

331981



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 6 de Octubre de 1.966, con el número 331.981

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de COLGATE-PAIMOLIVE COMPANY, entidad norteamerica, establecida en 300 Park Avenue, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ETERES CICLICOS DE FERROCENO"

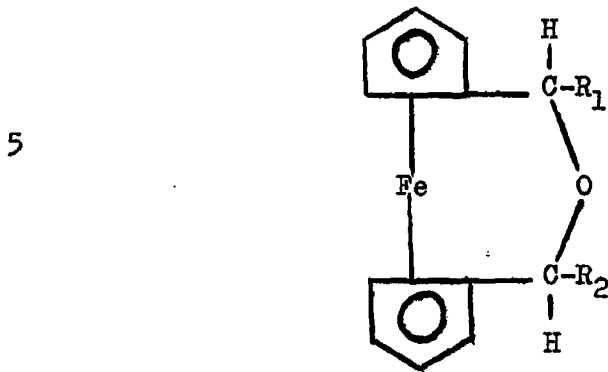
=====

Esta solicitud se refiere a derivados de ferroceno. Más particularmente, se refiere a un nuevo procedimiento de preparar éteres cíclicos de ferroceno. Ferroceno es el nombre comúnmente aceptado para el dicitlopentadienilhierro o el biciclo-pentadienilhierro.

5

Los éteres cíclicos de ferroceno pueden repre

representarse por medio de la fórmula siguiente:



10

en la que R_1 y R_2 están seleccionados entre hidrógeno, un alcoholo inferior tal como metilo, etilo, isopropilo, butilo, pentilo y hexilo, un arilo tal como fenilo, o un fenilo sustituido en el núcleo, tal como un fenilo sustituido por halógeno, un aralcoholo tal como bencilo, fenetilo, fenilisopropilo y difenilmetilo, un cicloalcoholo, particularmente un cicloalcoholo con desde 3 a 7 átomos de carbono, tal como el ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y un cicloalcoholo-alcoholo inferior tal como el ciclohexilmetilo o el ciclopentiletilo.

15

20

El nuevo procedimiento de la presente invención comprende tratar un diol de ferroceno con un ácido alifático inferior líquido y agua. El procedimiento transcurre rápidamente incluso a temperatura ambiente, y los éteres obtenidos son de alta pureza y usualmente no requieren purificación adicional. Además, los éteres se producen con rendimientos más altos que los que eran posibles anteriormente.

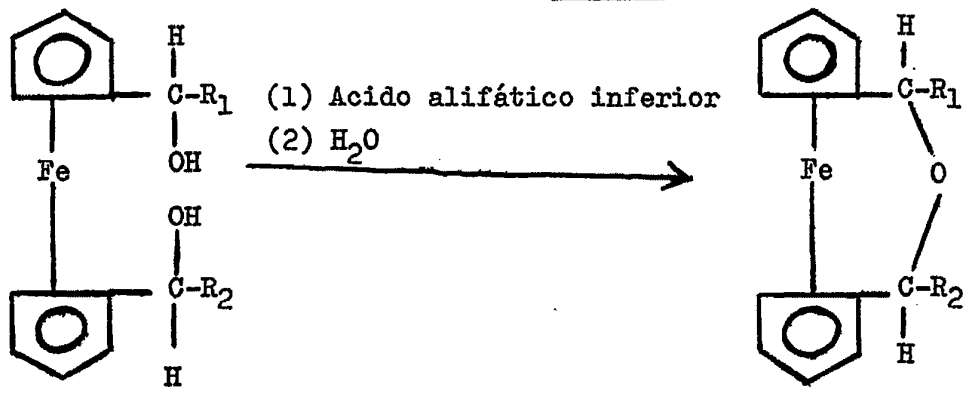
25

El procedimiento de la presente invención puede representarse como sigue

30



5



10

donde R₁ y R₂ tienen los significados anteriormente asignados.

15

En la práctica preferida de la invención, se añade en porciones un exceso de ácido acético glacial para disolver el diol empleado como material de partida. Después se agita la disolución resultante a temperatura ambiente y el agua se añade en pequeñas porciones. Después se enfría la mezcla, y el éter cíclico se recupera por filtración o por otro medio convencional.

20

Además del ácido acético, pueden emplearse otros ácidos alifáticos inferiores líquidos tales como los ácidos fórmico y propiónico. Pueden emplearse disoluciones acuosas de los ácidos, pero la concentración del ácido ha de ser de aproximadamente 70% a 100% en volumen. La cantidad de ácido requerida es una cantidad tal que disuelva completamente al diol empleado como material de

25

partida. No obstante, se prefiere generalmente un ligero exceso de ácido para asegurar la completa disolución del diol.

30

La cantidad de agua que ha de emplearse para la ciclización varía preferiblemente entre aproximadamente 2% en volumen con respecto al ácido, hasta una cantidad



que haga precipitar el éter cíclico que se forma. El agua puede estar presente en el ácido antes de que el diol se disuelva en él, como por ejemplo cuando se emplea ácido acético del 70%, o puede añadirse al ácido en el que ya está disuelto el diol, como por ejemplo cuando se emplea ácido acético glacial para disolver el diol.

Si se prefiere que el agua esté presente en el ácido antes de añadir el diol de ferroceno, ha de tenerse cuidado de que no haya demasiada agua presente, pues de lo contrario el diol no se disolverá completamente. De modo similar, se prefiere añadir el agua en pequeñas porciones al ácido no diluído en el que se ha disuelto el diol, para impedir que el ácido se diluya demasiado rápidamente y que el diol que no ha reaccionado precipite prematuramente.

Como los éteres cíclicos no son solubles en una mezcla ácida diluída, la adición de agua en exceso hace precipitar al éter y facilita su separación.

El método preferido, que comprende disolver el diol en el ácido y después añadir agua en pequeñas porciones hasta que precipita el éter cíclico, hace mínimo el riesgo de hacer precipitar el diol que no ha reaccionado, y, además, facilita la separación del éter de la mezcla de reacción.

La reacción transcurre más bien rápidamente incluso a temperatura ambiente, y algunas de las reacciones se completan sustancialmente en un tiempo tan pequeño como de 5 a 15 minutos. No obstante, otras pueden tardar mucho más. Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperaturas elevadas que varían entre aproximadamente 0°C y



90°C, y, si se desea, bajo una atmósfera de nitrógeno.

Representativos de los éteres cíclicos que pueden prepararse por el procedimiento de la presente invención son los siguientes:

- 5 1,1'-dimetil-alfa, alfa'-epoxiferroceno,
 1,1'-dietil-alfa, alfa'-epoxiferroceno,
 1,1'-dibencil-alfa, alfa'-epoxiferroceno,
 1,1'-diexil-alfa, alfa'-epoxiferroceno,
 1-etil-1'-propil-alfa, alfa'-epoxiferroceno, y
10 1-bencil-1'-etil-alfa, alfa'-epoxiferroceno.

Los dioles destinados a ser empleados como materiales de partida en la preparación de los éteres cíclicos, pueden prepararse tratando los compuestos de diacilo correspondientes con un agente químico reductor tal como
15 el hidruro de litio y aluminio o el borohidruro de sodio, o con hidrógeno bajo presión superior a la atmosférica a temperaturas inferiores a 75°C en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de platino o de paladio. (Patente U.S. Nº. 2.810.737).

20 Los dioles pueden prepararse también tratando el derivado de diacetilo con hidróxido de sodio en presencia de cloro para formar el ácido dicarboxílico, y reduciendo después el ácido dicarboxílico en la forma de ácido libre, o en la forma de un éster de alcohol inferior,
25 con un agente químico reductor tal como el hidruro de litio y aluminio.

Ejemplos de los dioles que pueden prepararse por medio de los anteriores procedimientos son los siguientes:

- 30 1,1'-dihidroximetilferroceno,



- 1,1'-di-alfa-hidroxiethylferroceno,
1,1'-di-alfa-hidroxiethylferroceno,
1,1'-di-alfa-hidroxiethylferroceno,
1,1'-di-alfa-hidroxiethylferroceno,
5 1,1'-di-alfa-hidroxiethylferroceno,
1-(alfa-hidroxiethyl)-1'-(alfa'-hidroxipropil)
ferroceno, y
1-(alfa-hidroxiethyl)-1'-(alfa'-hidroxibencil)
ferroceno.

10 Lo que sigue es una breve descripción de la
preparación de los derivados de diacilo que se emplean pa
ra preparar los dioles anteriormente descritos.

15 Los derivados de diacilo simétricos, aquellos
en los que R_1 y R_2 son iguales y que se emplean para pre-
parar los dioles simétricos, pueden prepararse tratando fe
rroceno con un cloruro de ácido, o con un anhídrido de
ácido y cloruro de aluminio de la forma descrita por
Woodward, Rosenblum y Whiting en J. Am. Chem. Soc., 74,
3458 (1952).

20 Los derivados de diacilo asimétricos en los
que R_1 y R_2 son diferentes, pueden prepararse produciendo
en primer lugar los derivados de monoacilo tratando el fe
rroceno con un agente de acilación alifático, tal como un
anhídrido de ácido carboxílico, a una temperatura de entre
25 20° y 120°C, en presencia de un catalizador de Friedel
Crafts adecuado tal como el F_3B -eterato, fluoruro de hidró
geno, un cloruro de metal tal como cloruro de aluminio, o
un ácido polifosfórico. (Patente U.S. No. 2.988.562).

30 El derivado de monoacilo así obtenido se trata
después con un agente de acilación, tal como un cloruro de



ácido que contiene un grupo acilo diferente, en presencia de un agente de condensación de Friedel Crafts, tal como el descrito anteriormente. El compuesto de diacilo resultante puede convertirse en el diol no simétrico correspondiente de la manera explicada para los dioles simétricos.

El diol asimétrico puede tratarse después con un ácido alcohol carboxílico y agua, como se explicó anteriormente, para formar el éter cíclico.

El ferroceno, que se emplea para preparar los derivados de acilo, es obtenible comercialmente a partir de numerosas fuentes. Sin embargo, si se desea, puede prepararse en el laboratorio por medio de una variedad de métodos. Uno de estos métodos comprende la reacción entre ciclopentadieno y hierro pentacarbonilo de la manera descrita en la Patente U.S. 2.791.597. Otro de estos métodos comprende la reacción de Grignard entre un halogenuro de ciclopentadienil magnesio y un halogenuro anhídrico de hierro disuelto en éter, como se describe en la Patente U.S. Nº. 2.680.756. Otro método aún comprende tratar un halogenuro anhídrico de hierro con ciclopentadienil sodio, de la forma descrita en la Patente U.S. Nº. 3.092.647.

Los ésteres cíclicos de ferroceno son agentes hematínicos prometedores útiles en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en los animales, tales como los cochinitillos, y en los seres humanos.

Cuando se emplean como agentes hematínicos, los ésteres cíclicos de ferroceno pueden combinarse con diluyentes farmacéuticos y transformarse en formas de dosificación adecuadas para su administración oral o parenteral tales como tabletas, cápsulas, jarabes, elixires,



disoluciones, o similares.

Pueden emplearse vehículos farmacéuticos que son o bien líquidos o sólidos. El vehículo líquido preferido es el agua. No obstante pueden emplearse también disolventes orgánicos adecuados, tales como el glicol de propileno. Si se desea pueden incluirse sustancias aromatizantes.

Para formar polvos pueden utilizarse vehículos farmacéuticos sólidos, tales como el almidón, el azúcar y el talco. Estos polvos pueden emplearse como tales, o pueden transformarse en tabletas o pueden emplearse para llenar cápsulas de gelatina. En la formación de las tabletas pueden emplearse lubricantes adecuados tales como el estearato de magnesio, aglomerantes tales como la gelatina, y agentes desintegrantes tales como el carbono de sodio en combinación con ácido cítrico.

Las formas de dosificación unitarias, tales como las tabletas y las cápsulas, pueden contener cualquier cantidad adecuada predeterminada de uno o más de los ingredientes activos, en forma de una sal no tóxica de adición de ácido, y pueden administrarse una o más al mismo tiempo a intervalos regulares. No obstante, estas formas unitarias de dosificación han de contener, de modo aconsejable, de aproximadamente 5 a 500 mg. de los ingredientes activos.

Una tableta típica puede tener la siguiente composición:

Eter cíclico de ferroceno	250 mg.
Polivinilpirrolidona (de pureza farmacéutica)	15 mg.



Almidón de cereales 50 mg.
Estearato de magnesio 3 mg.

Las tabletas se forman en un troquel cóncavo de 9,5 mm. de profundidad, y las tabletas pueden recubrirse, si se desea.

Una típica cápsula blanda de gelatina, de tamaño 0, puede tener la composición siguiente:

Eter cíclico de ferroceno 250 mg.
Polietileno glicol 400 0,5cc (cantidad suficiente para administración)

Una disolución en aceite típica puede contener los siguientes ingredientes por cada cucharada de té o café:

Eter cíclico de ferroceno 250 mg.
Agentes de conservación y aromas cantidad suficiente
Aceite de cacahuet 5 ml. (c.s. para ad.)

Una suspensión acuosa típica destinada a administración oral puede contener los siguientes ingredientes en cada cucharadita de té o café:

Eter cíclico de ferroceno 250 mg.
Sorbita 1,250 cc.
Carboximetilcelulosa de sodio 50 mg.

Celulosa(microcristalina) 500 mg.
Agentes de conservación y aromas cantidad suficiente
Agua 5 cc. (c.s. para ad.)

Desde luego, la cantidad exacta que ha de administrarse de la composición depende de muchos factores,



incluyendo el contenido de hierro elemental del compuesto y la naturaleza e importancia de la deficiencia de hierro del paciente. Sin embargo, en líneas generales, la cantidad administrada en un mismo día equivaldrá a desde aproximadamente 5 mg. hasta aproximadamente 500 mg. de hierro elemental.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos intermedios y de los éteres cíclicos:

10

Ejemplo 1

1,1'-diacetilferroceno

A una mezcla de 159 g. (1,2 moles) de cloruro de aluminio en 600 ml. de cloruro de metileno, se añaden en porciones 96 ml. (1,35 moles) de cloruro de acetilo, durante un período de 15 minutos. A la mezcla resultante se añade en porciones, con agitación, una disolución de 90 g. (0,486 moles) de ferroceno en 500 ml. de cloruro de metileno, a lo largo de un período de 25 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas y se vierte sobre 3 litros de hielo machacado.

20

La mezcla de reacción se filtra, y la capa acuosa se somete a extracción con tres porciones de 500 ml. de cloroformo. La capa orgánica combinada se lava tres veces con agua (800 ml.), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se destila bajo presión reducida, para producir un residuo de color rojo oscuro. Después de una recristalización a partir de alcohol isopropílico se obtienen 87,9 g. (67%) de 1,1'-diacetilferroceno, de p. de f. 126-127°C.

25

30



Anál. Calculado para $C_{14}H_{14}FeO_2$: Fe, 20,67
Encontrado: Fe, 20,35.

Ejemplo 2

5 1,1'-di-alfa-hidroxiethylferroceno

Una mezcla de diacetilferroceno (27,0 g., 0,1 moles) y borohidruro de sodio (7,6 g., 0,2 moles) en 200 ml de 2-propanol se somete a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. El disolvente se separa bajo va-
cío y el residuo se trata con 400 ml. de agua. El produc-
to crudo se toma en éter, se seca sobre sulfato de sodio
anhidro y se evapora. El aceite de color ámbar que queda
se disuelve en n-hexano caliente, y la disolución se fil-
tra y se enfría con rascado. El diol precipita en forma
de agujas de color amarillo naranja, de p. de f. 68-70°C.
15 Producción, 23,6 g. (86,1%).

Anál. Calculado para $C_{14}H_{18}O_2Fe$: Fe, 20,37
Encontrado: Fe, 20,09

20 Ejemplo 3

1,1'-diethyl-alfa,alfa'-epoxiferroceno

A quince gramos (0,55 moles) de 1,1'-di-alfa-
hidroxiethylferroceno se añaden en porciones 100 ml. de
ácido acético glacial, y la disolución se agita a tempera-
tura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minu-
tos.
25

A la disolución se añaden gota a gota, bajo
atmósfera de nitrógeno 200 ml. de agua, durante un período
de 25 minutos, y la mezcla se enfría. El producto sólido
de color amarillo vivo se filtra, se lava con agua, y se
30



seca, para dar 13,1 g. (93,5%) de 1,1'-dietil-alfa,alfa'-epoxiferroceno, de p. de f. 101-102°C.

Anál. Calculado para $C_{14}H_{16}FeO$: C, 65,52; H, 6,25;

Fe, 21,81

5 Encontrado: C, 65,19; H, 6,26; Fe, 21,54

Ejemplo 4

1,1'-dibenzoilferroceno

10 A una mezcla de 361 g. (2,7 moles) de cloruro de aluminio en 1200 ml. de diclorometano se añaden 432 g. (3,1 moles) de cloruro de benzóilo, a lo largo de un período de 40 minutos, después de lo cual se añade, a lo largo de un período de 80 minutos, una disolución que contiene 205 g. (1,1 moles) de ferroceno disuelto en 1200 ml. de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas y se vierte sobre 8 litros de hielo machacado. La capa acuosa se separa y se lava dos veces con porciones de 300 ml. de diclorometano. La disolución orgánica combinada se lava dos veces con porciones de 1 litro de disolución de hidróxido de sodio al 10%, y una vez con 1 litro de agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra en vacío para producir un jarabe de color rojo, que se cristaliza a partir de etanol para producir 1,1'-dibenzoilferroceno, en forma de un sólido cristalino de color rojo oscuro, de p. de f. 100-103°C.

25

Anál. Calculado para $C_{24}H_{18}FeO_2$: Fe, 14,17

Encontrado: Fe, 13,97.

Ejemplo 5

30

1,1'-di-alfa-hidroxibencilferroceno



5 A una mezcla de 7,6 g (0,2 moles) de borohidru-
dro de sodio en 500 ml. de isopropanol se añadieron en
porciones 30 g. (0,077 moles) de 1,1'-dibenzoilferroceno,
con enfriamiento y agitación. La mezcla de reacción se
agita a temperatura ambiente durante dos horas y después
se deja permanecer a reflujo durante cinco horas.

10 La mezcla de reacción se enfría y se destila
bajo presión reducida para separar el disolvente, y el re-
siduo se disuelve en 750 ml. de agua. El producto sólido
se filtra y se recristaliza a partir de isopropanol diluí-
do para dar 1,1'-di-alfa-hidroxibencilferroceno, de p. de
f. 132°C, en forma de placas de color pardo claro.

Anal. Calculado para $C_{24}H_{22}FeO_2$: Fe, 14,02

Encontrado: Fe, 13,95

15

Ejemplo 6

1,1'-dibencil-alfa,alfa'-epoxiferroceno

20 Tres gramos (0,00755 moles) de 1,1'-di-alfa-
hidroxibencilferroceno se disuelven en 175 ml. de ácido
acético glacial, y la disolución se agita a temperatura
ambiente durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

25 A la mezcla de reacción se añaden en porciones
150 ml. de agua, agitando mientras tanto, y el producto
sólido amarillo resultante se filtra y se seca para dar
2,65 g. (92,5%) de 1,1'-dibencil-alfa,alfa'-epoxiferroce-
no, de p. de f. 172-185°C.

Anal. Calculado para $C_{24}H_{20}FeO$: Fe, 14,69

Encontrado: Fe, 14,82

Ejemplo 7

30

1,1'-dihexanoilferroceno



A una mezcla de 164 g. (1,24 moles) de cloruro de aluminio en 550 ml. de diclorometano, se añaden 187 g. (1,39 moles) de cloruro de hexanoilo, en 15 minutos, y después se añade en 40 minutos una disolución filtrada de 93 g. (0,5 moles) de ferroceno en 600 ml. de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas y se vierte sobre 3 litros de hielo machacado. La capa acuosa se separa y se somete a extracción una vez con 300 ml. de diclorometano. La disolución orgánica combinada se lava una vez con 1 litro de agua, una vez con 1 litro de hidróxido de sodio al 10%, y una vez con 500 ml. de salmuera o disolución saturada de cloruro sódico, después de lo cual se seca y se concentra. El residuo aceitoso de color rojo oscuro se cristaliza a partir de n-hexano, para producir 1,1'-dihexanoilferroceno en forma de agujas de color rojo de herrumbre, de p. de f. 43-45°C.

Anál. Calculado para $C_{22}H_{30}FeO_2$: C, 69,13; H, 7,90;
Fe, 14,61

Encontrado: C, 69,16; H, 7,95; Fe, 14,57.

20

Ejemplo 8

1,1'-di-alfa-hidroxihexilferroceno

A una mezcla de 8 g. (0,21 moles) de borohidruro de sodio en 500 ml. de isopropanol se añaden 38,2 g. (0,1 moles) de 1,1'-dihexanoilferroceno de una sola vez, después de lo cual la mezcla se somete a reflujo suavemente durante 6 horas. Después se enfría y se disuelve en una mezcla de 600 ml. de agua y 500 ml de éter. La capa acuosa se separa y se somete a extracción una vez con 100 ml. de éter. La disolución orgánica combinada se lava con 300

30



ml. de salmuera, se seca y se concentra en vacío, para producir un aceite amarillo que se cristaliza a partir de isopropanol acuoso, para dar un sólido amarillo con ligera textura, de p. de f. 45-49°C. Una muestra de 5,0 g. se
5 recristaliza de nuevo a partir de isopropanol acuoso para producir 1,1'-di-alfa-hidroxihexilferroceno, de p. de f. 58,5-60°C.

Anál. Calculado para $C_{22}H_{34}FeO_2$: C, 68,46; H, 8,87;
Fe, 14,45

10 Encontrado: C, 68,39; H, 9,07; Fe, 14,45

Ejemplo 9

1,1'-dihexil-alfa,alfa'-epoxiferroceno

A 100 ml. de ácido acético glacial se añaden
15 10,0 g. (0,026 moles) de 1,1'-di-alfa-hidroxihexilferroceno, en 5 minutos. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 5,5 horas. A la mezcla se añaden 100 ml. de agua durante 0,5 horas, y se añaden otros 200 ml. de agua en una sola porción. La mezcla se somete a extracción dos
20 veces con porciones de 100 ml. de benceno. Los extractos combinados se lavan dos veces con porciones de 150 ml. de disolución saturada de bicarbonato de sodio, y una vez con 150 ml. de salmuera, después de lo cual se secan y se con-
centran para producir un aceite oscuro. Este se cromato-
25 grafía a través de óxido de aluminio (75 g., 2 x 0,35 cm.) empleando 100 ml. de n-hexano como eluyente, para producir 1,1'-dihexil-alfa,alfa'-epoxiferroceno en forma de un aceite transparente de color dorado oscuro.



Anál. Calculado para $C_{22}H_{32}FeO$: C, 71,74; H, 8,76;
Fe, 15,16

Encontrado: C, 71,87; H, 8,90; Fe, 14,90

Ejemplo 10

5

1-acetil-1'-propionilferroceno

A una dispersión de 20,3 g. (0,15 moles) de cloruro de aluminio en 200 ml. de diclorometano se añade gota a gota una disolución de 13,9 g. (0,06 moles) de 10 1-acetilferroceno en 125 ml. de diclorometano. La mezcla se calienta a reflujo, y se añaden en 25 minutos 6,1 g. (0,07 moles) de cloruro de propionilo en 100 ml. de diclorometano, y después se somete a reflujo durante otros 35 minutos más. La mezcla se vierte en 1 litro de agua de 15 hielo, y se somete a extracción con cloroformo. El extracto se lava con disolución de hidróxido de sodio al 10%, con salmuera, y se concentra para producir un aceite oscuro, que se cromatografía a través de alúmina activada, empleando éter como eluyente, para producir un semisólido 20 que se cristaliza. Se recristaliza a partir de éter y se enfría en un baño de hielo seco/acetona, para producir un sólido de color naranja, 1-acetil-1'-propionilferroceno, de p. de f. 58,5-59°C.

Anál. Calculado para $C_{15}H_{16}FeO_2$: C, 63,41; H, 5,68

25

Encontrado: C, 63,42; H, 5,53

Ejemplo 11

1-(alfa-hidroxietil)-1'-(alfa'-hidroxipropil)ferroceno

30

Una mezcla de 13,8 g. (0,049 moles) de 1-acetil-1'-propionilferroceno y 4,0 g. (0,16 moles) de borohi



druro de sodio en 225 ml. de isopropanol, se somete a re-
flujo durante 4,5 horas. La mezcla se concentra y se aña-
den 50 ml. de salmuera y 150 ml. de éter. La mezcla se agi-
ta después durante 10 minutos. La disolución de éter se
5 separa, se lava con salmuera, se seca y se concentra. El
residuo se recoge en 150 ml de benceno, se trata con car-
bón vegetal activado, y se concentra para producir un acei-
te amarillo que se seca a 70°C/4,0 mm., para producir
1-(alfa-hidroxietil)-1'-(alfa'-hidroxipropil)ferroceno,
10 de p. de ebul. 140°C/0,05 mm.

Anál. Calculado para $C_{15}H_{20}FeO_2$: C, 62,51; H, 7,00;
Fe, 19,39

Encontrado: C, 62,69; H, 7,25; Fe, 19,35

15 Ejemplo 12

1-etil-1'-propil-alfa,alfa'-epoxiferroceno

Tres gramos (0,0104 moles) de 1-(alfa-hidroxi-
etil)-1'-(alfa'-hidroxipropil)ferroceno se disuelven en 100
ml. de ácido acético glacial, y la disolución se deja re-
20 posar a temperatura ambiente, con agitación durante 40 mi-
nutos.

A la mezcla de reacción se añaden gota a gota
250 ml. de agua, y la mezcla de reacción se agita a tempe-
ratura ambiente durante 1 hora. El producto semisólido se
25 separa por decantación y se recristaliza dos veces disol-
viendo el producto en 50 ml. de metanol, y añadiendo el
filtrado(metanol) a 200 ml. de agua. Después de secarlo,
se obtiene 1-etil-1'-propil-alfa,alfa'-epoxiferroceno, de
p. de f. 66-70°C, en forma de placas amarillas.



Anál. Calculado para $C_{15}H_{18}FeO$: C, 66,69; H, 6,71

Encontrado: C, 66,68; H, 6,53

Ejemplo 13

5

1-acetil-1'-benzoilferroceno

A una dispersión de 21,6 g. (0,162 moles) de cloruro de aluminio en 200 ml de diclorometano se añaden 9,8 g. (0,07 moles) de cloruro de benzoilo disueltos en 30 ml. de diclorometano en 15 minutos. Después se añade en 10 20 minutos una disolución de 14,8 g. (0,065 moles) de 1-acetilferroceno en 150 ml. de diclorometano, después de lo cual la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se vierte en 1 litro de agua de hielo. Se separa la capa orgánica, y la capa acuosa se somete a 15 extracción dos veces con cloroformo. Las disoluciones orgánicas se combinan y se lavan dos veces con porciones de 200 ml. de hidróxido de sodio al 10%, y una vez con salmuera, se secan y se concentran para producir un aceite de color rojo. Este se cromatografía a través de alúmina activada. Se hace pasar n-hexano (2,5 litros) a través de 20 la columna, para producir un sólido amarillo, que se recristaliza a partir de n-hexano para producir 2,3 g. de 1-acetilferroceno. Después se hace pasar a través de la columna una disolución al 50% de n-hexano y éter (800 ml.), 25 para producir un aceite de color rojo que se cristaliza a partir de 100 ml. de éter, se enfría en un baño de hielo con sal, para dar 1-acetil-1'-benzoilferroceno en forma de un polvo de color rojo vivo, de p. de f. 69-70°C.

Anál. Calculado para $C_{19}H_{16}FeO$: C, 68,71; H, 4,85

30

Encontrado: C, 68,85; H, 5,01

Ejemplo 14



1-(alfa-hidroxi-etil)-1'-(alfa'-hidroxibencil)ferroceno

Una mezcla de 4,4 g. (0,013 moles) de 1-acetil-1'-benzoilferroceno y 1,06 g. (0,028 moles) de borohidru-
ro de sodio en 65 ml. de isopropanol, se somete a reflujo
suavemente durante 4,5 horas, y después se concentra en
vacío para producir un residuo amarillo, que se agita en
una mezcla de 100 ml. de éter y 50 ml. de salmuera, duran-
te 0,5 horas. Se separa la capa acuosa y se somete a ex-
tracción dos veces con éter. Las disoluciones orgánicas
se combinan, se lavan con salmuera, se secan y se concen-
tran para producir un sólido, que se recristaliza a par-
tir de etanol para producir 1-(alfa-hidroxi-etil)-1'-(alfa'-
hidroxibencil)ferroceno, en forma de un polvo cristalino
amarillo, de p. de f. 122-123,5°C.

Anál. Calculado para $C_{19}H_{20}FeO_2$: C, 67,87; H, 6,00
Encontrado: C, 67,89; H, 6,20.

Ejemplo 15

1-etil-1'-bencil-alfa,alfa'-epoxiferroceno

Se disuelve 1-(alfa-hidroxi-etil)-1'-(alfa'-hidroxibencil)ferroceno (1,5 g., 0,00445 moles) en 75 ml. de ácido acético glacial, y la disolución se deja reposar a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos.
A la disolución se añaden, en porciones, 300 ml. de agua, y la mezcla se agita a 02-10°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtra, y el residuo se lava con agua. Después de secarlo, se obtienen 1,3 g. (92%) de 1-etil-1'-bencil-alfa,alfa'-epoxiferroceno, en forma de placas amarillas, de p. de f. 103-106°C.



Anál. Calculado para $C_{19}H_{18}FeO$: C, 71,71; H, 5,71

Encontrado: C, 71,73; H, 5,99

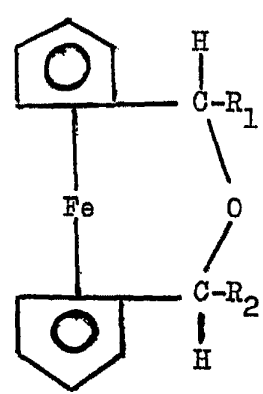
5 Para los expertos en la técnica será evidente que los éteres cíclicos de ferroceno pueden existir en diferentes formas estereoquímicas.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 7 de Octubre de 1.965, bajo el número 493.872, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

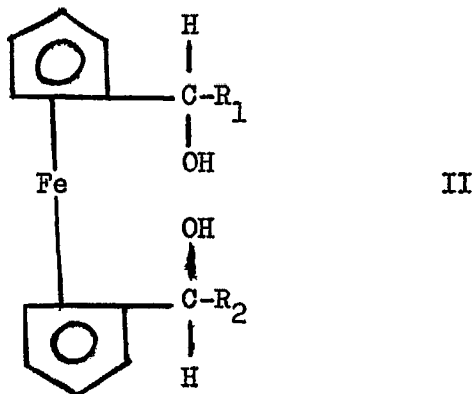
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15 1.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula



I

en la que R_1 y R_2 están seleccionados de entre hidrógeno, alcohol, arilo, aralcohol, cicloalcohol o cicloalcohol -alcohol inferior, que comprende tratar un compuesto de la fórmula



5 con un ácido alifático inferior líquido concentrado, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y agua, para formar un compuesto de la fórmula I.

10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se añade agua en exceso suficiente para precipitar el éter que se forma.

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el ácido es ácido acético glacial.

4.- Un procedimiento para la producción de éteres cíclicos de ferroceno.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.



Esta Memoria consta de veintidós hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 OCT. 1966

P. A.

Alberto de Ezaburu
For Forés