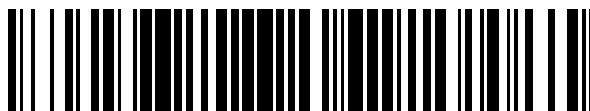


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 598**

51 Int. Cl.:
C07D 333/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08760040 .9**
96 Fecha de presentación: **27.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2158193**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2010**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de tiofenos sustituidos con alquilo**

30 Prioridad:
09.06.2007 DE 102007026763

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2012

73 Titular/es:
**SALTIGO GMBH (100.0%)
KATZBERGSTRASSE 1
40764 LANGENFELD, DE**

72 Inventor/es:
**HIERONYMI, ANTJE y
RODEFELD, LARS**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 598 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de tiofenos sustituidos con alquilo

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de tiofenos sustituidos. La mejora en comparación con los procedimientos conocidos hasta la fecha consiste en la mejora de la selectividad.

- 5 Los compuestos heteroaromáticos sustituidos son valiosos productos intermedios en la industria electrónica. Se usan, por ejemplo, en los campos de aplicación de iluminación, celdas solares y pantallas y crean nuevas posibilidades referentes al moldeo, procesamiento y eficiencia energética. En comparación con productos establecidos ofrecen además incentivos económicos, ya que su preparación es esencialmente menos compleja. Especialmente, debido a su propiedad de formar dobles enlaces conjugados después de la polimerización, los
- 10 tiofenos pueden usarse en diferentes elementos estructurales de las aplicaciones mencionadas.

- El primer procedimiento para la preparación de compuestos heteroaromáticos sustituidos a partir de compuestos aromáticos halogenados y reactivos de Grignard fue desarrollado por Kumada y col. (Tetrahedron 1982, 38, 3347-3354). Aquí se introdujeron diversos restos de alquilo y arilo en distintas posiciones de los tiofenos, piridinas y quinolinas. También se realizaron polialquilaciones haciendo reaccionar con catálisis de níquel compuestos
- 15 heteroaromáticos polihalogenados con compuestos de Grignard. Como disolvente para estas reacciones se usó éter dietílico. Además del uso del éter dietílico de bajo punto de ebullición y que tiende fuertemente a la formación de peróxido, es desventajoso que en este procedimiento se formen cantidades significativas de productos de homocoplamiento (por ejemplo, ditiofeno en la reacción de 3-bromotiofeno con bromuro de n-hexilmagnesio), que dificultan la posterior purificación.

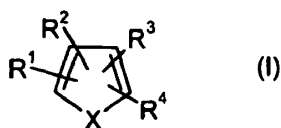
- 20 Además, en Synth. Commun. 1986, 16, 689-696 de Zimmer y col. se describe el acoplamiento de Kumada de bromotiofeno con halogenuros de alquilmagnesio. Aquí se realiza, entre otras cosas, el acoplamiento de 3-bromotiofeno con bromuro de n-hexilmagnesio en éter dietílico, los autores obtienen un rendimiento aislado del 71 %.

- Por el documento US 2006/0155134 se sabe que los acoplamientos de Kumada de 3-halogenotiofenos pueden realizarse con halogenuros de alquil- y arilmagnesio en metiltetrahidrofuranos. La realización en este disolvente reduce el espectro de productos secundarios en comparación con los procedimientos que usan, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano. En este procedimiento es desventajoso que se formen componentes secundarios ramificados isoméricos en el orden de magnitud del 0,5 %.
- 25

- El documento US 2006/0155134 describe que el uso de éter *terc*-butilmetílico en el acoplamiento de Kumada descrito de un resto de alquilo en 3-halogenotiofenos proporciona un mal resultado en lo referente al espectro de componentes secundarios, especialmente en la formación de ditiofenos.
- 30

Era objetivo desarrollar un procedimiento mejorado para la preparación de tiofenos sustituidos que condujera a menos componentes secundarios.

Por tanto, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de tiofenos sustituidos de fórmula general (I)



en la que

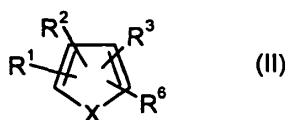
X es azufre

y

R⁴ es alquilo C₁-C₂₀,

- 40 R¹, R², R³ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂₀, arilo C₅-C₆ o heteroarilo, mediante la reacción de

A) un compuesto heteroaromático halogenado de fórmula general (II)



en la que

X tiene el significado especificado para la fórmula (I) y

R⁶ es bromo, yodo o cloro y

R¹, R² y R³ tienen el significado especificado para la fórmula (I),

5 con un reactivo de Grignard de fórmula general (III)

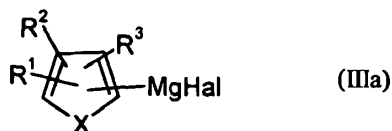


en la que

R⁴ tiene el significado especificado para la fórmula (I) y

Hal es bromo, yodo o cloro o

10 B) reacción del compuesto heteroaromático halogenado de fórmula (II) con magnesio dando inicialmente un compuesto de Grignard de fórmula general (IIIa)



en la que

Hal es bromo, yodo o cloro y

15 X y R¹, R² y R³ tienen el significado especificado para la fórmula (I),

y posterior reacción con un compuesto halogenado de fórmula general (IV)



en la que

R⁴ tiene el significado especificado para la fórmula (I) y

20 Hal es bromo, yodo o cloro,

realizándose las reacciones A) o B) respectivamente en presencia de un catalizador de Ni o Pd, caracterizado porque el procedimiento se realiza en presencia de éter cicloalquilalquílico como disolvente y dado el caso uno o varios disolventes distintos.

El éter cicloalquilalquílico es preferiblemente éter ciclopentilmetílico.

25 Como catalizador se usa un compuesto de níquel o de paladio, preferiblemente un cloruro de níquel (II), con especial preferencia cloruro de [1,3-bis-(difenilfosfino)-propano]-níquel (II), en una estequiometría del 0,001-20 % en moles, preferiblemente del 0,05-1,5 % en moles, con especial preferencia del 0,1-0,5 % en moles.

El magnesio se usa en una estequiometría del 80-150 % en moles, preferiblemente del 100-140 % en moles, con especial preferencia del 105-130 % en moles.

30 El halogenuro de alquilo que forma el reactivo de Grignard de fórmula general (IV) presenta una estequiometría del 80-150 % en moles, preferiblemente del 100-140 % en moles, con especial preferencia del 105-130 % en moles.

La solución de un reactivo de Grignard de fórmula general (III) tendrá una concentración de 0,1-4 mol/l, preferiblemente 0,5-4 mol/l, con especial preferencia 1,5-3,5 mol/l.

En el procedimiento según esta invención, como es habitual en reacciones de Grignard, se trabaja bajo condiciones inertes. Así, el aparato usado para la reacción se calienta dado el caso y se carga con nitrógeno o argón. En la adición de materias primas, así como en la extracción de las muestras, también se mantiene una atmósfera inerte, teniéndose en cuenta especialmente la ausencia de agua.

5 En el presente procedimiento, el magnesio se dispone preferiblemente en éter ciclopentilmetílico en un aparato de síntesis. A este respecto, el magnesio puede usarse, por ejemplo, en forma de trozos, virutas, gránulos o polvo o mezclas de estas formas de uso. La concentración de magnesio en éter ciclopentilmetílico asciende según la invención a 0,1-4 mol/l, preferiblemente a 0,5-4 mol/l, con especial preferencia a 1,5-3,5 mol/l. También es posible disponer magnesio en una mezcla de éter ciclopentilmetílico con otro disolvente; por ejemplo, son de mencionar, pero no de forma limitante: tolueno, pero también éteres como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter *terc*-butilmetílico o éter dietílico, o mezclas de los disolventes previamente mencionados.

10 A continuación, un halogenuro de alquilo o arilo de fórmula general (IV) o (II) como se ha descrito anteriormente se hace reaccionar con el magnesio dando un reactivo de Grignard de fórmula (III) o (IIIa). A este respecto, alquilo es un grupo alquilo C₁-C₂₀, preferiblemente C₄-C₂₀, con especial preferencia C₄-C₁₀, con especial preferencia se usan tiofenos alquilados monohalogenados o ditiofenos dihalogenados. En ambos casos, los halógenos son preferiblemente cloro, bromo o yodo, con especial preferencia bromo.

15 El halogenuro de alquilo o arilo puede añadirse puro o diluido en un disolvente. Los disolventes son, por ejemplo, éter ciclopentilmetílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter *terc*-butilmetílico, éter dietílico, tolueno o mezclas de los disolventes previamente mencionados. La molalidad del reactivo de Grignard asciende preferiblemente a 0,5-4 mol/l, con especial preferencia a 1,5-3,5 mol/l.

20 Para los reactivos de Grignard usados en el procedimiento según la invención son válidas las propiedades generales de reactivos de Grignard. Son sensibles al aire y al agua y, por tanto, se manipularán y almacenarán bajo atmósfera de nitrógeno o gas noble. El almacenamiento debe mantenerse en general lo más corto posible, es decir, los reactivos de Grignard se prepararán frescos, si es posible. Además, la reacción de reactivos de Grignard con agua es fuertemente exotérmica y se libera hidrógeno. Por este motivo, los recipientes de reactivos de Grignard deben protegerse de la entrada de agua.

25 Los reactivos de Grignard de fórmula (III) o (IIIa) usados en el procedimiento según la invención participan en el transcurso de la reacción en una reacción catalizada por metal de transición con un halogenuro de fórmula general (IV) o un compuesto heteroaromático halogenado de fórmula general (II) con los restos como se ha descrito anteriormente. A este respecto, el halógeno del halogenuro se cambia por el grupo correspondiente del reactivo de Grignard. A este respecto se prefiere la reacción A) en la que R⁶ se cambia por R⁴ del reactivo de Grignard.

30 El catalizador para el procedimiento descrito en esta invención puede ser níquel o paladio en el estado de oxidación 0 o II, es decir, Ni (II), Ni (0), Pd (II) o Pd (0). Para este procedimiento se prefieren cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]-níquel (II) y dicloruro de níquel, así como mezclas de los mismos o suspensiones de uno de los catalizadores o suspensiones de mezclas de estos catalizadores. También podrían usarse otros catalizadores de níquel preferidos del grupo: acetato de níquel (II), cloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]-níquel (II), cloruro de hexamino-níquel (II), acetilacetato de níquel (II), o complejos de acetilacetato de níquel (II) con tri-*terc*-butilfosfina, cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolidinio, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidinio, cloruro de 1,3-diadamantilimidazolio, triadamantilfosfina, 1,3,4-trifenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ilideno, 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, 2-(diclohexilfosfino)bifenilo, así como combinaciones de todos los catalizadores anteriormente mencionados, así como sus suspensiones. En el procedimiento de la presente invención es especialmente preferido el uso de cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]-níquel (II) en forma de una suspensión o como material de uso puro.

35 En la presente invención se introduce, por ejemplo, cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]-níquel (II) como sólido o suspensión a la solución de Grignard preparada como se ha descrito anteriormente. También es posible añadir la solución de Grignard a una suspensión del catalizador en éter ciclopentilmetílico u otro disolvente adecuado como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter *terc*-butilmetílico, dioxano, tolueno o éter dietílico o mezclas de todos los disolventes anteriormente mencionados. En esta suspensión también puede ya estar disuelto el compuesto heteroaromático halogenado. No obstante, en la realización especialmente preferida, cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]-níquel (II) se dosifica sin otro disolvente al reactivo de Grignard. La cantidad de catalizador necesario se encuentra entre el 0,001-20 % en moles, preferiblemente el 0,05-1,5 % en moles, con especial preferencia el 0,1-0,5 % en moles. La concentración de la posible suspensión de catalizador se encuentra entre el 20 y el 80 % en peso en el disolvente adecuado.

40 La reacción del reactivo de Grignard con el halogenuro R⁴Hal de fórmula general (IV) anteriormente descrita se inicia con catalizador por la adición del halogenuro a la mezcla de reactivo de Grignard preparada como se ha descrito anteriormente. Puede provocarse igualmente por la adición del reactivo de Grignard a una mezcla del halogenuro y

el catalizador en éter ciclopentilmetílico o a una mezcla de éter ciclopentilmetílico y otro disolvente. En el presente modo de realización se prefiere la adición gota a gota de un compuesto heteroaromático halogenado a una mezcla del reactivo de Grignard correspondiente y cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]-níquel (II) en éter ciclopentilmetílico.

5 X es en la fórmula (I), (II) y (IIIa), azufre, es decir, el halogenuro usado de fórmula (II) es preferiblemente un halogenotiofeno sustituido o sin sustituir, preferiblemente un clorotiofeno, bromotiofeno o yodotiofeno, con especial preferencia bromotiofeno, de manera muy especialmente preferida 3-bromotiofeno. Puede usarse puro o en disolvente, por ejemplo, tolueno, éter ciclopentilmetílico, éter *terc*-butilmetílico, éter dietílico, tetrahidrofurano o metiltetrahidrofurano.

10 La relación de reactivo de Grignard con respecto a compuesto heteroaromático halogenado puede ascender al 80-150 % en moles, se usa preferiblemente 100-140 % en moles, con especial preferencia 105-130 % en moles.

R^1 , R^2 y R^3 son preferiblemente hidrógeno y R^4 es preferiblemente un grupo alquilo C_1 - C_{12} . Con especial preferencia, R^4 es un grupo C_6 - C_{10} o C_{12} (grupo hexilo, decilo, dodecilo). Por tanto, se preparan preferiblemente según la invención con tiofenos sustituidos con un grupo hexilo, decilo, dodecilo, especialmente tiofenos sustituidos en la posición 3. A este respecto, el 3-hexiltiofeno es muy especialmente preferido.

15 La temperatura de reacción se controla después de la iniciación de la reacción por la velocidad de adición gota a gota y el contra-enfriamiento. La temperatura de reacción se encontrará entre -30 y 106 °C (punto de ebullición del éter ciclopentilmetílico), se prefieren temperaturas entre 10 y 90 °C, las fluctuaciones de temperatura se encuentran con especial preferencia entre 15 y 70 °C.

20 El procedimiento ofrece la posibilidad de convertir compuestos heteroaromáticos halogenados en compuestos heteroaromáticos sustituidos en una conversión casi completa sin obtener a este respecto componentes secundarios isoméricos como, por ejemplo, en la reacción de 3-bromotiofeno con bromuro de hexilmagnesio el 3-(1-metilpentil)tiofeno isomérico, en cantidades considerables. Sorprendentemente, en esta reacción sólo se forman cantidades muy pequeñas de ditiofenos en el uso de éter ciclopentilmetílico o mezclas de éter ciclopentilmetílico con otros disolventes. Además, el uso de éter ciclopentilmetílico en comparación con el uso de metiltetrahidrofuranos ofrece la ventaja de que en la mezcla bruta se encuentra una proporción considerablemente más pequeña del componente secundario no deseado 3-(1-metilpentil)tiofeno.

25 Así, a partir del mismo lote de bromuro de n-hexilo se han encontrado los siguientes valores comparativos:

Disolvente	3-(1-Metil-pentil)tiofeno	3-Hexiltiofeno	Ditiofeno
Éter ciclopentil-metílico	0,5	95	0,0
Éter ciclopentil-metílico	0,5	90,2	0,2
Éter ciclopentil-metílico	0,6	86,5	n.d.
2-Metiltetra-hidrofurano	1,1	81,7	3,1
2-Metiltetra-hidrofurano	1,1	93,9	n.d.

30 La selectividad del acoplamiento en lo referente a la formación del componente secundario 3-(1-metilpentil)tiofeno en el procedimiento aquí presentado es claramente superior a la ya conocida.

Además, el éter ciclopentilmetílico ofrece una serie de otras ventajas en comparación con otros éteres. Aquí son de mencionar como ejemplos el mayor punto de ebullición, así como el comportamiento de las mezclas con agua, que es de gran importancia para reacciones organometálicas.

	Éter ciclopentil-metilico	2-Metiltetrahidrofurano	Tetrahidrofurano	Éter terc-butil-metilico	Éter dietílico
Punto de ebullición [°C]	106	78	65	55	35
Punto de fusión [°C]	<-140	-136	-108,5	-108,7	-116,3
Entalpia de evaporación [kcal/kg]	69,2	89,7	98,1	81,7	86,08
Azeótropo con agua, punto de ebullición [°C]	83	71	64	-	34
Solubilidad en agua a 23 °C [en peso]	1,1	14 (20 °C)	infinita	4,8	6,5
Solubilidad de agua en disolvente a 23 °C [% en peso]	0,3	4,4 (20 °C)	infinita	1,5	1,2

La baja tendencia a la formación de peróxido también caracteriza al éter ciclopentilmetílico como el disolvente manipulable más seguro para la preparación de tiofenos sustituidos.

Por tanto, otro objeto de la invención es el uso de éter cicloalquilalquílico, especialmente éter ciclopentilmetílico, en la reacción de Kumada para la preparación de tiofenos sustituidos.

5 **Ejemplos**

Ejemplo 1 (comparativo)

10 A 2,8 g de virutas de magnesio en 35 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota 19,8 g de bromuro de hexilo a 50 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de someter a reflujo durante dos horas se añadieron 80 mg de cloruro de [1,3-bis-(difeniolfosfina)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 5 °C 16,3 g de 3-bromotiofeno. Se agita 16 h a 23 °C, luego se diluye con 60 ml de tetrahidrofurano y se vierte sobre ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de éter *terc*-butilmetílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con cada vez 50 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico a 23 °C, se secan sobre 2,0 g de sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. De la solución bruta precipita un sólido (ditiofeno) que se separa por filtración. 15 Quedan 8,1 g de producto bruto, a partir del cual precipita más ditiofeno después de reposo prolongado. La solución sobrenadante tiene un contenido del 73 %. Como componentes secundarios se identificaron: 9 % de dodecano, 4 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno.

Ejemplo 2 (comparativo)

20 A 2,8 g de virutas de magnesio en 35 ml de 2-metiltetrahidrofurano se añadieron gota a gota 19,8 g de bromuro de hexilo a 60-70 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de agitar durante dos horas a 80-85 °C se añadieron 80 mg de cloruro de [1,3-bis-(difeniolfosfina)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 15-20 °C 16,3 g de 3-bromotiofeno. Se agita 3 h a 23 °C, luego se vierte la mezcla sobre ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de éter *terc*-butilmetílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con cada vez 50 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico a 23 °C, se secan sobre 2,0 g de sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto tenía la siguiente composición: 11 % de 3-bromotiofeno, 2 % de dodecano, 1,1 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 82 % de 3-hexiltiofeno, 3,1 % de ditiofeno. 25

Ejemplo 3 (según la invención)

30 A 2,8 g de virutas de magnesio en 35 ml de éter ciclopentilmetílico se añadieron gota a gota 19,8 g de bromuro de hexilo a 90 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de someter a reflujo durante dos horas se añadieron 80 mg de cloruro de [1,3-bis-(difeniolfosfina)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 10 °C 16,3 g de 3-bromotiofeno. Se agita 2 h a 23 °C, luego se calienta 30 minutos a 100 °C y después de enfriarse se hidroliza cuidadosamente con ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de éter *terc*-butilmetílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con cada vez 50 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico a 23 °C, se secan sobre 2,0 g de sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto tenía la siguiente composición: 2,4 % de 3-bromotiofeno, 7,4 % de dodecano, 0,6 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 86,5 % de 3-hexiltiofeno. 35

Ejemplo 4 (comparativo)

40 A 2,8 g de virutas de magnesio en 35 ml de 2-metiltetrahidrofurano se añadieron gota a gota 19,8 g de bromuro de hexilo a 60-70 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de someter a reflujo durante dos horas se añadieron 80 mg de cloruro de [1,3-bis-(difeniolfosfina)-propano]-níquel (II) en 1 ml de 2-metiltetrahidrofurano. A continuación se añaden gota a gota a 20 °C 16,3 g de 3-bromotiofeno. Se agita 16 h a 23 °C, luego se hidroliza cuidadosamente con ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de éter *terc*-butilmetílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con cada vez 50 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico a 23 °C, se secan sobre 2,0 g de sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto tenía la siguiente composición: 1,4 % de 3-bromotiofeno, 1,7 % de dodecano, 1,1 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 93,9 % de 3-hexiltiofeno. 45

50 **Ejemplo 5 (según la invención)**

A 17,5 g de virutas de magnesio en 215 ml de éter ciclopentilmetílico se añadieron gota a gota 121,4 g de bromuro de hexilo a 80-85 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de agitar durante dos horas a 80-85 °C se añadieron 0,49 g de cloruro de [1,3-bis-(difeniolfosfina)-propano]-níquel (II) en 8 ml de éter

ciclopentilmetílico. A continuación se añaden gota a gota a 15 °C 16,3 g de 3-bromotiofeno. Se agita 16 h a 23 °C, luego se hidroliza cuidadosamente con ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de éter *terc*-butilmetílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con cada vez 50 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico a 23 °C, se secan sobre 2,0 g de sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto tenía la siguiente composición: 0 % de 3-bromotiofeno, 6,5 % de dodecano, 0,5 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 88,2 % de 3-hexiltiofeno.

Ejemplo 6 (comparativo)

A 2,8 g de virutas de magnesio en 35 ml de éter *terc*-butilmetílico se añadieron gota a gota 19,8 g de bromuro de hexilo a 60-70 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de someter a reflujo durante dos horas se añadieron 80 mg de cloruro de [1,3-bis-(difeniilfosfino)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 20 °C 16,3 g de 3-bromotiofeno. Se agita 16 h a 23 °C y a continuación se hidroliza cuidadosamente con ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de éter *terc*-butilmetílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con cada vez 50 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico a 23 °C, se secan sobre 2,0 g de sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto tenía la siguiente composición: 10,3 % de 3-bromotiofeno, 4,7 % de dodecano, 0,1 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 77,4 % de 3-hexiltiofeno, 5,2 % de ditiófeno.

Ejemplo 7 (según la invención)

A 52,3 g de virutas de magnesio en 645 ml de éter ciclopentilmetílico se añadieron gota a gota 364,5 g de bromuro de hexilo a 72 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de agitar durante dos horas a 80-85 °C se añadieron 1,47 g de cloruro de [1,3-bis-(difeniilfosfino)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 20 °C 309,3 g de 3-bromotiofeno. Se agita 16 h a 23 °C, luego se añaden 260 ml de tolueno y a continuación se hidroliza cuidadosamente con ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 250 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se lavan con cada vez 250 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico a 23 °C, se secan sobre 20 g de sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto tenía la siguiente composición: 2,2 % de 3-bromotiofeno, 4,1 % de dodecano, 0,5 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 90,2 % de 3-hexiltiofeno, 0,2 % de ditiófeno.

Ejemplo 8 (según la invención)

A 52,9 g de virutas de magnesio en 632 ml de éter ciclopentilmetílico se añadieron gota a gota 364,5 g de bromuro de hexilo a 72 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de agitar durante dos horas a 80-85 °C se añadieron 1,47 g de cloruro de [1,3-bis-(difeniilfosfino)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 20 °C 309,3 g de 3-bromotiofeno. Se añaden 260 ml de tolueno. Luego se agita 16 h a 23 °C, luego se hidroliza cuidadosamente con ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa, se lava con cada vez 250 ml de agua y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 23 °C y se concentra. El producto bruto tenía la siguiente composición: 0,8 % de 3-bromotiofeno, 3,3 % de dodecano, 0,5 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 95,2 % de 3-hexiltiofeno, 0 % de ditiófeno.

Ejemplo 9 (según la invención)

A 2,8 g de virutas de magnesio en 35 ml de éter ciclopentilmetílico se añadieron gota a gota 19,8 g de bromuro de hexilo a 70 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de agitar durante dos horas a 80-85 °C se añadieron a 20 °C 80 mg de cloruro de [1,3-bis-(difeniilfosfino)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 85 °C 16,3 g de 3-bromotiofeno. Se calienta una hora a reflujo y a continuación se agita 16 h a 23 °C. La mezcla se diluye con tolueno y se añade sobre ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con 50 ml de éter *terc*-butilmetílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con cada vez 50 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico a 23 °C, se secan sobre 2,0 g de sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto tenía la siguiente composición: 6,1 % de 3-bromotiofeno, 4,6 % de dodecano, 0,6 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 84,9 % de 3-hexiltiofeno, 2,5 % de ditiófeno.

Ejemplo 10 (según la invención)

A 52,3 g de virutas de magnesio en 678 ml de éter ciclopentilmetílico se añadieron gota a gota 364,5 g de bromuro de hexilo a 72 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de agitar durante tres horas a 80-85 °C se añadieron 1,47 g de cloruro de [1,3-bis-(difeniilfosfino)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 20 °C 309,3 g de 3-bromotiofeno. Se agita 16 h a 23 °C, luego se añaden 260 ml de tolueno y a continuación se hidroliza cuidadosamente con ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa, se lava con cada vez 250 ml de agua y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 23 °C y se concentra. El producto bruto tenía la siguiente composición: 0 % de 3-bromotiofeno, 6,1 % de

dodecano, 0,6 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 86,4 % de 3-hexiltiofeno.

Ejemplo 11 (según la invención)

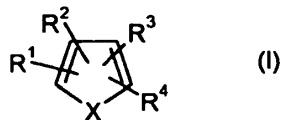
5 A 52,3 g de virutas de magnesio en 678 ml de éter ciclopentilmetílico se añadieron gota a gota 364,5 g de bromuro de hexilo a 72 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de agitar durante dos horas a 80-85 °C se añadieron 1,47 g de cloruro de [1,3-bis-(difenilfosfino)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 20 °C 309,3 g de 3-bromotiofeno. Se añaden 260 ml de tolueno y se agita 4 h a 50 °C y 12 h a 23 °C. La mezcla se añade sobre ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa, se lava con cada vez 250 ml de agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 23 °C y de nuevo con agua y se concentra. El producto bruto tenía la siguiente composición: 4,6 % de 3-bromotiofeno,
10 2,5 % de dodecano, 0,5 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 86,2 % de 3-hexiltiofeno, 0,2 % de ditiófeno.

Ejemplo 12 (según la invención)

15 A 95,3 g de virutas de magnesio en 1098 ml de éter ciclopentilmetílico se añadieron gota a gota 646,3 g de bromuro de hexilo a 70 °C de forma que continuamente se observó una exotermia. Después de agitar durante tres horas a 80-85 °C se añadieron 2,4 g de cloruro de [1,3-bis-(difenilfosfino)-propano]-níquel (II). A continuación se añaden gota a gota a 20 °C 491,1 g de 3-bromotiofeno. Se añaden 415 ml de tolueno y se agitan 4 h a 50 °C y 12 h a 23 °C. La mezcla se añade sobre ácido clorhídrico del 10 % (peso/peso) que está acondicionado térmicamente a 0 °C. La fase orgánica se separa, se lava con cada vez 780 ml de agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 23 °C y de nuevo con agua y se concentra. El producto bruto tenía la siguiente composición: 1,3 % de 3-bromotiofeno, 2,6 % de dodecano, 0,5 % de 3-(1-metilpentil)tiofeno, 90,6 % de 3-hexiltiofeno, 0 % de ditiófeno.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de tiofenos sustituidos de fórmula general (I)



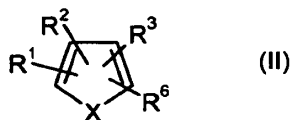
en la que

5 X es azufre

y

R⁴ es alquilo C₁-C₂₀,

R¹, R², R³ son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂₀, arilo C₅-C₆ o heteroarilo, mediante la reacción de
A) un compuesto heteroaromático halogenado de fórmula general (II)



10

en la que

X tiene el significado especificado para la fórmula (I) y

R⁶ es bromo, yodo o cloro y

R¹, R² y R³ tienen el significado especificado para la fórmula (I),

15 con un reactivo de Grignard de fórmula general (III)

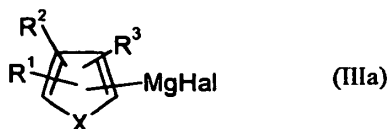


en la que

R⁴ tiene el significado especificado para la fórmula (I) y

Hal es bromo, yodo o cloro o

20 B) reacción del compuesto heteroaromático halogenado de fórmula (II) con magnesio dando inicialmente un compuesto de Grignard de fórmula general (IIIa)



en la que

Hal es bromo, yodo o cloro y

25 X y R¹, R² y R³ tienen el significado especificado para la fórmula (I),
y posterior reacción con un compuesto halogenado de fórmula general (IV)



en la que

R⁴ tiene el significado especificado para la fórmula (I) y

Hal es bromo, yodo o cloro,

realizándose las reacciones A) o B) respectivamente en presencia de un catalizador de Ni o Pd, caracterizado porque el procedimiento se realiza en presencia de éter cicloalquilalquílico como disolvente y dado el caso uno o varios disolventes adicionales.

- 5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éter cicloalquilalquílico es éter ciclopentilmetílico.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éter cicloalquilalquílico es éter ciclopentilmetílico y el disolvente adicional un disolvente del grupo de tolueno, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter *terc*-butilmetílico, éter dietílico o sus mezclas.
- 10 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se realiza a una temperatura entre -30 y 106 °C.
- 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el catalizador es cloruro de [1,3-bis-(difenilfosfino)-propano]-níquel (II).
- 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque X en la fórmula (I), (II) y (IIIa) es azufre.
- 15 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes 1 a 6, caracterizado porque R⁴ es un resto alquilo C₆-C₁₀ o C₁₂.
- 8.- Uso de éter cicloalquilalquílico como disolvente en la reacción de Kumada para la preparación de tiofenos sustituidos.
- 9.- Uso según la reivindicación 8, caracterizado porque el éter cicloalquilalquílico es éter ciclopentilmetílico.