



331982

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 331.982

e n

E S P A Ñ A

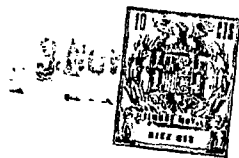
por VEINTE años

a nombre de COLGATE-PAIMOLIVE COMPANY, entidad norteameri
cana, establecida en 300 Park Avenue, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUESTO DE
FERROCENO"

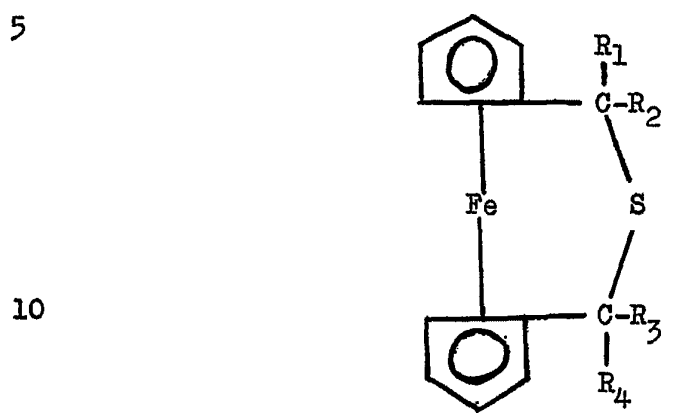
=====

Esta solicitud se refiere a nuevos compuestos
de ferroceno. Más particularmente, se refiere a nuevos
tioéteres ciclicos de ferroceno, procedimientos para pre-
pararlos, composiciones farmacéuticas que contienen a los
5 tioéteres, y usos terapéuticos para tales composiciones.
Ferroceno es el nombre aceptado comúnmente para el diciclo



pentadienilhierro o el biciclopentadienilhierro.

Los compuestos de la presente invención pueden representarse como sigue:



15 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 están seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, alcohol inferior tal como metilo, etilo, isopropilo, butilo y hexilo, un arilo tal como fe-
nilo, un fenilo sustituido en el núcleo, como por ejemplo fenilo sustituido por halógeno, un aralcohol tal como
20 bencilo, fenetilo, fenilisopropilo, difenilmetilo, un cicloalcohol, y particularmente un cicloalcohol que tiene desde 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclo-
pentilo, ciclohexilo, y un cicloalcohol-alcohol infe-
rior, tal como ciclohexilmetilo y ciclopentiletilo.

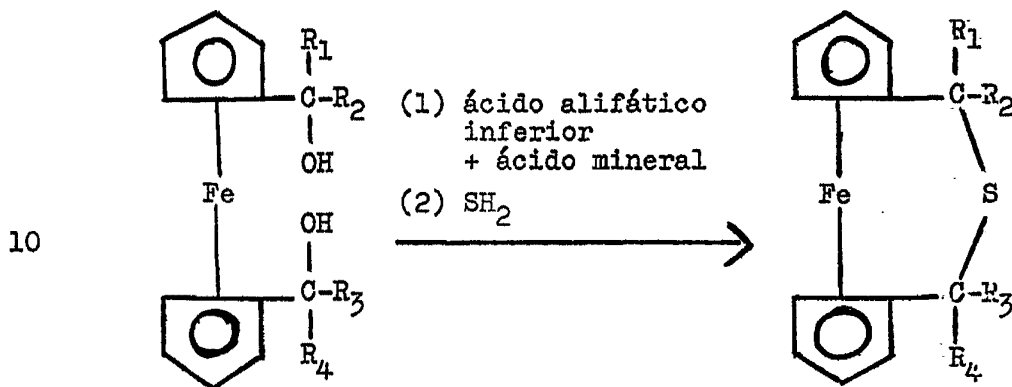
25 Los nuevos compuestos pueden prepararse tratando un diol de ferroceno con un ácido alifático inferior líquido concentrado, que contiene un catalizador ácido, en presencia de sulfuro de hidrógeno. El procedimiento transcurre rápidamente incluso a temperatura ambiente, y produce tioéteres cíclicos casi de un modo cuantitativo.
30 Los tioéteres así obtenidos son de elevada pureza, y usual



mente no requieren recristalización o purificación adicional.

El procedimiento de la presente invención puede representarse como sigue:

5



15

en el que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados anteriormente asignados.

20

En la práctica preferida de la presente invención, el ácido alifático inferior es ácido acético glacial al que se ha añadido una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. Se hace pasar sulfuro de hidrógeno continuamente a través de la mezcla ácida, y se añade el diol en porciones con agitación. Después, la mezcla se agita y se somete a reflujo, mientras se hace pasar continuamente sulfuro de hidrógeno a través de la misma, hasta que la

25

reacción es sustancialmente completa o total. Además del ácido acético glacial pueden emplearse otros ácidos alifáticos inferiores, tales como los ácidos fórmico y propiónico. Pueden emplearse disoluciones acuosas de los ácidos, pero la concentración del

30



La cantidad de ácido requerida es la cantidad que disuelva de modo completo al diol empleado como material de partida. No obstante, generalmente se utiliza un ligero exceso para asegurar la disolución completa.

5 El catalizador ácido es preferiblemente ácido sulfúrico; no obstante, pueden emplearse otros ácidos en cantidades catalíticas, tales como el ácido clorhídrico, F_3B , ácido fluorhídrico, ácido polifosfórico, ácido p-tolueno sulfónico y ácido nítrico.

10 La reacción transcurre hasta su finalización más bien rápidamente incluso a temperatura ambiente, y algunas de las reacciones están sustancialmente finalizadas en 5 a 15 minutos. No obstante, algunas de las demás pueden tardar hasta 24 horas y más en finalizar de modo sustancial, y en tales casos puede preferirse el empleo de
15 temperaturas de reflujo.

La cantidad de sulfuro de hidrógeno que se hace pasar a través de la mezcla de reacción es usualmente una cantidad suficiente para saturar la mezcla. Preferiblemente, se emplea un exceso de sulfuro de hidrógeno para
20 mantener la saturación.

Ejemplos de los tioéteres cíclicos de ferroceno que pueden prepararse de esta manera son los siguientes:

25 1,1'-(dimetilenotia)ferroceno
1,1'-(dietil-alfa,alfa'-tia)ferroceno
1,1'-(dipropil-alfa,alfa'-tia)ferroceno
1,1'-(dibencil-alfa,alfa'-tia)ferroceno
1,1'-(dihexil-alfa,alfa'-tia)ferroceno
30 (1-etil-1'-propil-alfa,alfa'-tia)ferroceno,



(1-etil-1'-bencil-alfa,alfa'-tia)ferroceno
 1,1'-[(alfa,alfa'-dimetil-alfa,alfa'-difenil)
 dimetilenotia] ferroceno,
 1-etil-1'-(alfa-fenilpropil)-alfa,alfa'-tia-
 ferroceno,
 1,1'-[(alfa,alfa'-tetrametil)dimetilenotia]
 ferroceno, y
 1-(alfa-ciclohexiletíl)-1'-(alfa'-fenilpropil)
 -alfa,alfa'-tiaferroceno.

5

10

Los dioles destinados a ser empleados como ma-
 teriales de partida pueden prepararse tratando los compues-
 tos de diacilo correspondientes con un agente químico tal
 como el hidruro de litio y aluminio, el borohiduro de so-
 dio, un alcohol o aril litio, tal como el fenil litio, o
 halogenuros de alcohol magnesio, o con hidrógeno bajo pre-
 sión 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
 norteamericana Nº 2.810.737).

15

20

El diol en el que R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidróge-
 no puede prepararse tratando el derivado de diacilo con
 hidróxido de sodio, en presencia de cloro, para formar el
 ácido dicarboxílico, y después reducir el ácido dicarboxí-
 lico, bien en la forma de ácido libre o en la forma de un
 éster de alcohol inferior, con un agente químico reduc-
 tor tal como el hidruro de litio y aluminio.

25

Ejemplos de los dioles que pueden prepararse
 de la forma anterior son los siguientes:

1,1'-dihidroximetilferroceno,
 1,1'-di-alfa-hidroxietylferroceno,

30



- 5 1,1'-di-alfa-hidroxibutilferroceno,
1,1'-di-alfa-hidroxipentilferroceno,
1,1'-di-alfa-hidroxibencilferroceno,
1,1'-di-alfa-hidroxihexilferroceno,
1,1'-di(alfa-hidroxi-alfa-metilbencil)ferroceno,
1-(alfa-hidroxietil)-1'-(alfa'-hidroxipropil)ferroceno,
1-(alfa-hidroxietil)-1'-(alfa'-hidroxibencil)ferroceno,
10 1-(alfa-hidroxietil)-1'-(alfa'-hidroxi-alfa'-fenilpropil)ferroceno,
1-(alfa-hidroxi-alfa-ciclohexiletal)-1'-(alfa'-hidroxi-alfa'-fenilpropil)ferroceno, y
15 Bis(1-hidroxilisopropil)ferroceno.

Los derivados de diacilo simétricos, aquellos en que R_1 y R_3 , y R_2 y R_4 son iguales, pueden prepararse tratando ferroceno 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 en los que R_1 y R_3 son hidrógeno y R_2 y R_4 no son iguales, pueden prepararse tratando el ferroceno con un agente de acilación alifático tal como un anhídrido de ácido carboxílico, a una temperatura de entre 20 y 120°C, en presencia de un catalizador de Friedel Crafts adecuado, tal como el F_3B -eterato, fluoruro de hidrógeno, un cloruro de metal, tal como el cloruro de aluminio, o un ácido polifosfórico. (Patente norteamericana Nº 2.988.562).

25
30



El derivado de monoacilo así obtenido se trata después con un agente de acilación tal como un cloruro de ácido, en presencia de un catalizador de Friedel Crafts, tal como los descritos anteriormente. El compuesto asimétrico de diacilo resultante puede convertirse en el diol asimétrico correspondiente de la manera explicada para los dioles simétricos.

El diol no simétrico puede tratarse después con ácido acético glacial y un catalizador ácido en presencia de sulfuro de hidrógeno, como se explicó anteriormente, para formar el tioéter cíclico.

El ferroceno, que se emplea para preparar los derivados de acilo, es obtenible comercialmente a partir de varias fuentes. Sin embargo, si se desea, puede obtenerse en el laboratorio por medio de una gran variedad de métodos. Uno de tales métodos implica la reacción entre ciclopentadieno y hierro pentacarbonilo, y se explica en la Patente norteamericana Nº 2.791.597. Otro de estos métodos comprende la reacción de Grignard entre un halogenuro de ciclopentadienil magnesio y un halogenuro anhidro de hierro disuelto en éter, y se explica en la Patente U.S. Nº 2.680.756. Otro método aún comprende tratar un halogenuro de hierro anhidro con ciclopentadienil sodio de la forma explicada en la Patente norteamericana Número 3.092.647.

Los tioéteres cíclicos de ferroceno son agentes hematínicos efectivos, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de las deficiencias de hierro en animales tales como los cochinillos, y en los seres humanos. Los tioéteres son absorbidos más rápidamente, cuando se admi-



nistran por vía oral, que los hematínicos hasta ahora prescritos, y, además, son menos tóxicos que el propio ferroceno.

5 En la práctica de la presente invención los compuestos se combinan con diluyentes farmacéuticos, y se transforman en formas de dosificación adecuadas para su administración por vía oral o parenteral, tales como tabletas, cápsulas, jarabes, elixires, disoluciones o similares.

10 Pueden emplearse vehículos farmacéuticos que sean líquidos o sólidos indistintamente. 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 materiales aromatizantes.

15 Para formar polvos pueden emplearse vehículos farmacéuticos sólidos tales como el almidón, azúcar y talco. Estos polvos pueden emplearse como tales, o pueden transformarse en tabletas o utilizarse 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 carbonato de sodio en combinación con ácido cítrico.

25 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, y pueden administrarse una o más al mismo tiempo a intervalos regulares. No obstante, estas formas unitarias de dosificación han de contener ge

30



neralmente de 5 a 500 mg. aproximadamente del tioéter.

Una tableta típica puede tener la composición siguiente:

	Tioéter cíclico de ferroceno	250 mg.
5	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 cápsula de gelatina blanda típica, tamaño 0, puede tener la siguiente composición:

	Tioéter cíclico de ferroceno	250 mg.
15	Polietileno glicol 400	0,5 c.c. (cantidad suficiente para administración)

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

	Tioéter cíclico de ferroceno	250 mg.
	Agentes de conservación y aromas	la cantidad necesaria
	Aceite de cacahuet	5 ml.

Una suspensión acuosa típica, destinada a ser administrada por vía oral, puede contener los ingredientes siguientes, por cada cucharadita de té:



	Tioéter cíclico de ferroceno	250 mg.
	Sorbita	1.250 cc.
	Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg.
	Celulosa(microcristalina)	500 mg.
5	Agentes de conservación y aromas	la cantidad necesaria
	Agua	5 cc. (cantidad necesaria para administración)

10 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 y gravedad de la deficiencia de hierro del paciente. En líneas generales, sin embargo, la cantidad administrada en un sólo día será equivalente a aproximadamente desde 5 mg. hasta aproximadamente 500 mg. de hierro elemental.

15 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los nuevos compuestos:

20

Ejemplo 1

1,1'-diacetilferroceno

25 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, a lo largo de 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
30 cloruro de metileno, a lo largo de un período de 25 minu-



tos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, y se vierte sobre 3 litros de hielo machacado.

Se filtra la mezcla de reacción, 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.

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

Encontrado: Fe, 20,35.

Ejemplo 2

Acido 1,1'-ferrocenodicarboxílico

Se hace pasar cloro gaseoso a través de una disolución de 25 g. (0,625 moles) de hidróxido de sodio en 300 ml. de agua, en un baño de hielo. Después de la absorción de 19 g. de cloro gaseoso se añaden 80 ml. de metanol. A la disolución básica se añade, con agitación, una disolución de 7,0 g. (0,026 moles) de 1,1'-diacetilferroceno en 160 ml. de metanol a 8-15°C, a lo largo de un período de 30 minutos. Durante el período de adición, se añade una disolución de 10 g. (0,25 moles) de hidróxido de sodio en 25 ml. de agua, para mantener básica la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta después hasta 50°C durante 30 minutos, y se enfría.

Después de añadir 50 ml. de metanol y de enfriar, el producto sólido se filtra, se seca y se disuel-



ve en 125 ml. de agua. El material insoluble en agua se
separa por filtración, y el filtrado se hace ácido con di
solución de ClH al 10%. El producto cristalino de color
rojo naranja se filtra y se recristaliza a partir de dio-
5 xano, para dar ácido 1,1'-ferrocenodicarboxílico, de p.
de f. 250°C.

Anál. Calculado para $C_{12}H_{10}FeO_4$: Fe, 20,38

Encontrado: Fe, 20,15.

10

Ejemplo 3

1,1'-ferrocenodicarboxilato de dimetilo

A una disolución de 700 ml. de metanol satura
do con ClH anhidro se añaden 3,7 g (0,135 moles) de ácido
1,1'-ferrocenodicarboxílico finamente molido, y se deja
15 que la mezcla de reacción permanezca a reflujo durante 2
horas. El volumen de la mezcla de reacción se reduce a
150 ml. bajo presión reducida, y se vierte en 1 l. de
hielo machacado. El sólido de color naranja resultante se
filtra, se seca y se disuelve en 30 ml. de benceno. El ma
20 terial insoluble en benceno se separa por filtración, y
el volumen de la disolución se reduce a 20 ml. bajo pre-
sión reducida. El producto cristalino de color rojo naran
ja se filtra y se seca, para dar 1,1'-ferrocenodicarboxi-
lato de dimetilo, de p. de f. 111,5-113°C.

25 Anál. Calculado para $C_{14}H_{14}FeO_4$: Fe, 18,48

Encontrado: Fe, 18,49

Ejemplo 4

1,1'-di-alfa-hidroximetilferroceno

30

A una suspensión de 2,66 g. (0,072 moles) de



hidruro de litio y aluminio finamente molido en 150 ml. de éter, se añaden 2,4 g. (0,008 moles) de 1,1'-ferroceno dicarboxilato de dimetilo disueltos en 200 ml. de éter, a lo largo de un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se deja permanecer a reflujo durante 8 horas.

A la mezcla de reacción se añaden gota a gota 25 ml. de agua, y la mezcla se agita durante 2 horas. Se filtra la mezcla de reacción, y el filtrado se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se destila en vacío. El residuo se disuelve en 100 ml. de etanol, y la fracción insoluble en alcohol se destila en vacío, para producir 1,1'-di-alfa-hidroximetilferroceno, sólido cristalino de color naranja, de p. de f. 103,5-106,5°C (punto de f. en la literatura científica, 107-108°C). Después de una recristalización a partir de éter, se obtiene el diol en forma de un sólido cristalino de color naranja, de p. de f. 106 - 108,5°C.

Anál. Calculado para $C_{12}H_{14}FeO_2$: Fe, 22,68
Encontrado: Fe, 22,47.

Ejemplo 5

1,1'-(dimetileno-tia)ferroceno

Se hace pasar sulfuro de hidrógeno a través de una disolución de 125 ml. de ácido acético glacial, que contiene 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado, y se añaden en porciones a la disolución, con agitación, 10 g. (0,02 moles) de 1,1'-di-alfa-hidroximetilferroceno.

La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se deja permanecer



a reflujo durante 45 minutos. Durante estos períodos se hace pasar sulfuro de hidrógeno a través de la disolución.

5 La mezcla de reacción se enfría y se vierte directamente sobre 200 g. de hielo machacado. El producto sólido se filtra y se recristaliza a partir de metanol, para dar 1,1'-(dimetileno-tia)ferroceno en forma de agujas de color amarillo vivo, de p. de f. 135-136°C.

Anál. Calculado para $C_{12}H_{12}FeS$: C, 59,02; H, 4,54; Fe, 22,87; S, 13,14; peso molec. 244.

10 Encontrado: C, 59,20; H, 4,88; Fe, 22,85; S, 13,44; peso molec. 240.

Ejemplo 6

1,1'-(dietil-alfa,alfa'-tia)ferroceno

15 Se hace pasar continuamente sulfuro de hidrógeno a través de una disolución de 250 ml. de ácido acético glacial que contiene 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado para mantener una disolución saturada, y se añaden a la disolución en porciones y con agitación 20 g.
20 (0,073 moles) de 1,1'-di-alfa-hidroxietilferroceno.

La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se deja permanecer a reflujo durante 1 hora y media, haciendo pasar mientras tanto constantemente a través de la disolución sulfuro de
25 hidrógeno.

La mezcla de reacción se enfría y se vierte sobre hielo (350 g.). El producto sólido se filtra y se recristaliza a partir de metanol diluído, para dar 1,1'-(dietil-alfa,alfa'-tia)ferroceno en forma de agujas amarillas, de p. de f. 78-80°C.
30



Anál. Calc. para $C_{14}H_{10}FeS$: C, 61,77; H, 5,97; Fe, 20,51;
C, 11,79

Encontrado: C, 61,92; H, 5,98; Fe, 20,39; S, 11,95

Ejemplo 7

5

1,1'-dipropionilferroceno

A una dispersión de 361 g. (2,7 moles) de cloro de aluminio en 1200 ml. de diclorometano se añaden 283 g. (3,1 moles) de cloruro de propionilo, durante un período de 35 minutos, después de lo cual se añade, durante un período de 45 minutos, una disolución que contiene 205 g. (1,1 moles) de ferroceno disueltos en 1200 ml. de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y se vierte en 8 l. de hielo machacado. Se separa la capa orgánica, y la capa acuosa se somete a extracción una vez con 500 ml. de diclorometano. La disolución orgánica combinada se lava una vez con 2 l. de agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentra en vacío para dar un aceite de color rojo que se cristaliza y se recristaliza a partir de éter etílico (empleando un baño de hielo seco/acetona como medio refrigerante), para producir 1,1'-dipropionilferroceno, de p. de f. 52-54,5°C.

10

15

20

25

Anál. Calc. para $C_{16}H_{18}FeO_2$: C, 64,43; H, 6,08; Fe, 18,74.

Encontrado: C, 64,04; H, 6,25; Fe, 18,79.

Ejemplo 8

1,1'-di-alfa-hidroxi-propilferroceno

A una dispersión de 8 g. (0,21 moles) de borohidruro de sodio en 300 ml. de isopropanol se añaden 29,8

30



g. (0,1 moles) de 1,1'-dipropionilferroceno de una sola vez, después de lo cual la mezcla se somete a reflujo suave durante 6 horas. Después se enfría, se disuelve en 700 ml. de éter y se lava con 300 ml. de agua y 300 ml. de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se reduce en vacío para producir un aceite de color amarillo naranja, que se fraccionó para producir 1,1'-di-alfa-hidroxi-
5 propilferroceno, de p. de ebul. 150-155°C/0,05 mm.
Anál. Calc. para $C_{16}H_{22}FeO$: C, 63,59; H, 7,34; Fe, 18,48.
10 Encontrado: C, 63,89; H, 7,37; Fe, 18,88.

Ejemplo 9

1,1'-(dipropil-alfa,alfa'-tia)ferroceno

A una disolución de 150 ml. de ácido acético
15 glacial que contienen cuatro gotas de ácido sulfúrico concentrado se añade en porciones, con agitación constante, 1,1'-di-alfa-hidroxi-
propilferroceno.

La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se deja permanecer
20 a reflujo durante 50 minutos, haciendo pasar mientras tanto, durante estos períodos, sulfuro de hidrógeno a través de la disolución.

La mezcla de reacción se enfría y se vierte sobre 500 g. de hielo, y el sólido de color amarillo vivo
25 resultante se filtra y se recrystaliza a partir de metanol diluído, para dar 1,1'-(dipropil-alfa,alfa'-tia)ferroceno, de p. de f. 67-72°C.

Anál. Calc. para $C_{16}H_{20}FeS$: Fe, 18,60; S, 10,68

Encontrado: Fe, 18,49; S, 10,85

Ejemplo 10



1,1'-dibenzoilferroceno

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 benzoilo durante 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 disueltos en 1200 ml. de dicloro metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 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 dar 1,1'-dibenzoilferroceno en forma de un sólido cristalino de color rojo oscuro, de p. de f. 100-103°C.

Anál. Calc. para $C_{24}H_{18}FeO_2$: Fe, 14,17
Encontrado: Fe, 13,97.

Ejemplo 11

1,1'-di-alfa-hidroxibencilferroceno

A una mezcla de 7,6 g. (0,2 moles) de borohidruro de sodio en 500 ml. de isopropanol se añaden 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 en reflujo durante cinco horas.



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

Anál. Calc. para $C_{24}H_{22}FeO_2$: Fe, 14,02.

Encontrado: Fe, 13,95.

Ejemplo 12

10

1,1'-(dibencil-alfa,alfa'-tia)ferroceno

Se hace pasar durante 25 minutos sulfuro de hidrógeno a través de una disolución de 150 ml. de ácido acético glacial que contiene tres gotas de ácido sulfúrico concentrado, y se añaden en porciones, con agitación, 5,0 g. (0,0126 moles) de 1,1'-di-alfa-hidroxibencilferroceno.

15

La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 minutos, haciendo pasar mientras tanto sulfuro de hidrógeno a través de la disolución durante este período. El producto sólido de color amarillo vivo se precipita de la disolución. La mezcla se vierte sobre 1 litro de agua de hielo, y el producto sólido se filtra y se recristaliza a partir de alcohol isopropílico, para dar 1,1'-(dibencil-alfa,alfa'-tia)ferroceno, de p. de f. 148-149°C.

20

25

Anál. Calc. para $C_{24}H_{20}FeS$: Fe, 14,09; S, 8,10

Encontrado: Fe, 13,83; S, 8,40.



Ejemplo 13

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), en porciones y a lo largo de un período de 15 minutos, de cloruro de hexanóilo; después se añade en porciones, durante un período de 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, 1 vez con 1 litro de hidróxido de sodio al 10%, y una vez con 500 ml. de salmuera, y después 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. Calc. 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

Ejemplo 14

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

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

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

Ejemplo 15

1,1'-(dihexil-alfa,alfa'-tia)ferroceno

Se repite el procedimiento del Ejemplo 12 empleando 1,1'-di-alfa-hidroxihexilferroceno como diol. Se obtiene el compuesto 1,1'-(dihexil-alfa-alfa'-tia)ferroceno, de p. de ebul. 170°C/0,05 mm.

Ejemplo 16

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 1-acetilferroceno en 125 ml. de diclorometano. La mezcla se calienta hasta reflujo, y se añaden en 25 minutos 6,1 g. (0,07 moles) de cloruro de propionilo en 100 ml. de diclorometano, después de lo cual se somete a reflujo du-



rante otros 35 minutos más. La mezcla se vierte en 1 litro de agua de hielo y se somete a extracción con cloroformo. El extracto se lava con disolución al 10% de hidróxido de sodio, y 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 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. Calc. para $C_{15}H_{16}FeO_2$: C, 63,41; H, 5,68

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

Ejemplo 17

15 1-(alfa-hidroxietil)-1'-(alfa'-hidroxipropil)ferroceno

Una mezcla de 13,8 g. (0,049 moles) de 1-acetil-1'-propionilferroceno y 4,0 g. (0,16 moles) de borohidruro de sodio en 225 ml. de isopropanol, se somete a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla se concentra y se añaden 50 ml. de salmuera y 150 ml. de éter. La mezcla se agita después durante 10 minutos. Se separa la disolución en éter, se lava con salmuera, se seca y se concentra. El residuo se toma en 150 ml. de benceno, se trata con carbón vegetal activado, y se concentra para producir un aceite amarillo, que se seca a 70°C/4,0 mm., para producir 1-(alfa-hidroxietil)-1'-(alfa'-hidroxipropil)ferroceno, de p. de ebul. 140°C/0,05 mm.

Anál. Calc. 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.



Ejemplo 18

(1-etil-1'-propil-alfa,alfa'-tia)ferroceno

Se repite el procedimiento del Ejemplo 12 em-
pleando 1-(alfa-hidroxietil)-1'-(alfa'-hidroxipropil)fe-
5 rroceno como diol. Se obtiene el compuesto, (1-etil-1'-
propil-alfa,alfa'-tia)ferroceno, de p. de f. 79-80°C.

Ejemplo 19

1-acetil-1'-benzoilferroceno

10 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 en 15 minutos,
disueltos en 30 ml. de diclorometano. Después se añade en
15 porciones, durante un período de 20 minutos, una disolu-
ción de 14,8 g (0,065 moles) de 1-acetilferroceno en 150
ml. de diclorometano, después de lo cual la mezcla se agi-
ta durante 2 horas a temperatura ambiente y después se
vierte en 1 litro de agua helada. Se separa la capa orgá-
nica, y la capa acuosa se somete a extracción dos veces
20 con cloroformo. Las disoluciones orgánicas se combinan y
se lavan dos veces con porciones de 200 ml. de hidróxido
de sodio al 10%, una vez con salmuera, se secan y se con-
centran, para producir un aceite de color rojo. Se cromatografía a través de alúmina activada. Se hace pasar n-hexano (2,5 litros) a través de la columna, para producir
25 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.), para producir un aceite ro-
30 jo que se cristaliza a partir de 100 ml. de éter, se en-



fría en un baño de hielo y sal, para dar 1-acetil-1'-benzoilferroceno en forma de un polvo de color rojo vivo, de p. de f. 69-70°C.

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

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

Ejemplo 20

1-(alfa-hidroxietyl)-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-
10 ro de sodio en 65 ml. de isopropanol se somete suavemente a reflujo durante 4,5 horas, después de lo cual se concentra en vacío para producir un residuo amarillo, que se agita en una mezcla de 100 ml. de éter y 50 ml. de salmuer-
15 ra durante 0,5 horas. La capa acuosa se separa y se somete a extracción dos veces con éter. Las disoluciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan y se concentran para producir un sólido que se recrystaliza a partir de etanol para producir 1-(alfa-hidroxietyl)-1'-(
20 (alfa'-hidroxibencil)ferroceno, en forma de un polvo cristalino amarillo, de p. de f. 122-123,5°C.

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

Encontrado: C, 67,89; H, 6,20.

Ejemplo 21

25

(1-etil-1'-bencil-alfa,alfa'-tia)ferroceno

Se repite el procedimiento del Ejemplo 13 empleando 1-(alfa-hidroxietyl)-1'-(alfa'-hidroxibencil)ferroceno como diol. Se obtiene el compuesto, (1-etil-1'-bencil-
30 -alfa,alfa'-tia)ferroceno, de p. de f. 105-125°C.

Ejemplo 22



Bis(1-hidroxiisopropil)ferroceno

A un reactivo de Grignard preparado a partir de 3,7 g (0,15 moles) de magnesio y 42,4 g. (0,30 moles) de yoduro de metilo en 250 ml. de éter, se añade una diso-
5 lución de 10 g. (0,037 moles) de 1,1'-diacetilferroceno en 200 ml. de benceno, en 45 minutos. La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora y 45 minutos, y se agita a tempera-
tura ambiente durante 16 horas. El complejo se descompone
10 por adición de 50 ml. de cloruro de amonio saturado. Se separa la capa orgánica, se lava con 50 ml. de salmuera, se seca y se concentra para producir un aceite que se cro-
matografía a través de gel de sílice (190 g., 3 x 52 cm.), empleando 1,6 litros de una disolución de proporciones va-
15 riables de éter y n-hexano, para producir 4,6 g. de una sustancia cruda, que se cromatografía de nuevo a través de gel de sílice (80 g., 3 x 25 cm.) de la misma manera, para producir bis(1-hidroxiisopropil)ferroceno, en forma de un
semisólido de color amarillo naranja.

20

Ejemplo 23

1,1'-(alfa,alfa'-tetrametil)dimetilenotia 7 ferroceno

A una disolución de 1 gota de ácido sulfúrico en 35 ml. de ácido acético glacial saturada con sulfuro
25 de hidrógeno, se añade una disolución de 1,5 g. (0,005 mo-
les) de bis(1-hidroxiisopropil)ferroceno en 15 ml. de ben-
ceno. Mientras se hace burbujear sulfuro de hidrógeno a través de la disolución, ésta se agita a temperatura am-
biente durante 1/2 hora, y a 80°C durante 1 hora. La diso-
30 lución se concentra en vacío, y el residuo se disuelve en

50 ml. de benceno, se lava con 25 ml. de salmuera, se se-
ca, y se concentra para producir un sólido que se cromato
grafía a través de gel de sílice (40 g., 2 x 34 cm.) em-
pleando 600 ml. de proporciones variables de benceno y
5 n-hexano, para producir un sólido amarillo que se recrís-
taliza a partir de n-hexano, para producir 1,1'-[α(alfa,
alfa'-tetrametil)dimetilenotia_] ferroceno en forma de un
sólido acicular amarillo, de p. de f. 142-143°C.

Anál. Calc. para $C_{16}H_{20}FeS$: C, 64,01; H, 6,71
10 Encontrado: C, 64,00; H, 7,06.

Ejemplo 24

1,1'-di(alfa-hidroxi-alfa-metilbencil)ferroceno

A una disolución de 60 ml. (0,12 moles) de fe
15 nillitio en bencenoéter se añaden, gota a gota y bajo at-
mósfera de nitrógeno, 10 g. (0,037 moles) de diacetilfe-
rroceno en 450 ml. de benceno. La mezcla de reacción se
agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y después
se deja permanecer a reflujo durante 30 minutos, bajo at-
20 mósfera de nitrógeno.

Después de enfriarla, se añaden a la mezcla
gota a gota 15 ml. de disolución saturada de cloruro de
amonio, y se agita durante 15 minutos. El disolvente se
destila bajo presión reducida, para producir 16 g. de un
25 semisólido oscuro.

El residuo oscuro se disuelve en 200 ml. de
n-hexano-benceno (3:1) y la disolución se enfría utilizan
do un baño de hielo seco, para dar el diol crudo, de p.
de f. 124-126°C, en forma de sólido amarillo.

30 El filtrado se destila bajo presión reducida,



y el residuo se tritura empleando etanol, para dar placas amarillas de 1,1'-di(alfa-hidroxi-alfa-metilbencil)ferroceno, de p. de f. 140-142°C.

Anál. Calc. para $C_{26}H_{26}FeO_2$: Fe, 13,20

5 Encontrado: Fe, 13,30.

Ejemplo 25

1,1'-[(alfa,alfa'-dimetil-alfa,alfa'-difenil)dimetilenotia]ferroceno

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 23 empleando 1,1'-di(alfa-hidroxi-alfa-metilbencil)ferroceno como diol. Se obtiene el compuesto, 1,1'-[(alfa,alfa'-di
metil-alfa,alfa'-difenil)dimetilenotia] ferroceno.

15 Para los expertos en la técnica es obvio que los tioéteres cíclicos de ferroceno pueden existir en diferentes formas estereoquímicas.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 7 de Octubre de 1.965, bajo el número 493.878, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

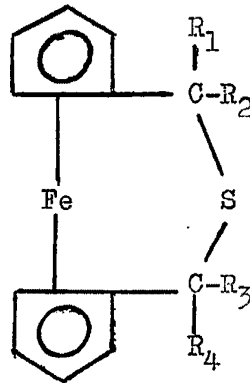
N O T A

24 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 si-



guientes:

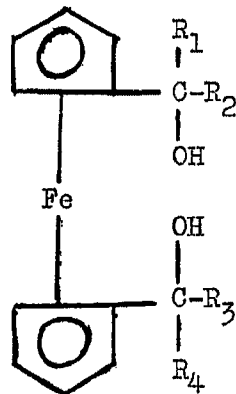
1.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula



I

5

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 están seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo, arilo, aralcoholo, cicloalcoholo y cicloalcoholo-alcoholo inferior, que comprenden de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



II

10

con sulfuro de hidrógeno, en presencia de un ácido alifático inferior líquido concentrado y de un catalizador ácido.



2.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de ferroceno.

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

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

Madrid,

3 NOV 1956

P. A.

Alfredo de Elizaburu
Per yode