



ESPAÑA

25 ABR. 1978

ES

11

NUMERO

456.484

A1

21

FECHA DE PRESENTACION

3.3.77

22

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

P.- 65.315

F.C. 25-11-78

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
51/22672/76	4.3.76	Japón
51/22673/76	4.3.76	"
51/156356/76	27.12.76	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DEL ACIDO ALFA-(ALCOHILITIO)ACETICO"

71 SOLICITANTE (S)
SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
4-5, 1-chome, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón

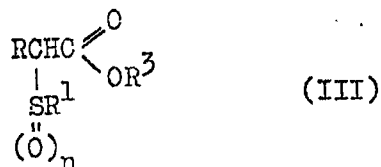
72 INVENTOR (ES)
Genichi Tsuchihashi y Katsuyuki Ogura

73 TITULAR (ES)

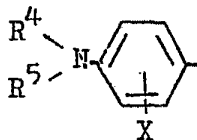
74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimien-
to para preparar derivados aromáticos del ácido acético, que
tienen un átomo de azufre en la posición alfa, y a nuevos de-
rivados aromáticos del ácido acético.

5 Los compuestos preparados por el procedimiento de
esta invención, son derivados del ácido acético de la fór-
mula general



15 y se caracterizan por tener un átomo de azufre en la posi-
ción alfa. En la fórmula (III), R representa un grupo arilo,
tienilo o furilo, R¹ representa un grupo alcoholo, R³ repre-
senta un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, y n es un
entero 0, 1 ó 2. Los grupos R, R¹ y R³ pueden estar susti-
tuidos por sustituyentes que no participan directamente en
20 la reacción. Ejemplos específicos del grupo arilo represen-
tado por R son un grupo fenilo y grupos fenilo sustituidos
por halógeno, alcoholo, alcoxi, ariloxi, aroílo o amino. El
grupo fenilo sustituido por amino significa un grupo fenilo
sustituido por un grupo amino primario, secundario o tercia-
rio, que se expresa por la fórmula general siguiente:



1 en la que R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o representan juntos un grupo alcohileno, y X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

5 Los compuestos de la fórmula (III) son utilizables como intermedios para la preparación de diversos compuestos orgánicos, especialmente medicinas. Su utilidad se describirá brevemente a continuación.

10 Los compuestos de la fórmula (III), en la que R es un grupo tienilo o furilo, son nuevos compuestos y pueden ser convertidos en medicinas útiles. Los compuestos que resultan de la condensación de estos compuestos con el grupo amino en la posición 7 de derivados de 7-aminocefem tienen espectros antibacterianos superiores y son especialmente eficaces como agentes antibacterianos contra las bacterias gram positivas, tales como el staphilococcus epidermidis, Sarcina lutea y Corynebacterium diphtheriae, y contra las bacterias gram-negativas, tales como Shigella flexineri, Proteus vulgaris y Escherichia coli (véase ejemplo de referencia 2 que se da en lo que sigue).

20 Los compuestos de la fórmula (III), en la que R es un grupo fenilo, han sido conocidos hasta ahora, y se sabe también que estos compuestos son eficaces como modificadores químicos de la penicilina y de las cefalosporinas, que son antibióticos de tipo beta-lactama (DOS alemana 1.933.629 y publicaciones de patentes japonesas expuestas a examen números 49789/73 y 59386/75).

25 Los compuestos de la fórmula (III), en la que R representa un grupo fenilo sustituido por alcohilo, benzoi-
30 lo o fenoxi, son nuevos compuestos y pueden ser convertidos

1 en medicamentos útiles. Por ejemplo, el ácido α -(para-isobutilfenil)propiónico o su éster pueden prepararse fácilmente mediante la introducción de un grupo metilo en la posición α de un derivado del ácido acético de la fórmula (III),
5 en la que R es un grupo isobutilfenilo, y desulfuración reductora del producto resultante (véase ejemplo de referencia 3 que se da a continuación). Este compuesto se denomina Ibuprofen y se sabe que posee efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

10 De igual modo, la metilación y la desulfuración reductora de un compuesto de la fórmula (III), en la que R es un grupo fenoxifenilo proporciona fácilmente un ácido α -(meta-fenoxifenil)-propiónico o su éster (véase ejemplo de referencia 4 que se da a continuación). Este producto se denomina Fenoprofen, y posee los mismos efectos farmacológicos que el Ibuprofen.
15

Un procedimiento similar puede proporcionar un ácido α -(meta-benzoilfenil)propiónico o su éster, que se conoce como Ketoprofen y tiene los mismos efectos farmacológicos que el Ibuprofen.
20

Los métodos convencionales para producir estos productos farmacéuticos son complicados y desventajosos industrialmente. Como este hecho tiene cierta fuerza para demostrar las ventajas de la presente invención, estos métodos conocidos serán descritos a continuación con cierta extensión.
25

Los métodos típicos para producir Ibuprofen, utilizados hasta ahora son los siguientes:

(A) El método que comprende hacer reaccionar un éster del ácido para-isobutilfenil acético con un carbonato de dialcoholo, en presencia de una base, para producir el
30

1 correspondiente éster del ácido malónico, metilar el éster
del ácido malónico con yoduro de metilo, hidrolizar el pro-
ducto metilado y, subsiguientemente, pirolizar el hidroliza-
do para obtener el ácido propiónico deseado (patente britá-
5 nica número 971.700/64; y publicación de la patente japone-
sa número 7491/65).

(B) El método que comprende convertir para-isobutil-
acetofenona en la correspondiente hidantoína mediante la
acción de cianuro potásico y carbonato amónico, hidrolizar
10 la hidantoína para formar un α -aminoácido, alcoholarlo pa-
ra formar un compuesto de dialcoholamino y, seguidamente,
reducirlo para formar ácido α -(para-isobutilfenil)propióni-
co (publicación de patente japonesa número 18105/72).

(C) El método que comprende someter para-isobutil-
acetofenona y un éster del ácido monocloroacético, a la reac-
15 ción de Darzen, para formar el correspondiente éster de áci-
do epoxicarboxílico, hidrolizar el producto, descarboxilar
el hidrolizado para formar α -(para-isobutilfenil)propional-
dehído, y oxidarlo para formar el ácido propiónico deseado
20 (publicación de patente japonesa número 24550/72).

Todos estos métodos convencionales parten de la
para-isobutilacetofenona. La para-isobutilacetofenona puede
ser preparada por una reacción de Friedel-Crafts de isobu-
25 tilbenceno con cloruro de acetilo. Como se utiliza cloruro
de aluminio en esta reacción, en una cantidad de más de un
mol por mol de los compuestos de partida, una gran cantidad
de hidróxido de aluminio formado por una elaboración usual
en la producción en serie, provoca graves problemas para el
aislamiento del producto deseado o para evacuar la materia
30 residual.

1 Los métodos convencionales para producir Fenoprofen se muestran a continuación.

5 (1) El método que comprende reducir meta-fenoxiacetofenona con borohidruro sódico, para formar alcohol meta-fenoxi- α -fenetílico, hacerlo reaccionar con tribromuro de fósforo para formar bromuro de meta-fenoxi- α -fenetilo, hacer reaccionar el bromuro con cianuro sódico en sulfóxido de dimetilo, con calentamiento, e hidrolizar el producto con hidróxido sódico para formar el ácido α -(meta-fenoxifenil)-propiónico deseado (patente de Estados Unidos 3.600.457).

10 (2) El método que comprende bromar éter meta-metil difenílico con N-bromosuccinimida, para formar éter meta-(bromometil)-difenílico, hacerlo reaccionar con cianuro sódico en sulfóxido de dimetilo para formar éter meta-(cianometil)difenílico, hidrolizar y esterificar éste para formar α -(meta-fenoxifenil)acetato de etilo, hacer reaccionar el éster resultante con carbonato de dietilo, en presencia de sodio metálico, para formar 2-(meta-fenoximetil)-malonato de dietilo, hacer reaccionar el producto con yoduro de metilo para formar 2-metil-2-(meta-fenoxifenil)-malonato de dietilo, hidrolizar el producto para formar ácido 2-metil-2-(meta-fenoxifenil)-malónico, y descarboxilar el producto, por calentamiento, para formar ácido α -(meta-fenoxifenil)-propiónico (publicación de patente japonesa número 45586/76).

25 En el método (1), se utiliza meta-fenoxiacetofenona como material de partida. Este material se obtiene haciendo reaccionar meta-hidroxiacetofenona, que es cara y no fácilmente asequible, con bromobenceno en presencia de cobre. El compuesto intermedio bromuro de meta-fenoxi- α -fenetilo, es
30 un compuesto inestable y los métodos que pasan por este com-

POOR
QUALITY

1 puesto intermedio, no son adecuados para la producción en
serie. Además, es esencial en este método utilizar cianuro
sódico, que es una sustancia excesivamente venenosa. El mé-
todo (2) implica varias etapas de procedimiento, incluida
5 una etapa de utilización de un reactivo caro, tal como N-
-bromosuccinimida, y una etapa de utilización de una sustan-
cia venenosa, tal como cianuro sódico. Por lo tanto, estos
dos métodos convencionales no son ventajosos industrialmen-
te.

10 Los compuestos de la fórmula (III), en la que R
representa un grupo aminofenilo, son también compuestos nue-
vos y pueden ser convertidos en medicinas útiles. Por ejem-
plo, partiendo de un compuesto de la fórmula (III) en la que
R es un grupo amino fenilo primario, se puede sintetizar
15 fácilmente el ácido α -[para-(1-oxo-2-indolinil)fenil] pro-
piónico, denominado Indoprofen [Arzneim.- Forsch. (Drug Res.)
23, 1090 (1973)] por reacción con anhídrido ftálico, segui-
da por metilación, hidrólisis y reducción (véase ejemplo de
referencia 5 que se dará en lo que sigue). Además, el ácido
20 α -[para-(piril-1)fenil]propiónico o el ácido α -[para-(pi-
ril-1)fenil]butírico, que tienen efectos antiinflamatorios
y analgésicos, pueden sintetizarse a partir de aquél, por
reacción con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, seguida por meti-
lación o etilación, hidrólisis y reducción (patente Estados
25 Unidos número 3.673.212).

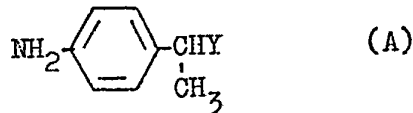
Un compuesto de la fórmula (III), en la que R⁴ y
R⁵ forman, juntos, -(CH₂)₅- y el anillo de benceno está sus-
tituido adicionalmente con cloro, puede ser similarmente me-
tilado, hidrolizado y desulfurado por reducción, para pro-
30 porcionar ácido α -[3-cloro-4(piperidino-1)fenil]propiónico

1 (patente de los Estados Unidos número 3.641.040).

Los métodos convencionales para sintetizar ácidos
 5 α -fenil-alcanocarboxílicos, que tienen un sustituyente -N
 en la posición para, son complicados y desventajosos comer-
 cialmente. Esto se describirá en relación con el Indoprofen,
 como un ejemplo.

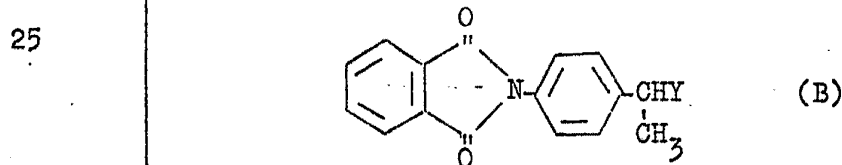
Los métodos convencionales típicos para la produc-
 ción de Indoprofen, son los siguientes:

10 (A) El método que comprende hacer reaccionar un
 derivado de anilina de la fórmula general



15 en la que Y representa un grupo carboxilo, alcóxicarbonilo
 o ciano, con bromuro de orto-cianobencilo, ftalida, tiofta-
 lida o aldehído ftálico y, seguidamente, hidrolizar el produc-
 to con una base o un ácido (publicación de patente japonesa
 número 11627/76).

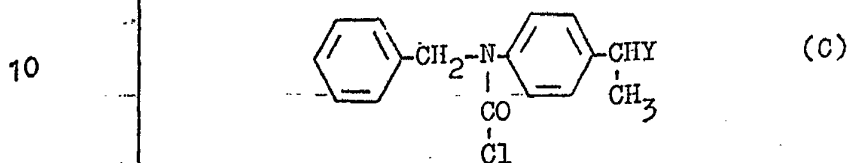
20 (B) El método que comprende hacer reaccionar el
 compuesto de la fórmula (A) con anhídrido ftálico, con un
 diéster del ácido ftálico o con N-sulfonil ftalimida para
 formar un compuesto de la fórmula general



25 en la que Y es como se ha definido anteriormente, reducir el
 30 producto a un compuesto de isoindolinona, utilizando un agen

1 te reductor adecuado y, si se desea, hidrolizar el producto
(publicación de patente japonesa número 11.627/76 y publica-
ción de patente japonesa abierta a examen número 65755/76).

5 (C) El método que comprende hacer reaccionar el com-
puesto de la fórmula (A) con benzaldehído, reducir el produc-
to, hacer reaccionar el producto reducido con fosgeno, para
formar un compuesto de la fórmula general



15 ciclizar intramolecularmente el producto, mediante una reac-
ción de Friedel-Crafts y, si se desea, hidrolizar el produc-
to (publicación de patente japonesa abierta a examen número
57965/73).

20 Todos estos métodos convencionales parten del com-
puesto de la fórmula (A), el cual se sintetiza a partir de
tolueno a través de muchas etapas. Un método sugerido para
la producción del compuesto de la fórmula (A), comprende
clorar tolueno, convertir el producto clorado en cianuro de
bencilo mediante una reacción de sustitución utilizando cia-
nuro sódico, etoxicarbonilar, metilar la posición α de este
25 producto, someter adicionalmente el producto a hidrólisis y
descarboxilación para formar α -fenil-propionitrilo, nitrar
este compuesto, someter a solvolisis la unidad nitrilo, y
reducir la unidad nitro (véase G. Nammini y otros, *Arzneim.-
Forsch. (Drug Res.)*, 23, 1090 (1973)).

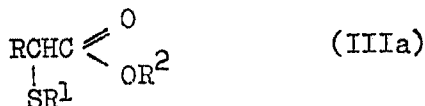
30 Por consiguiente, estos métodos anteriores son ex-

1 tremadamente desventajosos para su explotación industrial,
puesto que requieren un gran número de etapas de procedi-
miento, y es esencial el uso de cianuro sódico, que es una
sustancia extremadamente venenosa.

5 La presente invención proporciona un nuevo proce-
dimiento para producir compuestos útiles de la fórmula (III);
y nuevos compuestos que caen dentro de la definición de la
fórmula (III).

10 Los compuestos de la fórmula (III), en la que R^3
es hidrógeno (es decir, compuestos en forma ácida) pueden ser
fácilmente derivados por hidrólisis a partir de compuestos
de la fórmula (III), en la que R^3 es alcoholo (es decir, com-
puestos en forma de éster). Además, los compuestos de sulfi-
nilo de la fórmula (III) en la que n es 1, y los compuestos
15 de sulfonilo de la fórmula (III), en la que n es 2, pueden
obtenerse fácilmente mediante oxidación de tiocompuestos de
la fórmula (III), en la que n es 0. Estas tres clases de com-
puestos tienen sustancialmente la misma utilidad. Por consi-
guiente, todos estos compuestos pueden ser descritos y ex-
20 puestos como que caen químicamente dentro del género de los
derivados del ácido acético, que tienen un átomo de azufre
en la posición α .

25 Ante todo, se describirá la producción de deriva-
dos del ácido α -(alcoholtio)-acético de la fórmula (III),
en la que R^3 es un grupo alcoholo y n es 0, es decir, aque-
llos que se expresan por la siguiente fórmula



1 en la que R^2 es un grupo alcohol, y R y R^1 son como se han definido anteriormente.

5 Previamente, se sugirió un método para producir compuestos de la fórmula (IIIa) en la que R es fenilo. Este método comprende hacer reaccionar un α -halogeno-éster con un alcanotiol, en presencia de una base. Como en este método convencional tiene lugar principalmente una reacción de deshalogenación reductora, el rendimiento del producto deseado es extremadamente bajo, de tal modo que el método no es factible para la producción comercial (M. Oki. W. Funakoshi y A. Nakamura, Bull. Chem. Soc. Japon, 44, 828 (1971)).
10 Además, los α -halogenoésteres utilizados como material de partida se obtienen por halogenación y esterificación de los correspondientes ácidos carboxílicos, muchos de los cuales son generalmente difíciles de obtener comercialmente.

15 De acuerdo con el procedimiento de esta invención, que se describirá a continuación con detalle, tales defectos de los métodos anteriores han sido eliminados, y los productos finales pueden ser obtenidos fácilmente, con buenos rendimientos, partiendo de materiales comercialmente asequibles con facilidad.

20 El procedimiento de esta invención para la producción de los ésteres del ácido α -(alcoholitio)acético de la fórmula (IIIa) comprende hacer reaccionar mercaptales de α -clorocetena de la fórmula

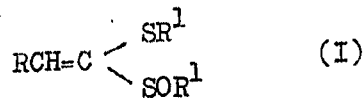


30

1 en la que R y R¹ son como se han definido anteriormente, con
alcoholes de la fórmula R²OH, en la que R² es como se ha de-
finido anteriormente, en presencia de catalizadores ácidos.
Preferiblemente, el grupo alcohilo representado por R¹ y R²,
5 contiene de 1 a 5 átomos de carbono. Los mercaptales de α -
-clorocetena de la fórmula (II) y su producción, se describi-
rán en lo que sigue.

Los ácidos utilizados como catalizadores, pueden
ser ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos inorgánicos
10 preferidos incluyen ácido sulfúrico, ácido perclórico, clo-
ruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno. Los ácidos orgáni-
cos preferidos incluyen ácido para-toluensulfónico, ácido
trifluoroacético y ácido tricloroacético. Como los ácidos
actúan como catalizadores, su cantidad puede ser pequeña (es
15 decir, una cantidad catalítica). La reacción puede efectuar-
se en presencia de un disolvente inerte. Convenientemente,
el alcohol empleado como reaccionante, puede ser utilizado
como disolvente, cuando aquél se utiliza en una cantidad en
exceso. Generalmente, la reacción transcurre suavemente a
20 una temperatura de 0 a 150°C, y proporciona el producto fi-
nal con buenos rendimientos. Se prefiere efectuar la reac-
ción a la temperatura de reflujo del sistema de reacción,
puesto que ello hace la operación sencilla. El aislamiento
del producto de reacción deseado, desde la mezcla de reac-
25 ción, puede efectuarse por medios convencionales, tales como
cromatografía, destilación fraccionada o extracción.

El mercaptal α -clorocetena de la fórmula (II) uti-
lizado como reaccionante en esta reacción, ha resultado ser
fácilmente obtenible, por reacción de un mercaptal S-óxido
30 de cetena de la fórmula



1
5 en la que R y R¹ son como se han definido anteriormente, con un cloruro de ácido. Los mercaptal S-óxidos de cetena de la fórmula (I) y un procedimiento para su producción, fueron inventados antes por los presentes inventores, y se describen en las siguientes memorias descriptivas:

10 Patente francesa número 72.35138 y solicitud de patente española número 444.547.

15 Dicho de una manera sencilla, el S-óxido de cetena mercaptal de la fórmula (I) se puede producir fácilmente por reacción de un aldehído de la fórmula RCHO, con un mercaptal S-óxido de formaldehído de la fórmula R¹SCH₂SOR¹, en presencia de una base. De aquí que sea un compuesto que puede ser producido a partir de materiales baratos y fácilmente asequibles, con ventaja comercial, y que sea fácilmente asequible.

20 Los cloruros de ácido adecuados que han de reaccionar con los mercaptal-S-óxidos de cetena de la fórmula (I) incluyen cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, cloruro de acetilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de para-toluensulfonilo, y fosgeno. De entre estos, se prefieren especialmente el cloruro de tionilo y el oxiclорuro de fósforo, porque hacen que la reacción transcurra suavemente, y proporcionan altos rendimientos. La cantidad adecuada del cloruro de ácido es casi equimolar con respecto al compuesto de la fórmula (I). Preferiblemente, la reacción debe efectuarse en un disolvente

25
30

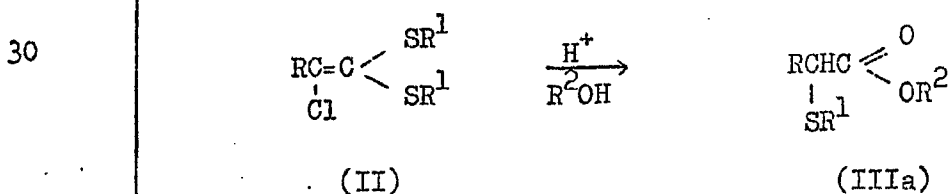
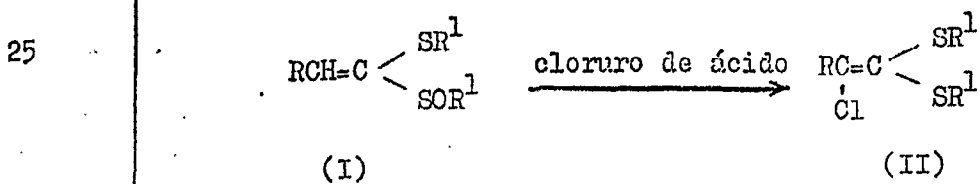
1 aprótico, tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahi-
drofurano, éter dietílico o benceno. La reacción transcurre
suavemente a una temperatura de -100°C a la temperatura am-
biente, y, con el fin de simplificar la operación, se prefie-
5 ren las temperaturas de -80°C hasta la temperatura ambiente.
La reacción se realiza preferiblemente en presencia de una
base como aceptador de ácido, con el fin de capturar el clo-
ruro de hidrógeno formado. Las bases preferidas son las ba-
ses orgánicas, tales como piridina y trietilamina. La can-
10 tidad de la base es, preferiblemente, una que sea suficien-
te para neutralizar el cloruro de hidrógeno por completo.

Como se ha mencionado en lo que antecede, el mer-
captal de α -clorocetena de la fórmula (II), utilizado como
materia prima para la producción del éster del ácido α -al-
15 cohílicoacético, puede ser preparado fácilmente a partir del
mercaptal-S-óxido de cetena de la fórmula (I). Por consiguien-
te, con el fin de producir el éster de la fórmula (IIIa) a
partir del compuesto de la fórmula (I), el mercaptal-S-óxi-
do de cetena de la fórmula (I) se hace reaccionar con un
20 cloruro de ácido en una primera etapa, para producir la mer-
captal- α -clorocetena de la fórmula (II), y la mercaptal- α -
clorocetena resultante se hace reaccionar con un alcohol
de la fórmula R^2OH , en presencia de un catalizador ácido,
en una segunda etapa. La mercaptal- α -clorocetena obtenida
25 en la primera etapa, puede utilizarse en la reacción de la
segunda etapa después de su aislamiento, o bien la mezcla
de reacción obtenida en la primera etapa, puede ser utiliza-
da directamente en la segunda etapa, sin completo aislamien-
to.

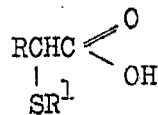
30 Es interesante señalar que cuando R es un grupo

1 para-aminofenilo, el mercaptal-S-óxido de cetena de la fórmula (I) puede ser convertido directamente en el compuesto
 de la fórmula (IIIa), sin recurrir al método de dos etapas
 5 descrito anteriormente. Específicamente, la reacción del compuesto de la fórmula (I), en la que R es un grupo para-aminofenilo, con un alcohol R²OH, en presencia de cloruro de hidrógeno, proporciona el correspondiente compuesto de la fórmula (IIIa). En esta reacción, la concentración de
 10 cloruro de hidrógeno es un factor importante y debe ajustarse a 0,4 M - 7 M, preferiblemente de 0,5 M a 4 M, en el sistema de reacción. Como disolvente de reacción se puede utilizar un disolvente aprótico, tal como éter dietílico, cloroformo o benceno, y se puede utilizar también, como disolvente, una cantidad en exceso del alcohol que actúa como
 15 reaccionante. La temperatura de reacción es, preferiblemente, desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, con el fin de simplificar la operación.

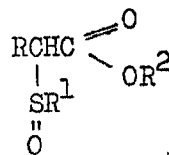
20 La reacción de conversión del compuesto de la fórmula (I) en el compuesto de la fórmula (II), y la reacción de conversión del compuesto de la fórmula (II) en el compuesto de la fórmula (IIIa), que son reacciones nuevas, pueden ser expresadas mediante las siguientes ecuaciones.



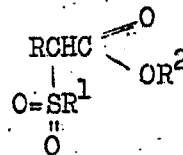
1 Se describirá ahora la conversión del éster del
 ácido α -(alcoholitio)acético de la fórmula (IIIa) en el co-
 rrespondiente ácido tioacético, éster del ácido sulfinilacé-
 tico, éster del ácido sulfonilacético, ácido sulfinilacético
 5 y ácido sulfonilacético, los cuales se expresan mediante las
 siguientes fórmulas



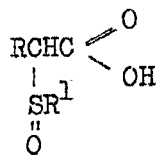
(IIIb)



(IIIc)

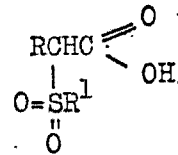


(IIIa)



(IIIe)

y



(IIIf)

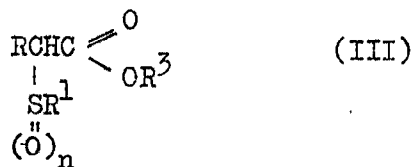
15 en las que R, R¹ y R², son como se han definido en lo que
 20 antecede.

Como se ha indicado en lo que antecede, esta con-
 versión puede ser efectuada fácilmente por los métodos quí-
 micos de costumbre.

25 Los compuestos de la fórmula (IIIb) pueden ser ob-
 tenidos por hidrólisis de los compuestos de la fórmula (IIIa).
 Los compuestos de las fórmulas (IIIc) y (IIIb) se pueden ob-
 tener por oxidación de los compuestos de la fórmula (IIIa)
 con aproximadamente un equivalente molar y dos equivalentes
 30 molares o más, de agentes oxidantes, tales como peróxido de
 hidrógeno o ácido meta-cloroperbenzoico. Los compuestos de

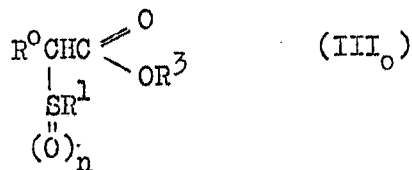
1 la fórmula (IIIe) y (IIIf) pueden obtenerse por hidrólisis
 y oxidación de los compuestos de la fórmula (IIIa), en un
 orden opcional, utilizando un agente oxidante en una canti-
 5 dad de aproximadamente un equivalente molar, para producir
 el compuesto de la fórmula (IIIe), y dos equivalentes mole-
 res o más, para producir el compuesto de la fórmula (IIIf)
 en la etapa de oxidación.

10 Estos compuestos de fórmula (IIIa) a (IIIf) pue-
 den expresarse mediante la siguiente fórmula, dada al prin-
 cipio de esta memoria:



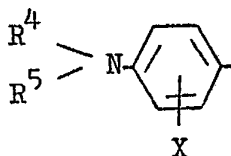
15

Como se ha indicado en lo que antecede, la presen-
 te invención proporciona un procedimiento industrialmente
 ventajoso para la producción de compuestos de fórmula (III),
 que pueden ser fácilmente convertidos en medicinas útiles.
 20 Los compuestos de la fórmula (III) distintos de aquellos en
 los que R es un grupo fenilo, son nuevos y la invención
 proporciona, también, tales compuestos nuevos. Estos nuevos
 derivados del ácido acético, que tienen un átomo de azufre
 en la posición α , pueden expresarse por la siguiente fór-
 25 mula



30

1 en la que R^0 representa tienilo, furilo, fenoxifenilo, iso-
 butilfenilo, benzoilfenilo o el grupo de la fórmula



10 en la que R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno o un
 grupo alcohol o, conjuntamente, forman un grupo alcoholeno,
 X es un átomo de hidrógeno o de halógeno, R^3 representa un
 átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, y n es un entero de
 0, 1 ó 2.

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia
 ilustran específicamente la presente invención.

15 Ejemplo de referencia 1.

Seguidamente, se muestran algunos ejemplos de la
 producción de S-óxidos de cetena mercaptal de la fórmula (I).

(1) Mercaptal-S-óxido de dimetil-formaldehido
 (1,27 g) y 2,00 g de meta-fenoxibenzaldehido, se disolvieron
 20 en 10 ml de tetrahidrofurano, se añadió 1 ml de una solución
 de hidróxido de trimetilbencilamonio al 40% en metanol. La
 mezcla se calentó a reflujo durante 26 horas. Se añadió clo-
 ruro de metileno (50 ml) y la mezcla de reacción se lavó
 con ácido sulfúrico diluido 3 N. El producto se secó sobre
 25 carbonato potásico anhidro, se concentró bajo presión redu-
 cida y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice,
 utilizando cloruro de metileno como eluyente, para propor-
 cionar 1,88 g de 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(meta-fenoxi-
 fenil)etileno, en forma de aceite incoloro.

30 IR (nítido): 1062 cm^{-1}

1 RMN (CDCl_3): δ 2,20s(3H), 2,66s(3H), 6,88-7,60m(9H),
7,52s(1H)

Espectro de masas (60 cv): m/e 304 (M^+ , 5%), 242 (19%),
241 (pico base), 226 (77%),
5 148 (35%), 147 (22%), 89 (30%),
77 (22%), 41 (20%).

De la misma manera que en (1) anteriormente, se
produjeron los siguientes S-óxidos de cetena mercaptal, a
partir de los correspondientes aldehidos y mercaptal S-óxidos
10 de dimetil formaldehido.

(2) 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(tencil-2)-etileno

P.E. : 151°C/0,11 mmHg

IR (nítido): 1055, 710 cm^{-1}

15 RMN (CDCl_3): δ 2,35s(3H), 2,70s(3H), 7,05m(1H),
7,40m(2H), 7,86s(1H).

Análisis para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}_3$:

Calculado: C, 44,00; H, 4,62; S, 44,06

Encontrado: C, 43,81; H, 4,83; S, 44,00

20 (3) 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(para-isobutilfe
nil)-etileno

IR (nítido): 1610, 1510, 1470, 1420, 1065, 950,
800 cm^{-1}

25 RMN (CDCl_3): δ 0,91d(6H, J=6Hz), 1,5-2,2m(1H),
2,33s(3H), 2,71d(2H, J=7Hz),
2,76s(3H), 7,18, 7,81 A_2B_2 q(4H),
7,59s(1H).

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{OS}_2$:

Calculado: C, 62,64; H, 7,51; S, 23,89

30 Encontrado: C, 62,32; H, 7,48; S, 24,07

1 (4) 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(para-aminofenil)-
-etileno

Punto de fusión: 165,0 - 165,5°C (en acetona)

IR (nujol): 3440, 3320, 3200, 1170, 1010 cm^{-1}

5 Análisis elemental para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$:

Calculado: C, 52,83; H, 5,76; N, 6,16; S, 28,20

Encontrado: C, 52,70; H, 5,91; N, 6,41; S, 28,00

10 (5) 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(para-dimetilamino-
fenil)-etileno

Punto de fusión: 66,2 - 66,8°C

IR (nujol): 1045 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,27s(3H), 2,66s(3H), 2,98s(6H),
7,46s(1H), 6,66d(2H, J=9Hz),
7,86d(2H, J=9Hz).

15 Análisis elemental para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NOS}_2$:

Calculado: C, 56,44; H, 6,71; N, 5,48; S, 25,10

Encontrado: C, 56,40; H, 6,64; N, 5,40; S, 24,85

20 (6) 1-metilsulfinil-1-metiltio-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(piperidinil-1)fenil- $\sqrt{7}$ -etileno.

IR (nítido): 1063 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 1,45-1,85m(6H), 2,29s(3H), 2,69s(3H)
2,9-3,1m(4H), 6,97d(1H, J=9Hz),
7,67 dxd(1H, J=2 y 9Hz), 7,99d(1H),
7,99d(1H, J=2Hz), 7,44s(1H).

25 Espectro de masas: m/e 331, 330, 329 (M^+),
266, 265, 251.

(7) 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(meta-benzoilfenil)etileno.

30 IR (nítido): 1657, 1320, 1290, 1065, 723, 711 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,30s(3H), 2,76s(3H), 7,3-8,2m(9H),
8,26s(1H).

Ejemplo 1.

1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(tiónil-2)-etileno
(7,165 g) se disolvió en 25 ml de cloruro de metileno y,
agitando y con enfriamiento por hielo, se añadió, gota a go-
ta, a lo largo del curso de una hora, una solución compues-
ta por 3 ml de cloruro de tiónilo y 25 ml de cloruro de me-
tileno. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante
3 horas y, seguidamente, se añadieron 30 ml de agua. La mez-
cla de reacción se extrajo, seguidamente, con cloruro de me-
tileno. Se separó la capa orgánica, se secó sobre carbonato
potásico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El
residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice,
utilizando benceno como eluyente. Se reunieron los eluatos y
se concentraron bajo presión reducida. El residuo se destiló
bajo presión reducida, para proporcionar 1,784 gramos de
1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(tiónil-2)etileno, que tenía un
punto de ebullición de 106 a 115°C/0,06-0,07 mmHg.

IR (nítido): 2905, 1418, 1228, 797, 701 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,16s(3H), 2,42s(3H), 6,91 dxd(1H,
J=4 y 5Hz), 7,23 dxd(1H, J=1 y 5 Hz),
7,43 dxd(1H, J=1 y 4 Hz).

Ejemplo 2.

1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(tiónil-2)-etileno
(5,052 gramos) se disolvió en 25 ml de cloruro de metileno,
y se añadieron 4 ml de trietilamina. Seguidamente, se añadió,
gota a gota, a -10°C, una solución de cloruro de tiónilo (2
ml) en 25 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a
-10°C durante 35 minutos. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla

1 de reacción se extrajo con 100 ml de cloruro de etileno. Se
separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces
con 50 ml de cloruro de metileno. Se reunieron las capas or-
gánicas, se secaron sobre carbonato potásico anhidro, y se
5 concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatogra-
fió sobre una columna de gel de sílice, utilizando benceno
como eluyente. Los eluatos se reunieron y se destilaron bajo
presión reducida, para proporcionar 3,869 gramos de una frac-
ción que tenía un punto de ebullición de 113 a 124°C/0,063-
10 0,1 mm Hg.

El producto se disolvió en 50 ml de metanol y se
añadieron 0,5 ml de metanol saturado con cloruro de hidró-
geno. Seguidamente, se calentó la mezcla bajo reflujo duran-
te 8 horas y se concentró bajo presión reducida. La destila-
15 ción del residuo bajo presión reducida, proporcionó 2,322
gramos de α -metiltio-(tienil-2)acetato de metilo, en forma
de aceite amarillo pálido.

Punto de ebullición: 97 - 100°C/0,08 mmHg

IR (nítido): 1740, 1433, 1313, 1243, 1150, 703 cm^{-1}

20 RMN (CDCl_3): δ 2,13s(3H), 3,80s(3H), 4,80s(1H),
6,8-7,35m(3H).

Análisis elemental para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$:

Calculado: C, 47,50; H, 4,98; S, 31,70

25 Encontrado: C, 47,84; H, 5,10; S, 31,33

Ejemplo 3.

1,1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(tienil)-2-etileno
(1,523 g) se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno y se
añadió 1 ml de trietilamina. Agitando y enfriando con hie-
30 lo, se añadió, gota a gota, una solución consistente en 0,6 ml

1 de cloruro de tionilo y 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se
añadieron cloruro de metileno (100 ml) y agua. Se separó la
5 capa orgánica resultante. La capa acuosa se extrajo dos veces con 30 ml de cloruro de metileno. Se reunieron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de Florisil (es decir, silicato magnésico cromatográfico), utilizando benceno/n-hexano como eluyente para proporcionar 1,394 g de un aceite amarillo. A
10 partir de su espectro de RMN se encontró que este producto era una mezcla de 1,1-bis-(metiltio)-2-cloro-2-(tienil-2)etileno y 1,1-bis-(metiltio)-2-(tienil-2)etileno, y que contenía 1,214 gramos del 1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(tienil-2)etileno desecado. El rendimiento fue del 73,5%.

Ejemplo 4.

El producto crudo obtenido en el Ejemplo 3 (325 mg) se disolvió en 10 ml de metanol y se añadieron 0,1 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla se
20 calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice; utilizando benceno/n-hexano, como eluyente, para proporcionar 258 mg de un aceite incoloro. A partir de su espectro de RMN se determinó que este producto era una mezcla consistente en 236 mg de α -metiltio-(tienil-2)acetato de metilo y 22 mg de 2-tienilacetato de metilo.

Ejemplo 5.

30 La mezcla (204 mg) de α -metiltio-(tienil-2)acetato de metilo y 2-tienilacetato de metilo, obtenida en el

1 ejemplo 4, se disolvió en 10 ml de metanol y se añadieron
0,4 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidró-
5 geno y 15 mg de volframato sódico dihidrato. La mezcla se
agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió
agua (40 ml) y se extrajo la mezcla de reacción, por tres
veces, con 40 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica
se secó sobre sulfato sódico, se concentró bajo presión-re-
ducida y se cromatografió sobre una columna de gel de sí-
lice, utilizando benceno/cloruro de metileno como eluyente,
10 para proporcionar 196 mg de α -metilsulfonil-(tienil-2)ace-
tato de metilo en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 102,5 - 103,5°C (benceno-hexano)

IR (KBr): 1738, 1339, 1320, 1302, 1200, 1117 cm^{-1}

15 RMN (CDCl_3): δ 2,95s(3H), 3,90s(3H), 5,22s(1H),
6,9-7,5m(3H).

Análisis elemental para: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$:

Calculado: C, 41,01; H, 4,30; S, 27,37

Encontrado: C, 40,90; H, 4,23; S, 27,09

20

Ejemplo 6.

25

30

α -metiltio(tienil-2)acetato de metilo (1,956 g)
se disolvió en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y se añadieron
10 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido potásico. La
mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas
y 50 minutos. Se añadió agua (20 ml) y 10 ml de ácido sul-
fúrico 3 N. La mezcla se extrajo seguidamente, por cuatro
veces, con 50 ml de éter dietílico. Las capas etéreas se
reunieron, se secaron con sulfato sódico anhidro y se con-
centraron bajo presión reducida para proporcionar 1,668 g
de ácido α -metiltio(tienil-2)acético en forma de cristales

1 amarillo pálido. Los cristales se purificaron por recristalización en éter dietílico/n-hexano.

Punto de fusión: 75 - 75,5°C.

IR (nítido): 3200 - 2300, 1700 cm^{-1}

5 RMN (CDCl_3): δ 2,15s(3H), 4,76s(1H), 6,86-7,32m(3H),
9,59 ancho s (1H).

Análisis elemental para: $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{S}_2$:

Calculado: C, 44,66; H, 4,28; S, 34,06

10 Encentrado: C, 44,53; H, 4,22; S, 34,05

Ejemplo 7.

15 Acido α -metiltio(tienil-2)acético (1,731 g) y 10 mg de volframato sódico se añadieron a 20 ml de metanol, y se añadieron 3,34 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 70 horas. Se añadieron agua (30 ml) y 30 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se separó. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con 30 ml de cloruro de metileno. Se reunieron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar cristales amarillos. Los cristales se disolvieron en benceno y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La recristalización de los cristales amarillos resultantes, en benceno/hexano, proporcionó 997 mg de ácido α -metilsulfonil-(tioril-2)acético, en forma de cristales de color amarillo pálido.

Punto de fusión: 126,5 - 127°C.

25 IR (KBr): 3600-2000, 1725 (sh), 1695, 1315
30 1123 cm^{-1}

1 RMN (d_6 -DMSO) : δ 2,98s(3H), 5,87s(1H), 7,05 dxd
(1H, J=3,5 y 5 Hz), 7,26 dxd(1H,
5 J=1 y 3,5 Hz), 7,60 dxd (1H, J=1
y 5 Hz).

5 Análisis elemental para $C_7H_8O_4S_2$:

Calculado: C, 38,17; H, 3,66; S, 29,12

Encontrado: C, 37,99; H, 3,63; S, 29,18

10 Ejemplo 8.

α -metiltio-(tienil-2)acetato de metilo (1,067 g)
y 10 mg de volframato sódico se añadieron a 20 ml de metanol
y se añadieron 0,6 ml de una solución acuosa al 30% de peró-
xido de hidrógeno. La mezcla se agitó a la temperatura am-
15 biente durante 35 minutos. Se añadieron cloruro de metileno
(50 ml) y 50 ml de agua. La capa orgánica resultante se se-
paró y la capa acuosa se extrajo, por tres veces, con 50 ml
de cloruro de metileno. Se reunieron las capas orgánicas. Se
secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron bajo
20 presión reducida y se cromatografiaron sobre una columna de
gel de sílice, utilizando benceno como eluyente, para pro-
porcionar 427 mg de una sustancia oleosa amarilla. A partir
de sus espectros de RMN e IR, se determinó que este produc-
to era una mezcla de diastereoisómeros de α -metilsulfinil-
-(tienil-2)acetato de metilo.

25 RMN ($CDCl_3$): δ

Componente A: 2,36s(3H), 3,60s(3H), 4,93s(1H),
6,97-7,40m(3H).

Componente B: 2,47s(3H), 3,60s(3H), 4,97s(1H),
6,97-7,40m(3H).

30 IR (nítido): 1735, 1432, 1316, 1246, 1159, 1056,
708, 490 cm^{-1}

Ejemplo 9.

Una mezcla de 85:15 (257 mg) de 1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(tienil-2)etileno y 1,1-bis(metiltio)-2-(tienil-2)etileno se añadió a 15 ml de etanol y se añadieron 0,1 ml de etanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla se puso a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, utilizando benceno/hexano como eluyente, para proporcionar 214 mg de α -metiltio-(tienil-2)acetato de etilo, en forma de un aceite incoloro.

IR (nítido): 1730 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 1,28s(3H, J=7Hz), 2,13s(3H), 4,22q(2H, J=7Hz), 4,75s(1H), 6,8-7,4m(3H).

Ejemplo 10.

Una mezcla 85:15 (1,902 gramos) de 1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(tienil-2)etileno y 1,1-bis(metiltio)-2-(tienil-2)etileno se disolvió en 15 ml de n-butanol, y se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agitó a 65°C durante 31 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, utilizando n-hexano/benceno como eluyente, para proporcionar 1,376 g de α -metiltio-(tienil-2)acetato de n-butilo, en forma de aceite amarillo pálido.

IR (nítido): 1737 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 0,90t(3H, J=7Hz), 1,17-1,79m(4H), 2,09s(3H), 4,14t(2H, J=6Hz), 4,73s(1H), 6,83-6,96m(1H), 7,01-7,32m(2H).

Ejemplo 11.

1-isopropilsulfinil-1-isopropiltio-2-(tienil-2)etileno (2,008 g) se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno

1 y se añadió 1 ml de trietilamina. Agitando a -20°C , se añadi-
dieron, gota a gota, 0,6 ml de cloruro de tionilo. La mez-
cla se agitó a -20°C durante 65 minutos y se añadieron 30
5 ml de agua. Seguidamente, se extrajo la mezcla de reacción,
por tres veces, con 30 ml de cloruro de metileno. La capa
orgánica se secó sobre carbonato potásico anhidro y se con-
centró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió
sobre una columna de gel de sílice, utilizando hexano/ben-
ceno como eluyente, para proporcionar 2,025 g de aceite ama-
10 rillo compuesto principalmente por 1,1-bis-(isopropiltio)-
-2-cloro-2-(tienil-2)-etileno.

IR (nítido): 1230, 1152, 1050, 798, 702 cm^{-1}

15 RMN (CDCl_3): δ 1,27d(6H, J=7Hz), 1,32d(6H, J=7Hz),
3,38 septeto(1H, J=7Hz), 3,55
septeto(1H, J=7Hz), 6,83-6,98m(1H),
7,16-7,31m(1H), 7,42-7,56m(1H).

Ejemplo 12.

El aceite amarillo (939 mg) obtenido en el ejemplo
11 se disolvió en 10 ml de metanol y se añadieron 0,1 ml de
20 metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla se puso
a reflujo durante 26 horas y 50 minutos. La mezcla de reac-
ción se concentró bajo presión reducida y se cromatografió
sobre una columna de gel de sílice, utilizando hexano/ben-
ceno como eluyente, para proporcionar 181 mg de α -isopro-
25 piltio(tienil-2)acetato de metilo y 198 mg de 1,1-bis(iso-
propiltio)-2-cloro-2-(tienil-2)etileno. Los resultados del
análisis del acetato fueron los siguientes:

IR (nítido): 1743, 1401, 1243, 1140, 695 cm^{-1}

30 RMN (CDCl_3): δ 1,14d(3H, J=7Hz), 1,16d(3H, J=7Hz)
2,94 septeto(1H, J=7Hz), 3,71s(3H),

1 4,86s(1H), 6,87 dxd(1H, J=4 y 5,5Hz),
7,05 difuso d(1H, J=4Hz), 7,10
difuso d(1H, J=5,5Hz).

Ejemplo 13.

5 1,1-bis(isopropiltio)-2-cloro-2-(tienil-2)-etileno
(1,934 g) se disolvió en 30 ml de metanol y se añadieron 0,1
ml de ácido perclórico al 70%. La mezcla se puso a reflujo
durante 10 días. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mez-
cla de reacción, por tres veces, con 40 ml de éter dietílico).
10 La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se
concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió
sobre una columna de gel de sílice, utilizando n-hexano/ben-
ceno como eluyente para proporcionar 555 mg de α -isopropil-
tio(tienil-2)acetato de metilo y 1.153 mg del material de
15 partida sin reaccionar.

Ejemplo 14.

1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(tienil-3)-etileno
(11,734 g) se disolvieron en 50 ml de cloruro de metileno
y se añadieron 8 ml de trietilamina. Agitando a -50°C, se
20 añadió una solución consistente en 4 ml de cloruro de tio-
nilo y 25 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a
-15°C-0°C, durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mez-
cla de reacción se extrajo por cuatro veces con 50 ml de clo-
ruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre carbonato
25 potásico anhidro/sulfato sódico anhidro, y se concentró ba-
jo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una
columna de Florisil, utilizando benceno como eluyente para
proporcionar 11,595 g de 1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(tie-
nil-3)etileno.

30 IR (nítido): 828, 759 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,17s(3H), 2,40s(3H), 7,06-7,34m(2H),
7,38-7,51m(1H).

Ejemplo 15.

1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(tienil-3)etileno
(10,886 g) se disolvió en 100 ml de metanol y se añadió 1
ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla
se puso a reflujo durante 16 horas y 40 minutos. La mezcla
de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo
se destiló bajo presión reducida, para proporcionar 7,178 g
de una fracción que tenía un punto de ebullición de 80 a 95
 $^{\circ}\text{C}$ (principalmente de 93 a 95 $^{\circ}\text{C}$)/0,12 mm Hg. A partir de
los siguientes datos, se determinó que este producto era
 α -metiltio(tienil-3)acetato de metilo. Se obtuvieron muestras
para análisis, mediante la redestilación de este producto.

IR (nítido): 1738 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,04s(3H), 3,72s(3H), 4,56s(1H),
7,05-7,40m(3H).

Análisis elemental para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$:

Calculado: C, 47,50; H, 4,98; S, 31,70

Encontrado: C, 47,60; H, 4,95; S, 31,46

Ejemplo 16.

α -metiltio(tienil-3)acetato de metilo (5,045 g)
se disolvió en 60 ml de 1,2-dinitoetano, y se añadieron
20 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido potásico. La
mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas y
10 minutos. Se añadieron agua (30 ml) y 6 ml de ácido sul-
fúrico diluido 3 N. Seguidamente, se extrajo la mezcla de
reacción, por tres veces, con 50 ml de éter dietílico. La
capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se con-

1 centró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en benceno/hexano para proporcionar 3,291 g de un ácido α -metiltio-(tienil-3)acético, en forma de cristales amarillo pálidos.

5 Punto de fusión: 73,5 - 74,0°C

IR (KBr): 3400-2000, 1695, 1413, 1293, 1242, 1211, 1170 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,10s(3H), 4,56s(1H), 7,06-7,39 m(3H), 9,86 ancho (1H).

10 Análisis elemental para $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{S}_2$:

Calculado: C, 44,66; H, 4,28; S, 34,06

Encontrado: C, 44,84; H, 4,30; S, 33,80

Ejemplo 17.

15 Acido α -metiltio-(tienil-3)acético (1,487g) se disolvió en 20 ml de metanol y se añadieron 10 mg de wolframato sódico y 2,5 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 3 días. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo cuatro
20 veces con 80 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. La cristalización en cloruro de metileno/tetracloruro de carbono proporcionó 950 mg de un ácido α -metil sulfonil-(tienil-3)acético, en forma de cristales amarillo
25 pálido.

Punto de fusión: 123 - 123,5°C

IR (KBr) : 3600-2100, 1720 (sh), 1696, 1308, 1125 cm^{-1}

30 RMN (d_6 -DMSO): δ 3,30s(3H), 5,97d(1H), 7,59 dxd(1H, J=2 y 5Hz), 7,91 dxd (1H, J=3 y 5Hz), 8,06 dxd(1H, J=2 y 3Hz).

1 Análisis elemental para $C_7H_8O_4S_2$:

Calculado: C, 38,17; H, 3,66; S, 29,12

Encontrado: C, 38,12; H, 3,64; S, 29,15

5 Ejemplo 18.

1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(fúril-2)etileno
(10,201 gramos) se disolvió en 50 ml de cloruro de metileno y se añadieron 8 ml de trietilamina. Agitando a $-10^{\circ}C$, se añadieron, gota a gota, 4,4 ml de cloruro de tionilo y 25 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a $-10^{\circ}C$ - $0^{\circ}C$ durante 1,5 horas y, seguidamente, a $0^{\circ}C$ - temperatura ambiente, durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo cuatro veces con 50 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de Florisil, utilizando hexano/benceno como eluyente, para proporcionar 5,670 g de un aceite amarillo que consistía principalmente en 1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(fúril-2)etileno.

20 El aceite obtenido se disolvió en 100 ml de metanol y se añadió 1 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla se puso a reflujo durante 15 horas y 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, utilizando hexano/benceno como eluyente, para proporcionar un aceite amarillo pálido que consistía principalmente en 3,811 g de α -metiltio-(fúril-2)acetato de metilo.

IR (nítido): 1744 cm^{-1}

25 NMR ($CDCl_3$): δ 2,08s(3H), 3,73s(3H), 4,56s(1H),
30 6,29 dxd(1H, J=2 y 3Hz), 6,41 dxd

1 (1H, J=0,5 y 3Hz), 7,34 dxd (1H,
J=0,5 y 2Hz).

5 El aceite resultante se hidrolizó de una manera
acostumbrada, a la temperatura ambiente, utilizando hidró-
xido potásico en 1,2-dimetoxietano. La cristalización del
producto crudo resultante en hexano/benceno, proporcionó
ácido α -metiltio-(fúril-2)acético.

Punto de fusión: 62,0 - 62,5°C
IR (KBr): 3300-2000, 1698 cm^{-1}
10 RMN (CDCl_3): δ 2,12s(3H), 4,58s(1H), 6,29 dxd
(1H, J=2 y 3Hz), 6,44 dxd (1H,
J=1 y 3Hz), 7,35 dxd (1H, J=1 y
2Hz), 9,50 ancho (1H).

15 Análisis elemental para $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$:
Calculado: C, 48,82; H, 4,68; S, 18,62
Encontrado: C, 48,87; H, 4,72; S, 18,75

Ejemplo 19.

20 Acido α -metiltio-(fúril-2)acético (659 mg) se di-
solvió en 10 ml de metanol y se añadieron 10 mg de volframa-
to sódico y 1,5 ml de una solución acuosa al 35% de peróxi-
do de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la tempe-
ratura ambiente durante 75 horas. Se añadió agua (30 ml) y
25 la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 50 ml de
cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato
sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El acéi-
te residual cristalizó pronto. La sustancia oleosa restante
se hizo que fuera absorbida por una placa de porcelana sin
vidriar, para proporcionar 331 mg de ácido α -metilsulfonil-
30 -(fúril-2)acético, en forma de cristales.

1 Punto de fusión: 97,0 - 97,5°C (en cloroformo/benceno)

IR (KBr): 3600-2200, 1725(sh), 1707, 1315, 1133 cm⁻¹

5 RMN (CDCl₃): δ 3,04s(3H), 5,19s(1H), 6,46 dxd (1H, J=2 y 4Hz), 6,75 dxd(1H, J=1 y 4Hz), 5,51 dxd(1H, J=1 y 2Hz), 8,92s(1H).

Análisis elemental para C₇H₈O₅S:

10 Calculado: C, 41,17; H, 3,95; S, 15,70

Encontrado: C, 44,11; H, 3,82; S, 15,58

Ejemplo 20.

15 1-metilsulfinil-2-metiltio-2-feniletileno (1,568 g) se disolvió en 10 ml de cloruro de metileno y, agitando y enfriando con hielo, se añadió, gota a gota, durante el curso de 30 minutos, una solución consistente en 0,71 ml de cloruro de tionilo y 6 ml de cloruro de metileno. Enfriando con hielo, se agitó la mezcla durante 1,5 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en 20 una columna de Florisil, utilizando benceno/hexano como eluyente, para proporcionar 1,494 g de 1,1-bis-(metiltio)-2-cloro-2-feniletileno, en forma de aceite incoloro.

IR (nítido): 2910, 1440, 850, 735, 690 cm⁻¹

25 RMN (CDCl₃): δ 2,17s(3H), 2,47s(3H), 7,38s(5H).

Espectro de masas: m/3 232 (M⁺ +2, 42%), 230 (M⁺, 99%), 180 (37%), 170(37%), 168 pico base), 133 (34%), 89(46%).

30 La oxidación de este compuesto con peróxido de hidrógeno, en presencia de volframato sódico, proporcionó 1-me

1 til-sulfinil-1-metilsulfonil-2-cloro-2-feniletileno.
Punto de fusión: 143 - 144°C (en benceno/hexano)
IR (KBr): 1535, 1318, 1312 (sh), 1132, 1058, 980,
960, 743, 699, 540, 520 cm^{-1}
5 RMN (CDCl_3): δ 3,24s(3H), 3,39s(3H), 7,2-7,6m(5H).
Análisis elemental para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{S}_2$:
Calculado: C, 43,08; H, 3,98; S, 23,01
Encontrado: C, 43,41; H, 3,92; S, 23,05

10 Ejemplo 21.

1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-feniletileno (601 mg) se añadió a 10 ml de metanol, y se añadieron 0,1 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla se puso a reflujo durante 5 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice, utilizando hexano/benceno como eluyente para proporcionar 420 mg de α -(metiltio)fenilacetato de metilo, con un rendimiento del 82%.

IR (nítido): 1743 cm^{-1}
20 RMN (CDCl_3): δ 2,03s(3H), 3,71s(3H), 4,50s(1H),
7,15-7,50m(5H).

La oxidación de este producto con peróxido de hidrógeno, en presencia de wolfrato sódico en metanol, proporcionó un derivado de sulfona. Punto de fusión: 104-105°C (en tetracloruro de carbono/hexano).

IR (KBr): 1738, 1312, 1306 (sh), 1029 cm^{-1}
25 RMN (CDCl_3): δ 2,92s(3H), 3,86s(3H), 4,99s(1H),
7,2-7,7m(5H).

Análisis elemental para: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$:

30 Calculado: C, 52,62; H, 5,30; S, 14,05

1 Encontrado: C,52,59; H,5,27; S,14,01

Ejemplo 22.

5 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-feniletileno (1,154 g)
se disolvió en 15 ml de cloruro de metileno y se añadió 1 ml
de trietilamina. Enfriando a -15°C , se añadieron 0,55 ml de
10 oxocloruro de fósforo. La mezcla se agitó a -15°C durante una
hora y, seguidamente, a la temperatura ambiente durante 2
horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla de reacción se ex-
trajo, por tres veces, con 30 ml de cloruro de metileno. La
15 capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se con-
centró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en
una columna de Florisil, utilizando hexano/benceno como elu-
yente, para proporcionar 1,180 g de 1,1-bis-(metiltio)-2-
-cloro-2-feniletileno, con un rendimiento de 94%.

15 Ejemplo 23.

20 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(para-isobutilfenil)-
-etileno (701 mg) se disolvió en 2 ml de cloroformo y se aña-
dieron 0,50 ml de trietilamina. Agitando y enfriando con hie-
lo, se añadieron, durante 10 minutos, 5 ml de una solución
25 en cloroformo de 360 mg de cloruro de tionilo. La mezcla se
agitó adicionalmente durante 30 minutos, enfriando con hielo
y se añadió cloroformo en una cantidad suficiente para ajus-
tar la cantidad total de la mezcla a 30 ml. Seguidamente, se
lavó la mezcla dos veces con 10 ml de agua. La capa orgánica
30 se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró bajo pre-
sión reducida y se cromatografió en una columna de Florisil
utilizando benceno como eluyente, para proporcionar 628 mg
de 1,1-bis-(metiltio)-2-cloro-2-(para-isobutilfenil)etileno,
en forma de aceite incoloro, con un rendimiento del 84%.

30 IR (nítido): 1505, 1470, 860, 850, 820, 795, 760,
745 cm^{-1}

1 RMN (CDCl_3): δ 0,89d(6H, J=6Hz), 1,6-2,0m(1H),
2,12s(3H), 2,41s(3H), 2,44d(2H,
J=7Hz), 6,97-7,36 A_2B_2 q (4H).

5 Espectro de masas: m/e 288 ($\text{M}^+ + 2$), 286 pico base, M^+), 245, 243, 57.

Ejemplo 24.

1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(para-isobutilfenil) etileno (592 mg) se disolvió en 6 ml de metanol anhidro y se añadieron 0,1 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió en columna de gel de sílice, utilizando benceno como eluyente para proporcionar 471 mg de α -metiltio(para-isobutilfenil)acetato de metilo en forma de aceite incoloro, con un rendimiento de 90%.

15

IR (nítido): 1745, 1150, 1010 cm^{-1}

20

RMN (CDCl_3): δ 0,89d(6H, J=6Hz), 1,5-2,1m(1H),
2,06s(3H), 2,43d(2H, J=7Hz),
3,75s(3H), 4,47s(1H), 7,0-7,5 A_2B_2
q(4H).

Espectro de masas: m/e 252 (M^+), 205, 193 (pico base).

Ejemplo 25.

1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(meta-fenoxifenil)etileno (4,56 g) se disolvió en 40 ml de cloruro de metileno y se añadieron 2 ml de piridina. Agitando y enfriando con hielo, se añadieron gota a gota, a lo largo de 5 minutos, 10 ml de una solución en cloruro de metileno de 2,15 g de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó adicionalmente durante una hora, enfriando con hielo, y se añadió cloruro de metileno

30

1 en una cantidad suficiente para ajustar la cantidad total de
la mezcla a 80 ml. Seguidamente, se lavó tres veces la mez-
cla con 20 ml de agua. El producto se secó sobre sulfato só-
5 dico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El resi-
duo se cromatografió en una columna de Florisil, utilizando
hexano/benceno, como eluyente, para proporcionar 3,403 g de
1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(meta-fenoxifenil)-etileno en
forma de aceite, con un rendimiento del 70%. Se obtuvieron
muestras para análisis, mediante destilación de intervalo
10 corto, de este producto (160-180°C)(temperatura del baño)/
0,01 mm Hg).

IR (nítido): 1590, 1580, 1490, 1480, 1430, 1255,
1215, 840, 760, 690 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,11s(3H), 2,40s(3H), 6,8-7,4m(9H).

15 Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$:

Calculado: C, 59,52; H, 4,68; S, 19,86

Encontrado: C, 59,43; H, 4,50; S, 19,91

Ejemplo 26.

20 Se añadió metanol anhidro (15 ml) a 2,781 g) 8,61
milimoles) de 1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(meta-fenoxifenil)
etileno y se añadieron 0,3 ml de metanol saturado con cloru-
ro de hidrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 ho-
ras. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y el re-
25 siduo se cromatografió en una columna de gel de sílice, uti-
lizando hexano/benceno como eluyente, para proporcionar
2,284 g de α -metiltio(meta-fenoxifenil)acetato de metilo,
en forma de aceite, con un rendimiento del 92%. Se obtuvieron
muestras para el análisis, mediante destilación simple de
30 este producto (140-160°C)(temperatura del baño)/0,02 mm Hg).

1 IR (nítido): 1740, 1585, 1490, 1250, 1150, 760,
690 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,04s(3H), 3,68s(3H), 4,42s(1H),
6,8-7,4m(9H).

5 Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$:

Calculado: C, 66,64; H, 5,59; S, 11,12

Encontrado: C, 66,45; H, 5,47; S, 10,88

Ejemplo 27.

10 Método A.

15 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(para-dimetilamino)fe-
nil)-etileno (1,500 g) se disolvió en 30 ml de cloroformo y
se añadieron 1,5 ml de trietilamina. Agitando a -20°C , se
añadieron, gota a gota, durante el curso de 5 minutos, 0,7
20 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a esta tempera-
tura durante una hora y, seguidamente, a la temperatura am-
biente durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml). Se separó la
capa orgánica y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El
producto seco se concentró bajo presión reducida y se aña-
dieron 20 ml de metanol y 1 ml de metanol saturado con clo-
25 ruro de hidrógeno. La mezcla se calentó bajo reflujo duran-
te 14,5 horas y se concentró bajo presión reducida. Se aña-
dió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se
agitó la mezcla durante un rato y, seguidamente, se extrajo
por tres veces, con 50 ml de éter dietílico.

30 La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhi-
dro, se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió
en una columna de gel de sílice, utilizando cloruro de meti-
leno como eluyente para proporcionar 713 mg de α -metiltio-
-(para-dimetilamino)acetato de metilo en forma de cris-

1 tales amarillo pálido, con un rendimiento del 51%.

Método B.

5 Una solución en metanol 1,1 N (50 ml) de cloruro de hidrógeno se añadió a 3,547 g de 1-metilsulfinil-1-metil-
tio-2-(para-dimetilaminofenil)etileno, y se calentó la mezcla a reflujo durante 13 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió al residuo, hasta que no se formó más espuma, una solución acuosa saturada de bicarbonato
10 sódico. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua y, seguidamente, se secó a vacío. La recristalización en hexano del sólido resultante, proporcionó 2,697 g de α -metiltio-(para-dimetilaminofenil)acetato de metilo, en forma de cristales incoloros, con un rendimiento del 81%.

15 Punto de fusión: 80,5 - 81,5°C

IR (nujol): 1730 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,02s(3H), 2,89s(6H), 3,66s(3H),
4,40s(1H), 6,62d(2H, J=9Hz), 7,25d
(2H, J=9Hz).

20 Análisis elemental para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$:

Calculado: C, 60,22; H, 7,16; N, 5,85; S, 13,40

Encontrado: C, 60,13; H, 7,00; N, 5,68; S, 13,35

Ejemplo 28.

25 α -metiltio-(para-dimetilaminofenil)acetato de metilo (1,215 g) se disolvió en 20 ml de metanol, y se añadieron 30 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La mezcla se agitó a 70°C durante 14 horas. La mezcla se acidificó a un pH de 5 con ácido clorhídrico concentrado y se
30 extrajo de manera continua con acetato de etilo. La capa or-

1 gánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida, para proporcionar 0,951 g de ácido α -metiltio(para-dimetilaminofenil)acético con un rendimiento del 83%.

5 Punto de fusión: 98,0 - 99,0°C (en éter dietílico)

IR (nujol): 3000-2500, 1730, 1690 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 2,06s(3H), 2,89s(6H), 4,39s(1H),
6,65d(2H, J=9Hz), 7,26d(2H, J=9Hz),
7,5 s ancho (1H).

10 Análisis elemental para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$:

Calculado: C, 58,64; H, 6,71; N, 6,22; S, 14,23

Encontrado: C, 58,67; H, 6,72; N, 6,13; S, 14,09

Ejemplo 29.

15 α -metiltio(para-dimetilaminofenil)acetato de metilo (105 mg) se disolvió en 10 ml de metanol y se añadieron 8,2 mg de volframato sódico dihidrato y 0,6 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 60 horas. El peróxido de hidrógeno restante se descompuso con tiosulfato sódico y se añadieron a la mezcla 20 ml de agua. A continuación, se extrajo tres veces con 10 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. La recristalización
20 del producto en metanol proporcionó 76 mg de α -metilsulfo-
25 nil(para-dimetilaminofenil)acetato de metilo, con un rendimiento de 63,5%.

Punto de fusión: 136,0 - 136,5°C (en hexano)

IR (nujol): 1735 cm^{-1}

30 RMN (CDCl_3): δ 2,84s(3H), 2,93s(6H), 3,78s(3H),

1 4,82s(1H), 6,66d(2H, J=8,5Hz),
7,35d(2H, J=8,5Hz).

3 Análisis elemental para $C_{12}H_{17}NO_4S$:

5 Calculado: C,53,12; H,6,32; N,5,16

Encontrado: C,52,96; H,6,24; N,4,96

Ejemplo 30.

10 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(para-aminofenil)-eti-
leno (892 mg) se disolvió en 90 ml de metanol y se añadieron
10 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mez-
cla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reac-
ción se concentró bajo presión reducida y se añadieron al re-
siduo 60 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato
15 sódico. Seguidamente, se extrajo la mezcla tres veces con
20 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre
sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida,
para proporcionar 786 mg de α -metiltio(para-aminofenil)acc-
tato de metilo, en forma de aceite amarillo pálido, con un
rendimiento de 95%.

20 Punto de ebullición: 157 - 159°C/1,0 mmHg

IR (nítido): 3500-3200, 1730 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): δ 2,04s(3H), 3,38 ancho (2H), 3,72s
(3H), 4,41s(1H), 6,67d(2H, J=8,5Hz),
7,23d(2H, J=8,5Hz).

25 Análisis elemental para $C_{10}H_{13}NO_2S$:

Calculado: C,56,85; H,6,20; N,6,63; S,15,17

Encontrado: C,56,90; H,6,17; N,6,69; S,14,94

Ejemplo 31.

30 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(para-aminofenil)-eti-

1 leno (47 mg) se disolvió en 2,0 ml de etanol y se añadieron
0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 11
N). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La mez-
cla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió
5 al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato só-
dico. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa
orgánica se secó sobre silicato sódico anhidro y se concen-
tró bajo presión reducida. El residuo se separó y se purifi-
có por cromatografía de capa fina (gel de sílice, benceno)
10 para proporcionar 41 mg de α -metiltio-(para-aminofenil)ace-
tato de etilo, en forma de un aceite amarillo pálido, con un
rendimiento de 88%.

IR (nítido): 3370, 1727, 1620, 1515, 1290,
1150 cm^{-1}

15 RMN (CDCl_3): δ 2,02s(3H), 1,22t(3H, J=7,5Hz),
4,14q(2H, J=7,5Hz), 4,35s(1H),
6,58d(2H, J=8,5Hz), 6,21d(2H,
J=8,5Hz), 3,65 ancho (2H)

20 Espectro de masa: m/e 225 (K^+), 178 (pico base),
152, 136, 106.

Ejemplo 32.

Se repitió el método A del Ejemplo 27, a excepción
de que se utilizó 1-metilsulfinil-1-metiltio-2- β -cloro-4-
-(piperidinil-1)-fenil γ -etileno, en lugar de 1-metilsulfi-
25 nil-1-metiltio-2-(para-dimetilaminofenil)etileno, para ob-
tener así α -metiltio β -cloro-4-(piperidinil-1)-fenil γ aceta-
to de metilo en forma de aceite.

30 Se empleó el método B del Ejemplo 27, para obte-
ner α -metiltio- β -cloro-4-(piperidinil-1)fenil γ acetato de
metilo, de la manera siguiente:

1 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en
metanol 1,1 N, a 64,1 mg de 1-metilsulfinil-1-metiltio-2- $\sqrt{3}$ -
-cloro-4-(piperidinil-1)fenil/etileno y se calentó la mezcla
5 a reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción se concen-
tró bajo presión reducida y se añadió una solución acuosa
saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con clo-
ruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato só-
dico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El resi-
duo se separó y se purificó por cromatografía de capa del-
10 gada (gel de sílice, hexano) para proporcionar 32 mg de α -
-metiltio/ $\sqrt{3}$ -cloro-4-(piperidinil-1)fenil/acetato de metilo,
en forma de aceite, con un rendimiento del 52%.

IR (nítido): 2920, 1740, 1605, 1500 cm^{-1}

15 RMN (CDCl_3): δ 2,10s(3H), 1,5-2,0m(6H), 2,2-3,2m
(4H), 3,76s(3H), 4,23s(1H), 6,9-7,5
m(3H).

Espectro de masa: m/e (M^+ , 7%), 268 (35%), 267
(21%), 266 (pico base), 208 (11%).

Ejemplo 33.

20 1-metilsulfinil-1-metiltio-2-(meta-benzoilfenil)-
-etileno (4,48 g) se disolvió en 20 ml de cloruro de meti-
leno y se añadieron 3 ml de piridina. Agitando y enfriando
con hielo, se añadieron, gota a gota, en el curso de 5 mi-
25 nutos, 3 ml de una solución en cloruro de metileno que con-
tenía 1,86 g de cloruro de tionilo. Enfriando con hielo se
agitó la mezcla adicionalmente durante 30 minutos. Se añadió
cloruro de metileno (20 ml) y se lavó la mezcla tres veces
con 10 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato
sódico anhidro y el disolvente se expulsó por destilación
30 bajo presión reducida. El residuo se cromatografió en una

1 columna de Florisil, utilizando hexano/benceno como eluyente, para proporcionar 3,574 g de 1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(meta-benzoilfenil)etileno, en forma de sales incoloras con un rendimiento de 75%.

5 Punto de fusión: 94 - 96°C (en metanol)
IR (KBr): 1655, 1295, 1215, 760, 720, 650 cm^{-1}
RMN (CDCl_3): δ 2,14s(3H), 2,41s(3H), 7,3-7,9m(9H).
Análisis elemental para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClOS}_2$:
10 Calculado: C, 60,97; H, 4,52; S, 19,15
Encontrado: C, 60,88; H, 4,56; S, 19,27

Ejemplo 34.

15 Se añadió metanol anhidro (20 ml) a 3,429 g de 1,1-bis(metiltio)-2-cloro-2-(meta-benzoilfenil)etileno y se añadieron 0,3 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. El disolvente se expulsó por destilación a presión reducida y el residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice utilizando benceno/cloruro de metileno como eluyente, para
20 proporcionar 2,474 g de α -metiltio(meta-benzoilfenil)-acetato de metilo, en forma de aceite, con un rendimiento del 81%. Se obtuvieron muestras para análisis mediante destilación de intervalo corto de este producto (160-180°C (temperatura de baño)/0,01 mmHg/.

25 IR (nítido): 1740, 1660, 1280, 1150, 710 cm^{-1}
RMN (CDCl_3): δ 2,06s(3H), 3,70s(3H), 4,52s(1H),
7,3-7,9m(9H).
Análisis elemental para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$:
30 Calculado: C, 67,97; H, 5,37; S, 10,68
Encontrado: C, 67,84; H, 5,19; S, 10,50

Ejemplo de referencia 2.

Este es un ejemplo de la síntesis de una nueva cefalosporina, el ácido 7- α -metiltio(tienil-2)acetamido-7-3-acetoximetil-3-cefar-4-carboxílico.

Un milimol de un ácido α -metiltio(tienil-2)acético se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano seco, y se añadieron a esta solución 1,1 milimoles de trietilamina y 1,1 milimoles de cloruro de pivaloilo a -15°C . La mezcla se agitó durante una hora y se enfrió a -40°C con una mezcla de acetona-hielo seco. Una solución obtenida por agitación de 1 milimol de 7-ACA y un milimol de hexametildisilazano en 5 ml de acetonitrilo a 10°C , durante 30 minutos, se añadió a la solución enfriada, y la mezcla resultante se agitó de -40° a -30°C durante 90 minutos y, seguidamente a la temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió el residuo acetato de etilo y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y seguidamente, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se solidificó en éter de petróleo para proporcionar el producto final.

Cromatografía en capa delgada*: $R_f = 0,50$

CIM (concentración inhibidora mínima) contra *Sarcina lutea*

ATCC 9341 : $\leq 0,2$ microgramos/ml.

IR (nujol): δ 3250, 1760, 1730, 1640, 1595, 1525, 1220, 1030, 720 cm^{-1}

(*) En la cromatografía en capa delgada, se utilizó como soporte una placa de gel de sílice (placa de 20 cm), y se uti-

1 lizó un disolvente que consistía en benceno/dioxano/ácido
acético/n-butanol en una proporción de 60/25/12/4.

Ejemplo de referencia 3.

Síntesis del Ibuprofen:-

5 Etapa 1

α -metiltio(para-isobutilfenil)acetato de metilo
(471 mg) se disolvió en 5 ml de dimetilformamida anhidra y,
agitando y enfriando con hielo, se añadieron 75 mg (conte-
nido 65%) de hidruro sódico. Inmediatamente se desprendió
-10 hidrógeno. Cuando la mezcla se agitó durante aproximadamen-
te 10 minutos, cesó la generación de hidrógeno. Se añadió
yoduro de metilo (0,25 ml) y la mezcla se agitó, enfriando
con hielo, durante 30 minutos y, seguidamente, a la tempera-
tura ambiente durante 40 minutos. A continuación, se añadió
15 una solución acuosa de cloruro amónico (0,5 g/30 ml) y la
mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de éter dietílico.
La capa orgánica se lavó dos veces con 10 ml de agua, se
secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo pre-
sión reducida. El residuo se cromatografió en una columna
20 de gel de sílice, utilizando hexano/benceno como eluyente,
para proporcionar 422 mg de α -(para-isobutilfenol)- α -(me-
tiltio)propionato de metilo, en forma de aceite incoloro,
con un rendimiento del 85%.

25 Punto de ebullición: 118 - 120°C/0,1 mmHg

IR (nítido): 1735, 1245, 1105 cm^{-1}

RMN (CDCl_3): δ 0,88d(6H, J=6Hz), 1,78s(3H), 1,97
s(3H), 1,5-2,0m(1H), 2,45d(2H, J=
7Hz), 3,76s(3H), 7,0-7,5 $\text{A}_2\text{B}_2\text{q}$ (4H).

30 Espectro de masas: m/e 266 (M^+), 251, 219 (pico
base), 207, 191, 159.

Etapa 2

Se añadieron agua (2 ml) y 4 ml de metanol a 420 mg de α -(para-isobutilfenil)- α -(metiltio)propionato de metilo. Seguidamente, se añadieron 280 mg (contenido 85%) de hidróxido potásico y se agitó la mezcla a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción, inicialmente heterogénea, se volvió uniforme. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla con 10 ml de cloruro de metileno. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH 1, y se extrajo tres veces con 20 ml de éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida para eliminar el éter dietílico. Así se obtuvieron 394 mg de ácido α -(para-isobutilfenil)- α -(metiltio)propiónico crudo, en forma de aceite, con un rendimiento del 99%. El aceite cristalizó pronto y la recristalización en agua/metanol proporcionó cristales incoloros, que tenían un punto de fusión de 89 a 92°C.

IR (KBr): 3000-2500, 1695, 1295, 1275, 940 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): δ 0,90d(6H, J=6Hz), 1,5-2,0m(1H),
1,80s(3H), 2,02s(3H), 2,46d(2H,

J=7Hz), 7,0-7,5 $\text{A}_2\text{B}_2\text{Q}$ (4H), 13,9s(1H).

Etapa 3

Acido α -(para-isobutilfenil)- α -(metiltio)-propiónico (387 mg) se disolvió en 3 ml de ácido acético y se añadieron 200 mg de polvo de zinc. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se añadieron, además, 200 mg de polvo de cinc y se calentó la mezcla a reflujo durante 18 horas. El polvo de cinc que se aglomeró, fue pulverizado y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo durante 20 horas. Se añadieron agua (30 ml) y 20 ml de éter, y la materia insoluble

1 se separó por filtración. Seguidamente, se añadió ácido
clorhídrico concentrado, para ajustar el pH de la mezcla
a 1, y se extrajo cuatro veces con 20 ml de éter dietílico.
5 La capa orgánica se lavó con 10 ml de agua, se secó sobre
sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida,
para eliminar el éter dietílico y el ácido acético. Se ob-
tuvieron, así, 319 mg de ácido α -(para-isobutilfenil)pro-
piónico, en forma de aceite, que cristalizó pronto. El ren-
10 dimiento de producto crudo fue del 100%. La recristalización
en hexano proporcionó cristales incoloros que tenían un punto
de fusión de 74 a 76°C. Los espectros IR y RMN de este pro-
ducto eran idénticos a los de la muestra auténtica.

Ejemplo de referencia 4.

Síntesis de Fenoprofen:

15

Etapa 1

α -metiltio(meta-fenoxifenil)acetato de metilo
(1,963 g) se disolvió en dimetilformamida anhidra y, enfriand
do con hielo, se añadieron 280 mg (contenido 65%) de hidru-
ro sódico. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Seguida-
20 mente, se añadieron 0,60 ml de yoduro de metilo y se agitó
la mezcla, enfriando con hielo, durante 5 minutos y, segui-
damente, a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Des-
pués de añadir una solución acuosa de cloruro amónico (500
mg/40 ml), se extrajo la mezcla de reacción, por tres veces,
25 con 20 ml de éter dietílico, y se lavó tres veces con 10
ml de agua. El producto se secó sobre sulfato sódico anhi-
dro y se concentró a presión reducida. El residuo se cromat-
ografió en una columna de gel de sílice, utilizando hexa-
no/benceno como eluyente, para proporcionar 1,930 g de α -me-
30 tiltio- α -(meta-fenoxifenil)propionato de metilo, en forma

1 de aceite, con un rendimiento del 94%. La destilación de esta sustancia proporcionó una fracción que hervía a 147-149°C/0,8 mm Hg.

5 IR (nítido): 1735, 1585, 1490, 1240, 1110, 930, 760, 695 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 1,74s(3H), 1,96s(3H), 3,60s(3H), 6,7-7,4m(9H).

Análisis elemental para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$:

10 Calculado: C, 67,52; H, 6,00; S, 10,60

Encontrado: C, 67,56; H, 5,88; S, 10,47

Etapas 2

15 Se añadieron metanol (4 ml) y 2 ml de agua a 663 mg de α -metiltio- α -(meta-fenoxifenil)propionato de metilo y, seguidamente, se añadieron 300 mg de hidróxido sódico. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con 10 ml de éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con aproximadamente 20
20 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo tres veces con 20 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó con 10 ml de agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración bajo presión reducida proporcionó 628 mg de ácido α -metiltio- α -(meta-fenoxifenil)propiónico, en forma de aceite, con un rendimiento de 99%. Este producto cristalizó por reposo a la temperatura ambiente. La recristalización en hexano/tetracloruro de carbono proporcionó cristales incoloros que tenían un punto de fusión de 87 a 88°C.

IR (KBr): 3100-2500, 1695, 1595, 1585, 1490, 1255, 950, 750, 705, 690 cm^{-1}

30 NMR (CDCl_3): δ 1,78s(3H), 2,04s(3H), 6,8-7,4m(9H),

10,30 ancho s(1H).

Análisis elemental para $C_{16}H_{16}O_3S$:

Calculado: C, 66,64; H, 5,59; S, 11,12

Encontrado: C, 66,39; H, 5,52; S, 11,04

5 Etapa 3

Se añadieron agua (1,5 ml) y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado a 432 mg de ácido α -metiltio- α -(meta-fenoxifenil)propiónico y, seguidamente, se añadieron 100 mg de polvo de cinc. Agitando se calentó la mezcla a reflujo durante 2,5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (10 ml) y 30 ml de éter dietílico. La materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se extrajo tres veces con 80 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó con 10 ml de agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, para proporcionar 364 mg de ácido α -(meta-fenoxifenil)propiónico, en forma de aceite. El rendimiento fue del 100%.

15 Ejemplo de referencia 5.

Síntesis de Indoprofen:

20 Etapa 1

α -metiltio-(para-aminofenil)acetato de metilo (760 mg) y 533 mg de anhídrido ftálico se disolvieron en 8 ml de ácido acético y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadieron 100 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo una vez con 20 ml de cloruro de metileno; seguidamente, dos veces con 10 ml de cloruro de metileno cada vez. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 1,222 g de α -metiltio(para-fta

25

30

1 limidofenil)acetato de metilo en forma de cristales incolores, con un rendimiento de 99,5%.

Punto de fusión: 168 - 169°C (en metanol)

IR (KBr): 1785 (w), 1765 (w), 1740, 1714 cm^{-1}

5 RMN (CDCl_3): δ 2,11s(3H), 3,76s(3H), 4,55s(1H),
7,48d(2H, J=8,5Hz), 7,60d(2H, J=8,5
Hz), 7,74-8,00m(4H).

Análisis elemental para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$:

10 Calculado: C, 63,33; H, 4,43; N, 4,10

Encontrado: C, 63,27; H, 4,50; N, 4,01

Etapa 2

15 α -metiltio(para-ftalimidofenil)acetato de metilo (978 mg) se disolvieron en 10 ml de dimetilformamida anhidra y, enfriando con hielo, se añadieron 120 mg de hidruro sódico (contenido 65%). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Seguidamente, se añadieron, gradualmente, 0,25 ml de yoduro de metilo. La temperatura se ajustó a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió una solución acuosa de cloruro amónico (500 mg/30 ml) y la mezcla se extrajo, cuatro veces, con 20 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con 10 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y, seguidamente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con 20 ml de hexano para proporcionar 788 mg de α -metiltio- α -(para-ftalimidofenil)propionato de metilo en forma de cristales incolores, con un rendimiento del 77%.

Punto de fusión: 142 - 145 °C (en etanol)

IR (KBr): 1790, 1770, 1735, 1720, 1510, 1390,
1250, 1105, 890, 725 cm^{-1}

30

1 RMN ($CDCl_3$): δ 1,79s(3H), 1,99s(3H), 3,74s(3H),
7,3-8,0m(8H).
Espectro de masas: m/e 355 (M^+), 308 (pico base),
2,96, 280, 248.

5 Etapa 3

Se añadieron 1 ml de metanol y 1 ml de agua, a
178 mg de α -metiltio- α -(para-ftalimidofenil)propionato de
metilo y, seguidamente, se añadieron 80 mg de hidróxido só-
dico. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante
10 una hora y, seguidamente, a 50-60°C, durante 30 minutos. Se
añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH de
la mezcla a 1, después de lo cual precipitaron cristales in-
coloros. Los cristales se recogieron por filtración, se la-
varon con 15 ml de agua y se secaron. La cantidad de cris-
15 tales secos obtenida fue de 152 mg.

Estos cristales (130 mg), 300 mg de polvo de cinc
y 20 mg de sulfato de cobre anhidro, se añadieron a 1,5 ml
de ácido acético, y la mezcla resultante se calentó a refluj-
jo durante 5 horas, con agitación. Después de enfriar, se
añadieron 30 ml de cloruro de metileno y 20 ml de agua. El
20 precipitado insoluble se separó por filtración. El filtrado
se acidificó hasta un pH de 1 con ácido clorhídrico concen-
trado, y se extrajo tres veces con 60 ml de cloruro de meti-
leno. La capa orgánica se lavó con 20 ml de agua y se secó
25 sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se expulsó por
destilación bajo presión reducida, para proporcionar 86 mg
de ácido α -[para-(1-oxo-2-isoindolinil)fenil]propiónico,
con un rendimiento de 78%.

30

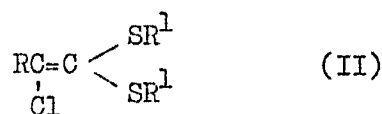
REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar un derivado del ácido α -(alcohlitio)acético, de la fórmula



en la que R representa un grupo tienilo, furilo o arilo, y R^1 y R^2 representan un grupo alcohilo, que comprende hacer reaccionar un mercaptal de α -clorocetena de la fórmula



en la que R y R^1 son como se han definido anteriormente, con un alcohol de la fórmula



en la que R^2 es como se ha definido anteriormente, en presencia de un catalizador ácido.

1 2ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, en el cual la reacción se realiza a una temperatura de 0°C a 150°C.

5 3ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, en el cual el alcohol se utiliza en una cantidad en exceso, como disolvente, y la reacción se realiza en éste.

 4ª.- Un procedimiento para preparar un derivado del ácido alfa-(alcoholtilio)acético.

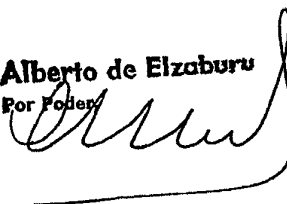
10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

 Esta Memoria consta de cincuenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1.º DE ABRIL DE 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes




29127
VGD.