

CASE 1667\*



285852

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO ALFA-MERCAPTO-CARBOXILICO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASEL (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácidos alfa-mercapto-carboxílicos, que en especial son valiosos como productos intermedios, pero que asimismo poseen propiedades biológicas interesantes.

5.

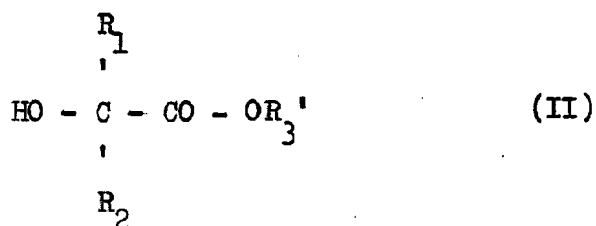
Hasta el presente no eran conocidos los derivados de ácidos alfa-mercapto-carboxílico, que corresponden a





285852

reacción de un compuesto hidroxilo de la fórmula general II



en la que

$R_3$  significa un radical alquilo inferior, y

5.  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación indicada anteriormente,

y en caso deseado, se hidroliza el alquiléster del ácido (alfa-adamant-1-iltio)-carboxílico originado para llegar al ácido libre o a una sal, y en caso deseado, se transforma

10. el ácido libre o bien la sal en otra sal con una base inorgánica u orgánica.

Como éster capaz de reaccionar, de los compuestos de la fórmula general II, se citan como por ejemplo bromuros y cloruros correspondientes, de los ésteres del ácido metansulfónico y del ácido p-toluolsulfónico.

15. Como sales capaces de reaccionar, del l-adamantiol, son adecuadas, en especial, las sales alcalinometálicas, eventualmente formadas in situ, la sal de plata, la sal

285852



de plomo-II y las sales de mercurio.

La reacción se realiza, por ejemplo en un disolvente orgánico adecuado, como por ejemplo, dimetiléter de dietilenoglicol en caliente y de preferencia bajo exclusión de aire.

5.

La hidrólisis se realiza por ejemplo, mediante calentamiento en una lejía alcalina alcohólica, como también en un medio ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso-alcohólico.

10.

El l-adamantiol utilizado, como material de partida, se prepara, por ejemplo mediante ebullición del l-bromo-adamantano conocido con tiourea en una mezcla de ácido acético glacial y ácido bromhídrico, seguido de hidrólisis del bromuro de l-adamantil-isotiourea originado, por ejemplo mediante

15.

lejía de sosa fuertemente diluida. El bromuro de l-adamantil-isotiourea puede además prepararse, por ejemplo, asimismo mediante reacción del l-adamantanol conocido con tiourea y ácido bromhídrico.

20.

En los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  es por ejemplo, hidrógeno, un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, isobutilo, tercibutílico, n-amilo, o isoamilo, un radical alquilo interrumpido mediante oxígeno o azufre, como el radical, beta-etoxietilo, o gamma-metiltio-propilo, un radical alquenilo, como el

25.

radical alilo, o metalilo, un radical ciclo-alquilo o cicloalquenilo, como el radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexil-metilo, 2,5-endo-

285852



- metilen-ciclohexilo, ciclooctilo, 2,5-endometilen-ciclohexilmetilo, 1- ó 2-ciclohexenilo, o 2,5-endometilen-3-ciclohexenilo, un radical arilo o arilo sustituido, como el radical fenilo, p-tolilo, 3,4-dimetilfenilo, p-isopropil-fenilo, m- ó p-fluorofenilo, m- ó p-clorofenilo, p-bromo-fenilo, m- ó p-trifluorometil-fenilo, p-metoxi-fenilo, p-etoxi-fenilo, p-isopropoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, m-nitro-fenilo, p-nitro-fenilo, p-metilsulfonil-fenilo o beta-naftilo,
5. un radical aralquilo o aralquilo sustituido, como el radical bencilo, o-, m- ó p-metil-bencilo, p-isopropil-bencilo, p-fluor-bencilo, p-clorobencilo, p-metoxi-bencilo, 3,4-dimetoxi-bencilo, 3,4,5-trimetoxi-bencilo, 3,4-metilendioxi-bencilo, alfa-fenil-etilo, beta-fenil-etilo o gamma-fenil-propilo, o un radical ariloxialquilo o ariltioalquilo eventualmente sustituido, como el radical fenoxi-etilo o beta-feniltio-etilo,
10. 15.

20.  $R_2$  es por ejemplo hidrógeno o uno de los radicales alquilo inferiores arriba citados, y  $R_3$  es por ejemplo uno de los radicales alquilo arriba citados, en especial un radical de metilo, etilo, o butilo, un ión de sodio, potasio, litio, amonio, etil-amónico, trietilamónico, piperidínico, etanolamónico, dietanolamónico, o N,N-dietiletanolamónico, o bien el equivalente normal de un ión de magnesio, de calcio o etilenodiamónico.
- 25.

Si en los compuestos de la fórmula general I,  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes una de otra, se obtienen como racematos,



que pueden descomponerse en caso deseado y en forma usual en sus antipodas. La descomposición se realiza, de preferencia, por reacción de ácidos racémicos de la fórmula general I, con bases orgánicas, activas ópticamente, como por ejemplo (+)- ó (-)-alfa-fenil-etilamina en disolventes adecuados, como por ejemplo etanol hidratado, recristalización de la sal precipitada, activa ópticamente, y en caso deseado puesta en libertad del ácido activo ópticamente.

5.

10.

Los compuestos obtenibles, de acuerdo con la invención de la fórmula general I, son adecuados como productos intermedios para la preparación de medicamentos, como por ejemplo ésteres, amidas, hidracidas y ureidos. Entre las propiedades biológicas, en especial de los ácidos libres y las sales obtenibles, de acuerdo con la invención, se citan su acción colerética y fungistática.

15.

Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los compuestos de la fórmula general I, En ellos, las temperaturas se indican en grados Celsius.

20.

E J E M P L O 1.

a) 107 g (0,5 moles) de 1-bromo-adamantano se hierven durante 3 horas a reflujo con 76 g (1 mol) de tiourea y 250 cc de ácido bromhídrico al 48% en 500 cc de ácido acético glacial. Luego se vierte la mezcla de reacción, todavía caliente sobre unos 1800 g de hielo. El bromuro de 1-adamantil-isotiourea precipitado se separa por succión

25.

285852



- y se lava con agua, y luego con cloruro de metileno. Luego se agita durante unas 14 horas a temperatura ambiente con 40 g de hidróxido sódico en 1000 partes de agua y 250 cc de etanol. El producto de reacción se separa por succión, se disuelve en benceno, la solución de benceno se lava con agua y se concentra. El 1-adamantantiol que permanece como aceite, cristaliza al desleir en pentano. Puede purificarse mediante sublimación, por ejemplo a 110<sup>o</sup> bajo 12 mm de presión y luego funde a 100-102<sup>o</sup>.
- 5.
10. b) A una solución de 16,8 g (0,1 moles) de 1-adamantantiol en 250 cc de dimetiléter de dietilenoglicol se deja afluir a una temperatura de baño de 150<sup>o</sup> bajo agitación en atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 6 g (0,15 moles) de amiduro sódico en toluol (volumen total 18 cc) y la mezcla hierve durante 3 horas bajo fuerte reflujo. Luego se añaden gota a gota, a la misma temperatura y en el término de 30 minutos, 34 g = 23 cc (0,2 moles de etiléster del ácido alfa-bromoacético y se hierve seguidamente aproximadamente durante unas 14 horas.
- 15.
20. La mezcla de reacción se vierte, bajo enfriado, sobre unos 1000 g de mezcla de agua y hielo y se extrae con toluol. La solución de toluol se lava varias veces con agua y luego el toluol destila bajo presión reducida en el evaporador rotatorio.
25. El etiléster del ácido alfa-(adamant-1-iltio)-acético que permanece como aceite, se purifica en caso deseado mediante destilación al alto vacío. Pasa en la des-



285852

tilación bajo 0,001 mm de presión y a 117-118°.

5. c) Para la obtención del ácido libre se hierve durante 5 horas, a reflujo, el éster bruto obtenido anteriormente, como residuo de concentración con 20 g de hidróxido sódico en 400 cc de etanol. El etanol se destila, el residuo se trata con unos 750 cc de agua y la fase acuosa se filtra mediante el hyflo (tierra de infusorios). Lo filtrado, se acila con ácido clorhídrico, el aceite precipitado, se fija en benceno-éter, la solución se concentra, el residuo se disuelve en 1000 cc de lejía de sosa 0,2n
10. la solución se clarifica con carbono y se filtra mediante el hyflo. Al acilar con ácido clorhídrico precipita el ácido alfa-adamant-1-iltio)-acético en primer lugar como aceite, pero rápidamente en forma sólida, Se separa por succión, se lava neutro con mucha agua, y luego se disuelve en benceno. La solución de benceno se seca sobre sulfato sódico. Tras destilado del benceno permanece el ácido alfa-(adamant-1-iltio)-acético como aceite y puede cristalizar, por ejemplo en hexano pentano. Punto de fusión 68-70°.
- 15.
- 20.

#### E J E M P L O 2.

25. Se obtiene en forma análoga al ejemplo 1 b), bajo utilización de 45 g (0,2 moles) de etiléster del ácido alfa-bromocaprónico, el etiléster bruto del ácido alfa-(adamant-1-iltio)-caprónico. Este se hierve a reflujo durante 6 horas con 20 g de hidróxido sódico en 400 cc de etanol y el etanol se destila. El residuo se disuelve en 250 cc de agua, y clarifica mediante filtración por el hyflo. Lo filtrado se acila con ácido clorhídrico, el aceite que



285852

- permanece se fija en toluol y la solución de toluol se lava con agua y se concentra. El residuo se disuelve en ciclohexano y esta solución se agita a fondo varias veces con solución de bicarbonato potásico saturado hasta que no se pone en libertad más anhídrido carbónico. A continuación se extrae la solución de ciclohexano con solución de carbonato sódico, la solución obtenida tras adición de carbón activo se filtra por el hyflo, lo filtrado se acila con ácido clorhídrico y el aceite precipitado se fija en éter-hexano.
- 5.
- 10.

- La solución de éter-hexano se concentra y el residuo recristaliza bajo larga permanencia a  $-5^{\circ}$  en metanol al 80%. Los cristales del ácido alfa-(adamant-1-iltio) caprónico se amasan con 50 cc de metanol al 80% a  $-10^{\circ}$ , se separa por succión y se seca a  $55^{\circ}$ , al alto vacío. Punto de fusión  $74-76^{\circ}$ .
- 15.

E J E M P L O 3.

- 36 g (0,2 moles) de etiléster del ácido alfa-bromo-propiónico se transforman en forma análoga al ejemplo lb en el etiléster del ácido alfa-(adamant-1-iltio)-propiónico bruto y este se hierve a reflujo durante unas 14 horas con 16 g de hidróxido sódico en 250 cc de etanol. El residuo sólido que permanece al destilar el etanol, se fija en 250 cc de agua, la solución acuosa se extrae con cloruro de metileno para la eliminación de las partes neutras, se clarifica con carbono activo, se filtra y luego se acila con ácido clorhídrico concentrado.
- 20.
- 25.

285852



El ácido alfa-(adamant-1-iltio)-propiónico que precipita, se separa por succión, recristaliza en ciclohexano y luego en bencina y se seca durante 14 horas a 50° al alto vacío. Punto de fusión 142-144°.

5. EJEMPLO 4.

A partir de 39 g = 29,5 cc (0,2 moles) de etiléster del ácido alfa-bromo-butírico se obtiene en forma análoga al ejemplo 1b el etiléster del ácido alfa-(adamant-1-iltio)-butírico bruto. Este se hierve bajo reflujo durante 5 horas con 16 g de hidróxido sódico en 250 cc de etanol, el etanol se destila, el residuo se disuelve en 500 cc de agua, la solución se clarifica con carbono activo, y se filtra por el hyflo. Lo filtrado se acila con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrae con benceno. La solución de benceno se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra. El ácido alfa-(adamant-1-iltio)-butírico que permanece recristaliza en unos 300 cc de bencina y seca a 12 mm de presión. Punto de fusión 113-114°.

20. EJEMPLO 5.

En forma análoga al ejemplo 1b bajo utilización de 42 g (0,2 moles) de etiléster del ácido alfa-bromo-isovaleriánico se prepara el etiléster bruto del ácido alfa-(adamant-1-iltio)-isovaleriánico y hierve a reflujo durante 5 horas con 20 g de hidróxido sódico en 300 cc

285852



- de etanol. El etanol se destila, el residuo se disuelve en 1000 cc de agua, la solución clarifica con carbono activo, se filtra por el hyflo y luego se acila con ácido clorhídrico concentrado. El ácido alfa-(adamant-1-iltio)-isovaleriánico precipita al principio en forma grasosa, pero seguidamente solidifica. Se filtra, se leviga, se lava con agua y luego se disuelve en benceno, la solución de benceno se seca sobre sulfato sódico, y se concentra y el residuo recristaliza bajo decoloración con carbono activo en 250 cc de benceno y luego en 300 cc de hexano y se seca a 90° durante 2 horas al alto vacío. Punto de fusión 134-135°.
- 5.
- 10.

- En forma análoga se obtienen bajo utilización de 39 g (0,2 moles de etiléster del ácido alfa-bromo-isobutírico, el ácido alfa-(adamant-1-iltio)-isobutírico de punto de fusión 141-142° (en hexano). Asimismo se obtiene en forma análoga bajo utilización de etiléster del ácido alfa-bromo-beta,beta-dimetilbutírico, el ácido alfa-(adamant-1-iltio)-beta,beta-dimetilbutírico de punto de fusión 207-208° (en bencina).
- 15.
- 20.

E J E M P L O 6.

- El etiléster bruto del ácido alfa-(adamant-1-iltio)-alfa-isobutil-acético bruto obtenido en forma análoga al ejemplo 1B) bajo utilización de 40 g (0,17 moles) de etiléster del ácido alfa-bromo-alfa-ciclopentil-acético, se
- 25.

285852



- hierve a reflujo durante 6 horas con 20 g de hidróxido sódico en 400 cc de etanol. El etanol se destila y el residuo se disuelve en 1000 cc de agua. La solución se filtra por el hyflo, se neutraliza con anhídrido carbónico hasta un pH de 8 y se filtra de nuevo bajo adición de carbono activo. Lo filtrado se acila con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 6, la sustancia que se separa se fija en bencenoéter y la solución obtenida se extrae tres veces con 100 cc cada vez de solución de carbonato potásico. La solución de benceno-éter se concentra y el residuo bajo decoloración con carbono recristaliza 2 veces en unos 250 cc de hexano. El ácido alfa-(adamant-1-iltio)-alfa-ciclopentil-acético así obtenido, funde a 136-139°.

15. E J E M P L O 7.

- 34, g (0,2 moles) de 1-tio-adamantano en 500 cc de etanol a 95% , caliente, se adicionan a 38 g (0,1 moles), de acetato de plomo (trihidrato de acetato de plomo-II) en 500 cc del mismo disolvente, con lo que precipita la sal de plomo de color amarillo intenso. Se filtra tras refrigeración a 0° y se lava con etanol. Después del secado del precipitado a 50° al alto vacío, el rendimiento asciende a 52 g en sal de plomo.

25. 34 g (0,063 moles) de esta sal y 38 g (0,156 moles) de etiléster del ácido alfa-bromo-fenilacético se calientan a reflujo durante 60 horas en 750 cc de dioxano absolu-



285852

to, se enfría y se filtra. Lo filtrado se condensa, el residuo con ello originado se fija en hexano, se separa por filtración del barro insoluble, se concentra y se libera al alto vacío del éster de bromo excedente.

5. El residuo de la destilación (22 g) se calienta a reflujo durante 16 horas con 100 cc de etanol y 5 g de hidróxido sódico. Tras evaporación del etanol se disuelve en 500 cc de agua, se filtra por el hyllo y se acila con ácido clorhídrico. Después de la extracción del precipitado grasoso con éter/benceno, evaporación y extracción del residuo con solución de bicarbonato sódico diluido, clarificación con carbono y acilación se obtiene tras la recristalización en ciclohexano y hexano, el ácido alfa-(adamant-1-iltio)-alfa-fenilacético. Punto de fusión 122-124°.
- 10.
- 15.

En forma análoga se obtiene bajo utilización del etiléster del ácido bromoacético, el ácido alfa-(adamant-1-iltio)-acético, punto de fusión 68-70°.

EJEMPLO 8.

20. Desdoblamiento de un ácido racémico: en 250 cc de etanol al 50% se disuelven bajo agitación y calentamiento en primer lugar, 26,8 g del ácido alfa-(adamant-1-iltio)-isovaleriánico obtenido de acuerdo con el ejemplo 5 y a continuación 12,1 g de (+)-alfa-fenil-etilamina (0,5 g en exceso) y luego se deja refrigerar la solución en hielo. La sal separada por cristalización se filtra a la
- 25.



285852

- trompa y recristaliza tres veces en etanol al 50% (200 cc, 150 cc, o bien 100 cc), después de lo cual muestra el giro  $[\alpha]_D^{25} + 35,8$  (c= 2,003 en etanol). Para la puesta en libertad del ácido se disuelve la sal tres veces recristalizada en 50 cc de etanol, la solución se acila con ácido clorhídrico 2-n y luego se trata con 200 cc de agua. El ácido precipitado se separa por succión, se lava y se seca. El ácido (+)-alfa-(adamant-1-iltio)-isovaleriano obtenido muestra tras recristalización en 35 cc de hexano, el giro  $[\alpha]_D^{24} + 39,6^\circ$  (c= 1,995 en etanol) (punto de fusión 110/115-130°).

- Las aguas madres reunidas de las cuatro cristalizaciones anteriores se acilan con ácido clorhídrico concentrado, se diluyen con agua hasta el volumen doble y el ácido precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca. Este ácido y seguidamente 10,4 g (-)-alfa-fenil-etilamina se disuelven bajo calentamiento y agitación en etanol al 50% y la solución se mantiene en un baño helado. La sal separada por cristalización recristaliza dos veces en etanol al 50 % (150 cc o bien 100 cc),  $[\alpha]_D^{24} - 33,3^\circ$  (c= 2,008 en etanol). La sal dos veces recristalizada se disuelve en 50 cc de etanol, la solución se acila con ácido clorhídrico 2-n, y se diluye con 200 cc de agua. El ácido precipitado se separa por succión, se lava y se seca. El ácido (-)-alfa-(adamant-1-iltio)-isobalericiano así obtenido muestra tras recristalización en 35 cc de hexano, el giro  $[\alpha]_D^{24} - 35,6^\circ$ ,



285852

(c= 2, 001 en etanol) punto de fusión 110/120-130°).

En las aguas madres reunidas de las tres cristalizaciones anteriores puede recuperarse ácido racémico (17,1 g, punto de fusión 130/133-135°) mediante acilación con 10 cc de ácido clorhídrico concentrado, dilución con agua hasta el doble del volumen y separado por succión.

5.

= . =



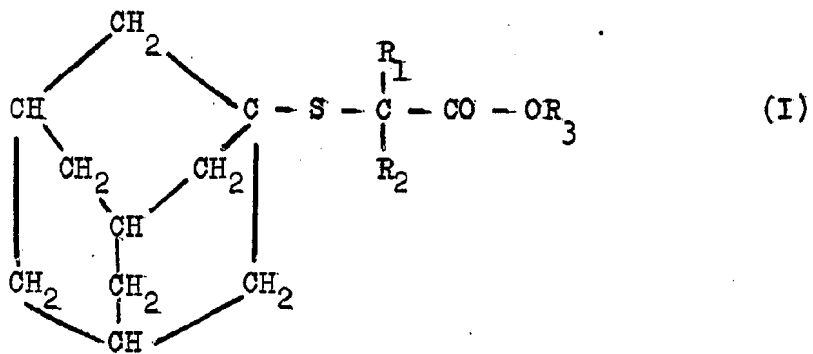
285852

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda suiza núm. 2878/62. del 9 de Marzo de 1.962.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido alfa-mercapto-carboxílico de la fórmula general I



en la que

10.

$R_1$  significa hidrógeno, un radical alifático, cicloalifático, aromático o aralifático,

$R_2$  significa hidrógeno o un radical alquilo infe-

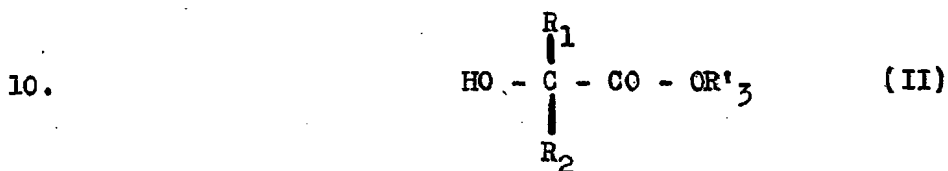


285852

rior, y

$R_3$  significa un radical alquilo inferior, hidrógeno, un cation monovalente o el equivalente normal de un cation polivalente,

5. caracterizado porque un éster capaz de reaccionar de un compuesto hidroxilo de la fórmula general II



en la que

15.  $R_3'$  significa un radical alquilo inferior, y

$R_1$  y  $R_2$  tienen la significación anteriormente indicada,

20. se hace reaccionar con una sal de 1-adamantantio1 capaz de reaccionar, y en caso deseado se hidroliza el alquiléster del ácido alfa-(adamant-1-iltio)-carboxílico originado para llegar al ácido libre o una sal, y en caso deseado el ácido libre o bien la sal se transforma en otra sal con una base inorgánica u orgánica, o en caso deseado se

25. desdobra el ácido racémico en sus antípodas.

285852



2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido alfa-mercapto-carboxílico".

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 8 de Marzo de 1.963.

J.R. GEIGY, A.G.

P.a.

JAMIE ISEFN MIRALLS  
P.R.