



PATENTE DE INVENCIÓN

CASE No. PH 13966.

Memoria Descriptiva **25 55 07**

sobre:

"Procedimiento de obtención de compuestos orgánicos".

=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, residente en Imperial Chemical House, WILBANE, Londres, Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a compuestos orgánicos y, más especialmente, a derivados de ferroceno útiles como hematínicos, para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en el hombre y los animales.

5. De acuerdo con este invento, se proporcionan compuestos de la fórmula:



en la que A representa hidrógeno o el grupo CR'R''CH₂X, y R' y R'' representan ambas hidrógeno o, conjuntamente, un átomo de oxígeno, representando X un radical alquílico secundario o terciario o un radical cicloalquílico o fenílico, que, opcionalmente, puede estar sustituido.

5.

El radical alquílico secundario o terciario (X) contiene con preferencia no más de 10 átomos de carbono y, más especialmente, entre 3 y 7 átomos de carbono. El radical cicloalquílico puede ser un radical ciclohexílico y el radical fenílico puede estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales alquílicos inferiores, por ejemplo por radicales metilo.

10.

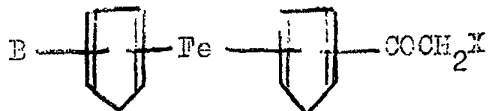
Como compuestos de la fórmula antes indicada pueden citarse, por ejemplo; 1:1'-di-terc-butylacetilferroceno, 1:1'-bis(3:3-dimetilbutilo)-ferroceno, fenilacetilferroceno, β-feniletilferroceno, 1:1'-diisovalerilferroceno, 1:1'-di-isoamilferroceno, 1:1'-di-(3:5:5-trimetilhexanoil)ferroceno, 1:1'-di-(3:5:5-trimetil)hexilferroceno, ciclohexilacetilferroceno, β-ciclohexiletalferroceno, (3:4-dimetilfenil)acetilferroceno y β-(3:4-dimetilfenol)etalferroceno y de todos ellos un compuesto preferido es el β-feniletalferroceno.

15.

20.

25.

De acuerdo con otra característica de este invento se proporciona un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula antes indicada, en la que R' y R'' representan hidrógeno, y que comprende el reducir derivados acílicos de la fórmula:



en la que B representa hidrógeno o el grupo COCH_2X y X tiene el significado antes indicado.

5. Debe tenerse presente que el mencionado proceso de reducción fomenta la reducción del grupo o grupos ketónicos en la molécula, con preferencia hasta la saturación de los enlaces dobles. El procedimiento puede aplicarse por cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo utilizando el proceso de reducción Clemmensen, o catalíticamente en presencia de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación. El procedimiento puede, por tanto, aplicarse empleando un agente reductor conocido, por ejemplo cinc amalgamado, en presencia de ácido clorhídrico etanólico. Otros agentes de reducción susceptibles de usarse son, por ejemplo, el hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo cromito de cobre u óxido de platino, opcionalmente en presencia de un disolvente o diluyente tal como el ácido acético.
- 10.
- 15.

20. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula antes indicada, en la que R' y R'' representan hidrógeno, y que comprende la interacción de los derivados correspondientes alquilciclopentadienilicos de metal alcalino, y un haluro de hierro anhidro.

25. Los derivados de metal alcalino pueden ser, por ejemplo, los derivados alquilciclopentadienilicos de sodio, potasio o litio. La reacción se lleva a cabo con preferencia



a una temperatura del orden de 0°C. a 25°C. y en presencia de un diluyente o disolvente inerte, tal como el tetrahidrofurano o el tolueno. Los haluros de hierro preferidos son los cloruros o bromuros y puede usarse bien la sal ferrosa o bien la sal férrica, ya que ésta se reduce al estado ferroso por el derivado alquilciclopentadienílico del metal alcalino utilizado como reactivo.

5. Los derivados alquilciclopentadienílicos de metal alcalino utilizados como materiales de partida, pueden prepararse convenientemente partiendo del derivado alquilciclopentadienico correspondiente, por reacción con el metal alcalino en estado finamente dividido, en presencia de un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, o por reacción con el metal alcalino en presencia de amoniaco líquido como disolvente, y de nitrato férrico como catalizador. Los derivados alquilciclopentadienico a su vez, pueden obtenerse por alquilación de un derivado de metal alcalino de ciclopentadieno, por ejemplo el derivado sódico, con el haluro alquílico correspondiente, por ejemplo el cloruro alquílico correspondiente. La reacción se lleva a cabo, con preferencia, en un diluyente o disolvente inerte, tal como el tetrahidrofurano

10. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula antes indicada, en la que R' y R'' representan, conjuntamente, un átomo de oxígeno, y que comprende el hacer reaccionar ferroceno bien con un haluro de ácido adecuado o con el anhídrido de ácido correspondiente.

15. 20. 25.

5507



- El mencionado haluro de ácido o anhídrido de ácido, se disuelve con preferencia con un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo nitrobenzeno, disulfuro de carbono, nitrometano o dicloruro de etileno, y el ferroceno se añade al mismo seguido por un catalizador de naturaleza ácida, en condiciones de temperatura controlada. La temperatura de reacción está comprendida, con preferencia, entre -20°C y 100°C , y los catalizadores adecuados de naturaleza ácida, pueden ser los utilizados en la síntesis convencional de Friedel Crafts, por ejemplo el cloruro de aluminio, el fluoruro de boro, el cloruro de cinc y el ácido fluorhídrico. Con objeto de obtener derivados monoacíclicos más que diacíclicos, el haluro de ácido o el anhídrido de ácido se hace reaccionar, con preferencia, con el ferroceno en presencia de ácido fluorhídrico anhidro, o ácidos fosfórico de consistencia siruposa. Los haluros de ácido y anhídridos de ácido adecuados, pueden ser por ejemplo cloruro de butilacetilo terc., cloruro de fenil acetilo, cloruro de isovalerilo, cloruro de 3:5:5-trimetilhexanoilo, cloruro de ciclohexilacetilo y cloruro de (3:4-dimetilfenil)acetilo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Como antes se indicó, los compuestos de ferroceno a que este invento se refiere, son útiles como hematínicos para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, en el hombre y en los animales, y esto constituye otra característica del invento. Los compuestos mencionados, pueden por tanto utilizarse como componentes activos en composiciones farmacéuticas y veterinarias destinadas a la administración oral o parenteral, en composiciones para la aplicación externa, o en composiciones para adición a los
- 25.
- 30.

- 6 - 25 55 07



- piensos para animales. Las composiciones para uso oral, pueden ser por ejemplo tabletas opcionalmente revestidas, píldoras, capsulas, pastas, suspensiones o emulsiones acuosas u oleaginosas, cualesquiera de las cuales puede colorearse y/o endulzarse y/o darle sabor con objeto de
5. obtener una preparación agradable. Las composiciones para uso parenteral pueden ser suspensiones acuosas o soluciones oleaginosas o emulsiones inyectables, o los correspondientes polvos estériles susceptibles de transformarse en una
10. preparación líquida y estéril, inyectable. Las composiciones para aplicación externa, pueden ser por ejemplo supositorios para usarse en las cavidades del cuerpo. Las preparaciones para administración animal, en los piensos, pueden presentar la forma de una mezcla previa sólida o
15. líquida adecuada para la adición a los piensos animales, que pueden ser líquidos tal como productos lacteos empleados para la alimentación de las reses juvenes.

Este invento se aclara, sin limitarse, por los ejemplos siguientes en los que las partes se indican en

20. peso.

EJEMPLO 1 -

- Se añaden 11,8 partes de cloruro de butilacetilc
25. terc. a una solución de 7,4 partes de ferroceno en 100 partes de dicloruro de etileno. La mezcla se agita, se enfría a 0°C y se añaden durante 1 hora 16 partes de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se agita a 20°C durante otras 2 horas y luego se vierte en hielo. La capa de disolvente orgánico se separa y se lava con hidróxido sódico acuoso diluído, después con agua, y se seca. El

- 7 -
255507



disolvente se elimina a 50°C. sometido a presión reducida. El residuo se cristaliza en éter de petróleo (80-100°C.) y así se obtiene 1:1'-di-terc.-butilacetilferroceno, punto de fusión 94°C.

5. EJEMPLO 2 -

Se añaden 16 partes de cinc granulado a una solución de 1,6 partes de cloruro mercúrico en 20 partes de ácido clorhídrico N-acuoso. Al cabo de 10 minutos, la solución acuosa se decanta y la amalgama de cinc se añade a una mezcla de 40 partes de alcohol etílico, 60 partes de ácido clorhídrico concentrado y 6 partes de 1:1'-di-terc.-butilacetilferroceno (obtenido como se describe en el ejemplo 1). La mezcla se agita y se calienta, sometida a reflujo, durante 6 horas. El aceite precipitado se decanta mientras está caliente, del exceso de cinc, y luego se enfría y se deja cristalizar.

Este sólido así obtenido, se lava con agua y se cristaliza en alcohol etílico. De este modo se obtiene 1:1'-di-(3:3-dimetilbutil)ferroceno, punto de fusión 62°C.

20. EJEMPLO 3 -

A una suspensión agitada de 38 partes de sodio finamente dividido en 500 partes de tetrahidrofurano a 20-30°C. se añaden 250 partes de (3:3-dimetilbutil)ciclopentadieno, durante 2 horas. Después de agitar durante otras 24 horas, la mezcla se enfría a 5°C y se añaden, durante 1 hora, 110 partes de cloruro ferroso. La mezcla se agita de 20 á 25°C durante 4 horas, y luego se vierte en hielo. La mezcla se filtra, el sólido residual se lava con agua y luego se cristaliza en alcohol etílico. Así se obtiene 1:1'-di-(3:5-dimetilbutil)ferroceno, punto de fusión 62°C.

2555



5. El (3:3-dimetilbutil)ciclopentadieno usado como material de partida en este ejemplo, puede prepararse del modo siguiente: se añaden 281 partes de ciclopentadieno a una suspensión agitada de 100 partes de sodio finamente dividido y 1.500 partes de tetrahidrofurano a 20-30°C. durante 1 hora. La mezcla se agita de 20 á 30°C. durante otra hora y luego se añaden 525 partes de cloruro de 3:3-(dimetilbutilo), y la mezcla se calienta sometida a reflujo, durante 2 horas. A continuación se enfría la mezcla a 25°C.
10. y se vierte en hielo. La capa orgánica superior se lava con agua y se seca. El disolvente se elimina a 50°C a presión reducida, y el residuo se destila. Así se obtiene (3:3-dimetilbutil)-ciclopentadieno, punto de ebullición 38°C./2 mm.

15. EJEMPLO 4 -

- Se añaden, con agitación, 47 partes de cloruro de fenilacetilo a 150 partes de ácido fluorhídrico anhidro a 0°C., durante 15 minutos. La agitación se continua a esta temperatura y durante 15 minutos se añaden 31 partes de ferroceno. La temperatura se eleva a 20°C., y después de 4 horas la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente sobre hielo machacado. La mezcla se filtra, y el residuo sólido se lava con agua hasta librarlo de ácido. Luego se cristaliza en alcohol etílico y así se obtiene fenilacetil-ferroceno punto de fusión 130°C.

25. EJEMPLO 5 -

- El procedimiento de reacción descrito en el ejemplo 2 se repite, excepto que las 6 partes de 1:1'-di-terc.-butilacetilferroceno utilizadas, como material de partida, se sustituyen por 6 partes de fenilacetilferroceno
- 30.

25 55 07



(obtenido como se describe en el Ejemplo 4). Así se obtiene de modo análogo β -feniletilferroceno, punto de fusión 60°C.

EJEMPLO 6 -

5. Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que las 11,8 partes de cloruro de butilacetilo-terc., se sustituyen por 10,7 partes de cloruro de isovalerilo. Así se obtiene de modo análogo, 1:1'-di-isovalerilferroceno, punto de fusión 61°C.

EJEMPLO 7 -

10. Se utilizan 16 partes de cinc granulado o granalla de cinc para preparar amalgama de cinc como se describe en el ejemplo 2, y la amalgama se añade a una mezcla de 15 partes de ácido clorhídrico concentrado, 7,5 partes de agua y 5,6 partes de 1:1'-di-isovalerilferroceno. La mezcla se agita y calienta sometida a reflujo, durante 6 horas. Luego se enfría, y el aceite amarillo se separa y se lava con agua. El aceite se destila sometido a presión reducida, y se obtiene 1:1'-di-isoamilferroceno, punto de ebullición 128°C./0,3 mm.

EJEMPLO 8 -

25. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1, excepto que las 11,8 partes de cloruro de butilacetil-terc., se sustituyen por 17,6 partes de cloruro de 3:5:5-trimetilhexancilo. Así se obtiene de modo análogo, 1:1'-di-(3:5:5-trimetilhexanoil)-ferroceno, punto de fusión 55°C.

EJEMPLO 9 -

30. Se repite el procedimiento de reducción descrito en el ejemplo 2, excepto que las 6 partes de 1:1'-di-



255507

butilacetilferroceno terc., se sustituyen por 7 partes de 1:1'-di-(3:5:5-trimetilhexanoil)ferroceno. Así se obtiene de modo análogo, 1:1'-di-(3:5:5-trimetilhexil)ferroceno en forma de aceite de color naranja, a 25°C.

5. EJEMPLO 10 -

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, excepto que las 47 partes de cloruro de fenilacetilo se sustituyen por 49 partes de cloruro de ciclohexilacetilo. De este modo se obtiene análogamente, ciclohexilacetilferroceno, punto de fusión 84°C.

10.

EJEMPLO 11 -

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 2, excepto que las 6 partes de 1:1'-di-terc.-butilacetilferroceno se sustituyen por 6 partes de ciclohexilacetilferroceno. Así se obtiene de modo análogo, β -ciclohexiletilferroceno, punto de fusión 30°C.

15.

EJEMPLO 12 -

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, excepto que las 47 partes de cloruro de fenilacetilo se sustituyen por 45 partes de cloruro de (3:4-dimetilfenil)acetilo. Así se obtiene de modo análogo, (3:4-dimetilfenil)acetilferroceno, punto de fusión 77°C.

20.

El cloruro de 3:4-dimetilfenilacetilo usado en el ejemplo anterior, puede prepararse del modo siguiente. Se calienta durante 15 horas sometida a reflujo, una mezcla de 77 partes de 3:4-dimetilacetofenona, 24 partes de azufre y 66 partes de morfolina. La mezcla se enfría y se añaden 30 partes de alcohol etílico. A continuación se filtra la mezcla y se lava con alcohol etílico el residuo de 3:4-dimetilfenilacetotiomorfolida bruta. El sólido bruto

25.

30.

25550



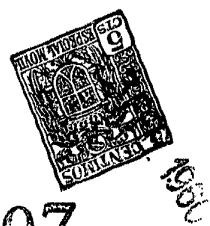
5. se añade a una mezcla de 70 partes de ácido acético, 40 partes de ácido sulfúrico concentrado y 30 partes de agua, y esta mezcla se agita y se calienta, sometida a reflujo durante 8 horas. La mezcla se vierte en agua y el sólido precipitado se separa por filtración y se lava con agua. El sólido se agita con 1.000 partes de hidróxido sódico acuoso diluido y la mezcla se filtra. Se añade al filtrado ácido sulfúrico diluido y la mezcla se filtra y el residuo sólido se lava con agua y se seca. De este modo se obtiene
10. ácido 3:4-dimetilfenilacético, punto de fusión 95°C.
15. Se calienta durante 2 horas sometida a reflujo, una mezcla de 32 partes de ácido 3:4-dimetilfenilacético, 40 partes de cloruro de tionilo y 50 partes de tetracloruro de carbono. La solución se destila y se obtiene cloruro de 3:4-dimetilfenilacetilo, punto de ebullición 136°C./12 mm.

EJEMPLO 13 -

20. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 2, excepto que las 6 partes de 1:1'-di-terc-butilacetilferroceno se sustituyen por 6 partes de 3:4-dimetilfenilacetilferroceno. Así se obtiene de modo análogo β -(3:4-dimetilfenil) etilferroceno, punto de fusión 77°C.

N O T A

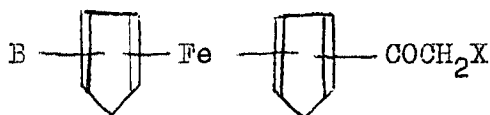
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que los procedimientos de este invento son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una patente presentada en
30. Inglaterra con fecha 9 de febrero de 1.959, nº 4412/59, accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden



los convenios internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de compuestos orgánicos"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1º.- Procedimiento de obtención de compuestos orgánicos, caracterizado porque R' y R'' representan hidrógeno y por comprender el reducir derivados acílicos de la fórmula:



10. en la que B representa hidrógeno o el grupo COCH_2X en la que X tiene el significado anteriormente indicado.

25. 2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se realiza aplicando el procedimiento de reducción de Clemmensen o catalíticamente en presencia de hidrógeno y de un catalizador de hidrogenación.

20. 3º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2ª, caracterizado porque el agente reductor es el cinc amalgamado en presencia de ácido clorhídrico etanólico.



- 4^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2^a, caracterizado porque el agente reductor es el hidrógeno en presencia de cromito de cobre o de óxido de platino.
5. 5^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 4^a, caracterizado por hallarse presente un diluyente o disolvente, por ejemplo ácido acético.
10. 6^a.- Procedimiento, de obtención de compuestos orgánicos, caracterizado porque R' y R'' representan hidrógeno y por comprender la interacción de derivados de los alquilciclopentadienílicos de metal alcalino correspondientes, y de un haluro de hierro anhidro.
15. 7^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 6^a, caracterizado porque el derivado de metal alcalino es el derivado alquilciclopentadienílico de sodio, potasio o litio.
20. 8^a.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 6^a y 7^a, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura del orden de 0^oC a 25^oC y en presencia de un diluyente o disolvente inerte.
25. 9^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 8^a, caracterizado porque el diluyente o disolvente es el tetrahidrofurano o el tolueno.
- 10^a.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 6^a á 9^a, caracterizado porque el haluro de hierro es el cloruro o el bromuro ferroso o férrico.
30. 11^a.- Procedimiento, de obtención de compuestos orgánicos, caracterizado por R' y R'' en conjunto represen-



tan un átomo de oxígeno, y por comprender el hacer reaccionar ferroceno bien con un haluro de ácido adecuado, o con el anhídrido del ácido correspondiente.

5. 12^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 11^a, caracterizado porque el haluro de ácido o el anhídrido de ácido, se disuelve en un diluyente o disolvente inerte y se añade al mismo ferroceno y luego un catalizador de naturaleza ácida, en condiciones de temperatura controlada.
10. 13^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 12^a, caracterizado porque el diluyente o disolvente es nitrobenceno, disulfuro de carbono, nitrometano o dicloruro de etileno.
15. 14^a.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 11^a á 13^a, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida entre -20°C y 100°C.
20. 15^a.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 12^a á 14^a, caracterizado porque el catalizador de naturaleza ácida es un catalizador usado en la síntesis convencional de Friedel Crafts, por ejemplo cloruro de aluminio, fluoruro de boro, cloruro de cinc o ácido fluorhídrico.
25. 16^a.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 12^a á 14^a, caracterizado porque el catalizador de naturaleza ácida, es el ácido fosfórico siruposo.
30. 17^a.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 11^a á 16^a, caracterizado porque el reactivo ácido es el cloruro de terc-butilace



3507

tilo, de fenilacetilo, de isovalerilo, de 3:5:5-trimetilhexanoilo, ciclohexilacetilo o (3:4-dimetilfenil)acetilo.

5. 18^a.- Procedimiento de obtención de compuestos orgánicos, caracterizado por permitir la obtención de compuesto de la fórmula



10. en la que A representa hidrógeno o el grupo CR'R''CH₂X en la que R' y R'' representan ambos hidrógeno, o conjuntamente representan un átomo de oxígeno, y X representa un radical alquílico secundario o terciario, o un radical cicloalquílico o fenílico, que puede estar sustituido opcionalmente.

19^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 18^a, caracterizado porque el radical (X) no contiene más de 10 átomos de carbono.

15. 20^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 19^a, caracterizado porque el radical (X) contiene de 3 á 7 átomos de carbono.

20. 21^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 20^a, caracterizado porque el radical cicloalquílico es un radical ciclohexílico.

22^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque el radical (X) es un radical fenílico sustituido con uno o más radicales alquílicos inferiores, por ejemplo radicales metilo.

25. 23^a.- Procedimiento de obtención de compuestos orgánicos; tal y como queda substancialmente descrito en



255507

la presente memoria.

Esta memoria consta de dieciseis hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

23 FEB 1960

J. GOMEZ AGERO Y MORA
P. P.