokarboksylowego o temperaturze topnienia 238°C-240°C/0,1 mm.

Przykład IV. Otrzymywanie amidu kwasu 3-(2'-chloro-3'-metyloanilino)-tiofeno-4-karboksylowego.

Roztwór 140 g 3-(2'-chloro-3'-metyloanilino)-4-cyjanotiofenu w 100 ml metanolu nasycza się chlordowodorem w temperaturze 5 do 10°C. Po 3 dniach zawartość kolby rozpuszcza się w octanie etylu. Roztwór przemywa się parokrotnie wodą lodową, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 114 g amidu o temperaturze topnienia 133°C (z eteru izopropylowego).

Przykład V. 2-metylo-3-(2',6'-dwuchloroanilino)-4-karbometoksy-2,5-dwuchlorotiofen.

109 g 2-metylo-4-karbometoksytiofanonu (3), 111 g 2,6-dwuchloroaniliny i 3 g kwasu p-toluenosulfonowego rozpuszcza się w 400 ml toluenu i podczas oddzielania wody powstałej z reakcji ogrzewa się do wrzenia. Roztwór reakcyjny sący się, oddestylowuje w rozpuszczalnik próżni, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru izopropylowego. Wydajność 47%, temperatura topnienia 134°C. 2-metylo-3-(2',6'-dwuchloroanilino)-4-karbometoksytiofen. 38 g 2-metylo-3-(2', 6'-dwuchloroanilino)-4-karbometoksytiofenu i 30 g chloranilu w 200 ml toluenu ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia. Wydzielony czterochlorowodorochinon odsysa się i przemywa toluenem.

Roztwór toluenowy przemywa się rozcieńczonym ługiem sodowym i roztworem dwutionitu sodowego, suszy z Na₂SO₄ i odparowuje w próżni osiąganej za pomocą ssawkowej pompy wodnej. Pozostałość przekrystalizowuje się przy użyciu węgla aktywnego z alkoholu. Wydajność 67%, temperatura topnienia 85°C. Kwas 2-metylo-3-(2',6'-dwuchloroanilino)-4-karbometoksytiofenu ogrzewa się w ciągu 30 minut do wrzenia z 200 ml etanolu i 200 ml 10% ługu sodowego. Roztwór sący się z węglem aktywnym i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Krystalizuje kwas karboksylowy, który odsysa się i przekrystalizowuje z lodowego kwasu octowego. Wydajność 68%, temperaturą topnienia 247°C (z rozkładem).

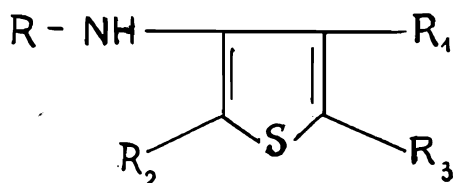
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych aminotiofenu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik fenylowy zawierający jeden do trzech podstawników, przy czym podstawnikami mogą być atom chlorowca, rodnik trójfluorometylowy, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, rodnik aralkoksylowy niższy w części alkilowej lub 5-6-członowy rodnik alicykliczny, a dwa sąsiadujące podstawniki mogą być członami skondensowanego, alicyklicznego układu pierścieniowego, R₁ oznacza grupę karboksylową, grupę karbamoilową lub grupę estrów karboksylowych, zawierającą w ugrupowaniu estrowym niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, aryłowy lub rodnik aralkilowy zawierający część niskocząsteczkowego rodnika alkilenowego, a R₂ i R₃ oznaczają atom wodoru lub niskocząsteczkowe rodniki alkilowe, **znamienny tym**, że tiofanon o wzorze 2, w którym R₂ i R₃ posiadają powyżej podane znaczenie, a R₄ poza znaczeniem podanym dla R₁ może również oznaczać grupę cyjanową kondensuje się ze związkiem o wzo-

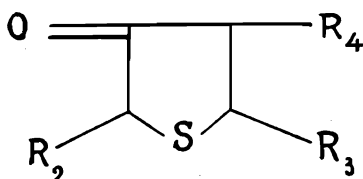
rze $R-NH_2$, w którym R ma wyżej podane znaczenie a otrzymaną pochodną 3-amino-2,5-dwuwodorotiofenu poddaje odwodornieniu znanym sposobem, a ewentualnie znajdującą się w rodniku R_4 grupę cyjanową przeprowadza się znanym sposobem w rodnik o znaczeniu podanym dla R_1 , albo pochodną tiofenu o wzorze 3, która również może być częściowo lub całkowicie uwodorniona, poddaje kondensacji ze związkiem o wzorze $R-Y$, w których to wzorach R , R_2 , R_3 i R_4 posiadają powyżej podane znaczenie, a jeden z rodników X i Y oznacza każdorazowo grupę aminową, a drugi oznacza atom chlorowca, po czym otrzymany produkt ewentualnie poddaje się odwodornieniu i/lub ewentualnie zawartą w rod-

niku R_4 grupę cyjanową przeprowadza w rodnik R_1 , albo w związek o wzorze 4, który może być częściowo lub całkowicie uwodorniony i w którym R , R_2 , R_3 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza resztę kwasu organicznego, poddaje się odcyelowaniu, a otrzymany produkt ewentualnie poddaje się odwodornieniu i/lub zawartą w rodniku R_4 grupę cyjanową przeprowadza się w rodnik R_1 , przy czym ewentualnie znajdującą się w produktach końcowych grupę karboksylową przeprowadza się w inne grupy o znaczeniu podanym dla R_1 i/lub ewentualnie wolne kwasy karboksylowe przeprowadza w odpowiednie sole, a sole w wolne kwasy karboksylowe.

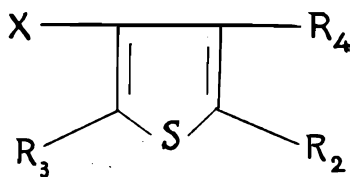
Dokonano jednej poprawki



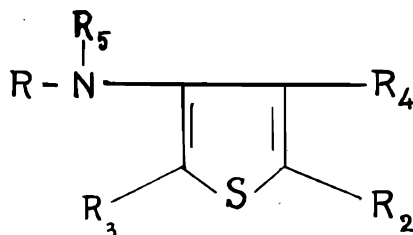
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4