

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 706 755**

(51) Int. Cl.:

C07C 319/06 (2006.01)
C07C 319/22 (2006.01)
C07C 319/24 (2006.01)
C07C 323/09 (2006.01)
C07C 323/34 (2006.01)
C07C 323/37 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2013 PCT/EP2013/076301**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14090913**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2013 E 13805850 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2931703**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de bis(3-aminofenil) disulfuros y 3-aminotioles**

(30) Prioridad:

12.12.2012 EP 12196615

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2019

(73) Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

(72) Inventor/es:

**HIMMLER, THOMAS y
JOHANNA HAHN, JULIA**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

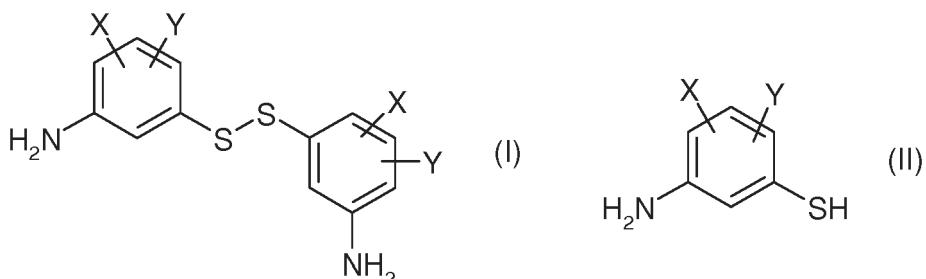
ES 2 706 755 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de bis(3-aminofenil) disulfuros y 3-aminotioles

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de preparación de bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula general (I) y 3-aminotioles de fórmula general (II)



5

en las que los restos

X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄) lineal o ramificado, alcoxi-(C₁-C₄) lineal o ramificado, halógeno o amino.

Con preferencia, los restos

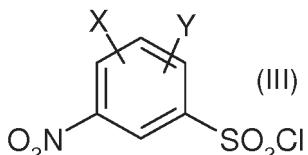
10 X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄) lineal o ramificado, halógeno o amino.

Con preferencia particular, los restos

X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, metilo y etilo, flúor y cloro.

Los bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula general (I) y los 3-aminotioles de fórmula general (II) son productos intermedios importantes para preparar principios activos agroquímicos y principios activos farmacéuticos.

15 La preparación de los 3-aminotioles de fórmula general (II) ya se conoce. Por ejemplo, es posible convertir cloruros de 3-nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III),



en la que los restos X e Y tienen el significado anteriormente citado,

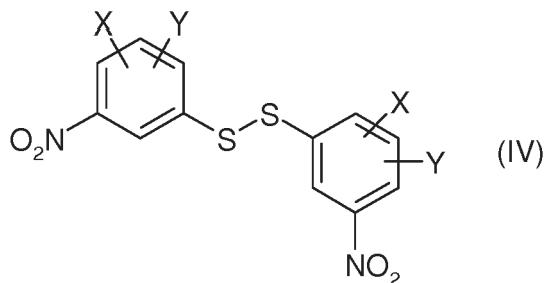
20 en 3-aminotioles de fórmula general (II), haciendo reaccionar los mismos con un gran exceso de un metal tal como cinc (documento EP 2 226 312) o estaño (J. Org. Chem. 21 (1956), 265-70) o con cloruro de estaño (II) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 20 (2010) 1749-1751) en presencia de ácido clorhídrico y un disolvente orgánico.

En estas reacciones, en las que tanto los grupos nitro como los clorosulfonilo se reducen en una etapa, surgen grandes cantidades de sales inorgánicas que tienen que retirarse laboriosamente. Esto se aplica particularmente a sales metálicas medioambientalmente contaminantes tales como cloruro de cinc y cloruro de estaño. Adicionalmente, los rendimientos químicos de este procedimiento de reducción no siempre son satisfactorios.

25 Se conocen también procedimientos multi-etapa de preparación de disulfuros aromáticos, en los que los cloruros de sulfonilo aromáticos se convierten primero con sulfito de hidrógeno sódico en las sales de sodio de los ácidos sulfónicos correspondientes, que se reducen después con dióxido de azufre a los disulfuros de difenilo (documento EP 687 671; documento WO 2007/066844). Estos procedimientos primero requieren dióxido de azufre gaseoso tóxico y segundo no siempre producen rendimientos satisfactorios. También se sabe que los disulfuros de difenilo pueden obtenerse partiendo de cloruros de sulfonilo aromáticos por reducción con trifenilfosfina (Tetrahedron Letters 50 (2009) 7340-2). Tal reducción también puede realizarse por medio de bromuro de hidrógeno en una mezcla de ácido acético y fenol (J. Fluor. Chem. 112 (2001) 287-95). Estos procedimientos, sin embargo, solamente producen rendimientos insatisfactorios y grandes cantidades de deshechos. El más ampliamente usado es el procedimiento de reducción con cantidades estequiométricas de yoduro de hidrógeno (J. Amer. Chem. Soc. 60 (1938) 2729-30; Organic Syntheses, Coll. Vol. 5 (1973) 843; Vol. 40 (1960) 80; Synthesis 2003, 112-6). Este procedimiento normalmente da como resultado altos rendimientos pero es muy caro y técnicamente complejo debido a las grandes cantidades de yoduro de hidrógeno que se requieren y a la necesidad de deshacerse de, o de reciclar, el yodo formado. El documento JP8198842 describe la producción de disulfuros de difenilo, usándose hidracina como agente de reducción.

Existía, por lo tanto, una necesidad en desarrollo de un procedimiento simple, económicamente ventajoso y ecológicamente inocuo para reducir los cloruros de 3-nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III) en bis(3-aminofenil)disulfuros de fórmula general (I) y en 3-aminotioles de fórmula general (II).

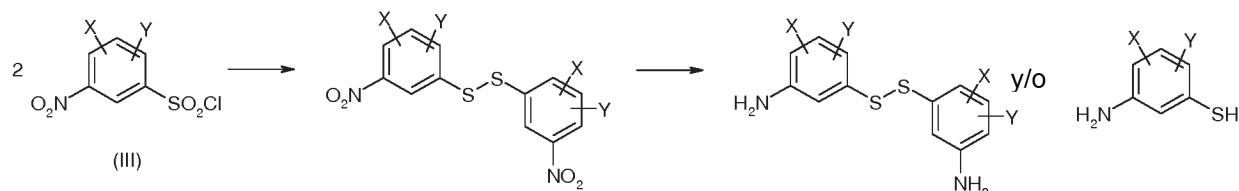
- 5 Sorprendentemente, este objeto se ha logrado ahora por la presente invención, que se caracteriza porque los cloruros de 3-nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III) se reducen inicialmente en una primera etapa para dar bis(3-nitrofenil)disulfuros de fórmula general (IV)



en la que los restos X e Y tienen el significado anteriormente citado.

- 10 Estos bis(3-nitrofenil)disulfuros de fórmula general (IV) se reducen después en una segunda etapa en el procedimiento de acuerdo con la invención en los bis(3-aminofenil)disulfuros de fórmula general (I) y los 3-aminotioles de fórmula general (II).

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza por lo tanto de acuerdo con el esquema de reacción A:



- 15 Aunque el procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en dos etapas, dicho procedimiento produce, sorprendentemente, los bis(3-aminofenil)disulfuros de fórmula general (I) y los 3-aminotioles de fórmula general (II) en mejores rendimientos o de mayor pureza, en comparación con los procedimientos de una etapa conocidos, en condiciones ecológicamente y, por lo tanto, también económicamente ventajosas.

- 20 La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque la reducción de los cloruros de 3-nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III) se realiza con cantidades catalíticas de yoduro, llevándose a cabo la reacción en presencia de cantidades estequiométricas de ácido hipofosforoso (H_2PO_2) o sales del mismo.

Se da preferencia al uso de ácido hipofosforoso o de hipofosfito sódico (NaH_2PO_2).

- 25 La cantidad de ácido hipofosforoso que va a usarse, o de una de sus sales, es de 1 a 2 equivalentes molares, basada en el cloruro de 3-nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III). Se da preferencia a usar de 1,1 a 1,8 equivalentes molares.

El catalizador usado puede ser yoduro de hidrógeno, yoduros metálicos o yodo elemental. Se da preferencia a usar yoduros metálicos y yodo elemental; se prefieren particularmente yoduro sódico o yoduro potásico.

- 30 La cantidad de catalizador puede variarse a lo largo de un amplio intervalo. Normalmente se toma la cantidad más pequeña que asegure una velocidad de reacción adecuada. En este caso, la cantidad de catalizador está entre un 0,1 y un 20 por ciento en moles, basada en el cloruro de 3-nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III). Se da preferencia al uso del 1 al 20 por ciento en moles.

- 35 Los disolventes adecuados para la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención incluyen, en principio, agua y todos los disolventes orgánicos en los que los reactivos tienen una solubilidad suficiente. Los ejemplos de tales disolventes orgánicos incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, butanol terciario, etilenglicol; cetonas tales como acetona, cetona de metil etilo, cetona de metil isobutilo; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; éteres tales como tetrahidrofurano, 2-

metiltetrahidrofurano, dioxano, éter de metil butil terciario; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; nitrilos tales como acetonitrilo y butironitrilo; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico. También es posible usar mezclas de estos disolventes orgánicos uno con otro o con agua.

- 5 Se da preferencia a usar agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, etilenglicol, acetona, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, butironitrilo, ácido acético, ácido propiónico y mezclas de estos disolventes.

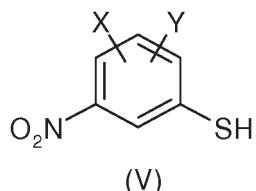
Se da preferencia particular a usar agua, metanol, etanol, acetona, ácido acético y mezclas de estos disolventes. Se prefiere especialmente el ácido acético.

- 10 La temperatura en la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención está entre 0 y 150 °C, preferentemente entre 20 y 120 °C.

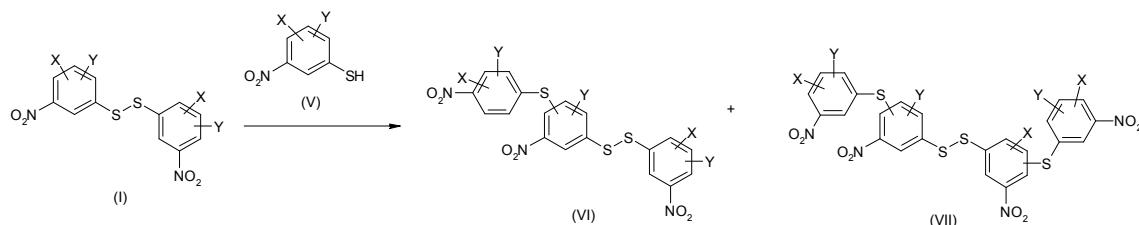
La primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención también puede realizarse en principio a presión reducida o elevada.

- 15 Una realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque en la etapa (A) del procedimiento los cloruros de nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III), en la que los restos X e Y tienen el significado anteriormente citado, se reducen con cantidades catalíticas de yoduro en presencia de cantidades estequiométricas de ácido hipofosforoso (H_2PO_2) o sales del mismo en un disolvente orgánico en presencia de agua para dar los bis(nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV). En esta realización, la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza consecuentemente en un disolvente orgánico en presencia de agua.

- 20 En la reducción de los cloruros de nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III) a bis(nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV), existe la posibilidad de una sobrereducción a nitrofeniltioles de fórmula general (V).



- 25 En tal caso, en consecuencia, se obtienen entonces mezclas que consisten en los bis(nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV) y en los nitrofeniltioles de la fórmula general (V). Esto no es solamente desventajoso en términos de la cuantificación analítica de estas mezclas, sino también particularmente en que los nitrofeniltioles de fórmula general (V), en la que al menos uno de los restos X e Y es halógeno, se someten a reacciones de autocondensación o a reacciones de condensación con los bis(nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV), en la que al menos uno de los restos X e Y es halógeno, con la eliminación de haluro de hidrógeno, y los componentes secundarios formados de esta manera pueden contaminar los productos de la reducción de los cloruros de nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III) para dar bis(nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV) y los rendimientos logrables pueden reducirse. Este es particularmente el caso si la reducción de los cloruros de nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III) se realiza a concentraciones relativamente altas de los cloruros de nitrofenilsulfonilo, que es extremadamente deseable desde un punto de vista económico y ecológico para lograr los rendimientos espacio-tiempo mayores posibles. La formación de los productos de condensación indeseados de fórmula general (VI) y (VII), en las que los restos X e Y tienen los significados anteriormente citados, puede ilustrarse por el siguiente esquema:



- 40 A este respecto, la presencia de agua produce una reducción selectiva de los cloruros de nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III) a los bis(nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV) sin la formación de los nitrofeniltioles de fórmula general (V) y de este modo también sin formar los productos de condensación indeseados de fórmulas generales (VI) y (VII).

Se da preferencia a usar ácido hipofosforoso o hipofosfito sódico (NaH_2PO_2) en presencia de agua. En este caso, el

ácido hipofosforoso puede usarse, por ejemplo, en su forma disponible en el mercado como una solución al 50 % de fuerza en agua. El hipofosfato sódico (NaH_2PO_2) puede usarse como una sal anhidro, si se añade agua al disolvente usado. De forma alternativa, también es posible usar un disolvente anhidro y usar el hipofosfato sódico en la forma de su hidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_2 \times \text{H}_2\text{O}$).

- 5 La cantidad de agua en esta realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención puede variarse en un amplio intervalo y, en principio, no tiene límite superior, que se establece en la mayoría por la solubilidad de los reactivos en la mezcla del disolvente con agua. El límite inferior es preferentemente un 0,15 por ciento en peso, basado en la suma de disolvente orgánico y agua.

10 En esta realización particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la concentración del compuesto de fórmula general (III) es preferentemente al menos 0,6 mol/l y con una preferencia en aumento de 0,7 mol/l, 0,8 mol/l, 0,9 mol/l, 1,0 mol/l y 1,1 mol/l.

En la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, los bis(3-nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV) se reducen a los bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula (I) y a los 3-aminotioles de fórmula (II).

15 Esta segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza preferentemente de una forma tal que la reducción se efectúa con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, usándose como metales níquel o cobalto.

Los metales pueden usarse generalmente en la forma elemental o en la forma de sales metálicas. Si se usan los metales como tal, pueden usarse en una forma pura o bien aplicados en un soporte inerte.

El níquel y el cobalto se usan preferentemente en la forma de los llamados metales Raney.

20 La cantidad de catalizador puede variarse a lo largo de un amplio intervalo. Típicamente, se usa de un 0,01 a un 50 por ciento en peso, basada en el bis(3-nitrofenil)disulfuro de fórmula general (IV). Se da preferencia a usar de un 1 a un 30 por ciento en peso de níquel Raney o de cobalto Raney.

Los catalizadores heterogéneos pueden, en principio, recubrirse también después de la reacción y re-usarse.

25 El disolvente para la segunda etapa en el procedimiento de acuerdo con la invención es generalmente un disolvente orgánico inerte. Los ejemplos en el presente documento incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, butanol terciario, etilenglicol; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, éter de metil butil terciario; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; nitrilos tales como acetonitrilo y butironitrilo; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico. También es posible usar mezclas de estos disolventes orgánicos uno con otro.

30 Se da preferencia a usar metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetato de metilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, éter de metil butil terciario.

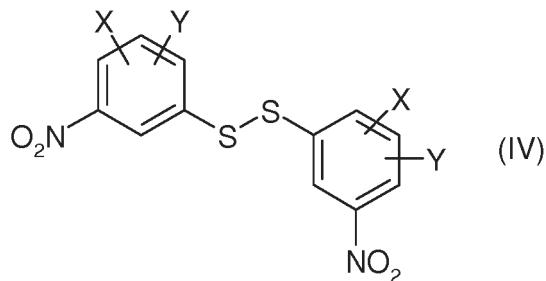
La presión de hidrógeno en la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención está entre 0,1 y 15 MPa, preferentemente entre 0,5 y 10 MPa.

35 La temperatura en la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención está entre 20 y 200 °C, preferentemente entre 20 y 150 °C.

40 En esta reducción catalítica de los bis(3-nitrofenil)disulfuros de fórmula general (IV), se obtienen generalmente mezclas de los bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula general (I) y de los 3-aminotioles de fórmula general (II). Los 3-aminotioles de fórmula general (II) pueden convertirse por procedimientos conocidos en química orgánica en los bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula (I). Sin embargo, para muchos fines, por ejemplo, para preparar alquilsulfanilbencenos, tanto los bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula general (I) y los 3-aminoácidos de fórmula general (II) pueden usarse con igual éxito (JCS Chem. Commun. 1991, 993-4; J. Fluor. Chem. 105 (2000) 41-44; Synthesis 2007, 85-91). La purificación de las mezclas de los bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula general (I) y de los 3-aminotioles de fórmula general (II) no es por lo tanto necesaria en estos casos.

45 Los bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula general (I) y los 3-aminoácidos de fórmula general (II) sirven como productos intermedios, por ejemplo, para la preparación de sulfóxidos de fenilo que tienen actividad insecticida, acaricida y nematicida, que se conocen, por ejemplo, por el documento EP 1 803 712 y el documento WO 2011/006605.

La presente invención también se refiere a nuevos bis(3-nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV)



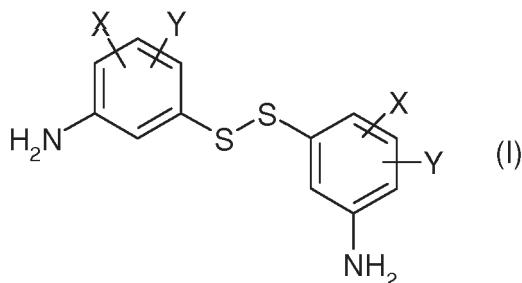
en la que los restos X e Y son cada uno independientemente metilo, etilo, metoxi, etoxi y flúor.

Con preferencia los restos X e Y son cada uno independientemente metilo y flúor.

Los siguientes compuestos se prefieren especialmente:

- 5 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno),
 1,1'-disulfanodiilbis(2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno),
 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno),
 1-fluoro-4-[(4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)disulfanil]-3-metil-2-nitrobenceno,
 1-fluoro-4-[(2-fluoro-4-metil-5-nitrofenil)disulfanil]-5-metil-2-nitrobenceno,
 10 1-fluoro-4-[(2-fluoro-4-metil-5-nitrofenil)disulfanil]-3-metil-2-nitrobenceno.

La presente invención también se refiere a nuevos bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula (I)



en la que los restos X e Y son cada uno independientemente metilo, etilo, metoxi, etoxi y flúor.

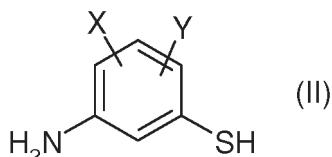
Con preferencia, los restos X e Y son cada uno independientemente metilo y flúor.

- 15 Los siguientes compuestos se prefieren especialmente:

- 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina),
 3,3'-disulfanodiilbis(4-fluoro-6-metilanilina),
 3,3'-disulfanodiilbis(2-fluoro-6-metilanilina),
 3-[(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)disulfanil]-6-fluoro-2-metilanilina,
 20 5-[(5-amino-2-fluoro-4-metilfenil)disulfanil]-2-fluoro-4-metilanilina,
 3-[(5-amino-2-fluoro-4-metilfenil)disulfanil]-6-fluoro-2-metilanilina.

La presente invención también se refiere al compuesto 3,3'-disulfanodiilbis(4,6-dicloroanilina).

La presente invención también se refiere a nuevos 3-aminotioles de fórmula general (II)



en la que los restos X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro, estando seleccionados los compuestos de

- 5-amino-2,4-diclorobencenotiol, y
- 3-amino-2-fluoro-4-metilbencenotiol.

5 El procedimiento de acuerdo con la presente invención se ilustra por, pero no se restringe a, los ejemplos dados a continuación.

Ejemplo 1

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

10 Se añaden 3,32 g [20 mmol] de yoduro potásico a una solución de 50,7 g [200 mmol] de cloruro de 4-fluoro-2-metil-5-nitrobencenosulfonilo en 350 ml de ácido acético y la mezcla se calienta a 40-45 °C. A esta temperatura, se añaden 30,39 g [345 mmol] de hipofosfito sódico porción a porción a lo largo del curso de aproximadamente 50 minutos. La mezcla se agita durante 8 horas a 40-45 °C, se enfriá a temperatura ambiente y la mayoría del ácido acético se destila. El residuo se agita con 150 ml de agua. El precipitado sólido se recoge por succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 36,75 g de sólido con una pureza del 97,4 % (p/p) (96,1 % del teórico).

15 RMN-¹H (600 MHz, CD₃CN): δ = 2,50 (s, 6H), 7,34 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ppm.
RMN-¹⁹F (566 MHz, CDCl₃): δ = -118,6 ppm.

Ejemplo 2

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

20 Se añaden 1,66 g [10 mmol] de yoduro potásico y 10 g [75,8 mmol] de ácido hipofosforoso acuoso al 50 % a una solución de 12,7 g [50 mmol] de cloruro de 4-fluoro-2-metil-5-nitrobencenosulfonilo en 100 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a 60-95 °C durante 6 horas, se enfriá a temperatura ambiente y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se toma en 100 ml de agua y se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 20 ml de una solución de bisulfito sódico semiconcentrado, 50 ml de agua y 100 ml de una disolución de bicarbonato sódico, y después se seca y se concentra. Se obtienen 8,8 g de sólido con una pureza del 92,1 % (p/p) (87 % del teórico).

Ejemplo 3

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

Análogo al procedimiento para el ejemplo 1.

RMN-¹⁹F (566 MHz, CDCl₃): δ = -101,6 ppm.

30 **Ejemplo 4**

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno)

Análogo al procedimiento para el ejemplo 1.

RMN-¹⁹F (566 MHz, CDCl₃): δ = -122 ppm.

Ejemplo 5

35 **1,1'-Disulfanodiilbis(2,4-dicloro-5-nitrobenceno)**

Análogo al procedimiento para el ejemplo 1.

logP(HCOOH): 5,69; logP(neutro): 5,64

RMN-¹H (d-DMSO, 400 MHz) δ = 8,33 (s, 2H), 8,21 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 6

40 **1-Fluoro-4-[(2-fluoro-4-metil-5-nitrofenil)disulfanil]-5-metil-2-nitrobenceno**

Análogo al procedimiento para el ejemplo 1.

RMN-¹⁹F (566 MHz, CDCl₃): δ = -101,6 y -118,4 ppm.

Ejemplo 7

3,3'-Disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina)

45 Se hidrogenan 1,96 g [5,27 mmol] de 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno) en 50 ml de tetrahidrofurano sobre 0,4 g de cobalto Raney (Actimet) durante 19 horas a 65 °C y 3 MPa de presión de hidrógeno.

Después de filtrar el catalizador, el disolvente se retira en un evaporador rotatorio. Se obtienen 1,7 g de sólido que comprenden un 81,3 % de 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina) y un 13,3 % de 5-amino-4-fluoro-2-metilbencenotiol (97,5 % del teórico) por análisis de HPLC.

- 5 LC/MS: 5-amino-4-fluoro-2-metilbencenotriol: m/e = 158 (MH^+)
 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina): m/e = 313 (MH^+)
 GC/MS (sililado): 5-amino-4-fluoro-2-metilbencenotriol: m/e = 301 (M^+ , 2 x sililo, 50 %), 286 (< 5 %), 181 (60 %), 73 (100 %).
 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina): m/e = 456 (M^+ , 2 x sililo, 100 %), 441 (5 %), 228 (100 %), 73 (100 %).
 RMN-¹H (600 MHz, d-DMSO) δ = 2,16 (s, 6H), 2,5 (m, 4H), 6,9-7 (m, 4H) ppm.
 10 RMN-¹⁹F (566 MHz, CDCl₃): δ = -134,5 ppm.

Ejemplo 8

3,3'-Disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina)

Se hidrogenan 152 g [408 mmol] de 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno) en 810 ml de tetrahidrofurano sobre 16 g de cobalto Raney (Actimet) durante 19 horas a 65 °C y 3 MPa de presión de hidrógeno.

- 15 Despues de filtrar el catalizador, el disolvente se retira en un evaporador rotatorio. Se obtienen 134,5 g de sólido que comprenden un 19,8 % de 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina) y un 75,1 % de 5-amino-4-fluoro-2-metilbencenotiol (99,6 % del teórico) por análisis de HPLC.

Ejemplo 9

3,3'-Disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina)

- 20 Se hidrogenan 2,91 g [7,8 mmol] de 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno) en 35 ml de tetrahidrofurano sobre 0,3 g de níquel Raney (A 4000) durante 19 horas a 65 °C y 3 MPa de presión de hidrógeno. Despues de filtrar el catalizador, el disolvente se retira en un evaporador rotatorio. Se obtienen 2,6 g de sólido que comprenden un 67,3 % de 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina) y un 12,6 % de 5-amino-4-fluoro-2-metilbencenotiol (85 % del teórico) por análisis de HPLC.

25 **Ejemplo 10**

3,3'-Disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina)

Se hidrogenan 34,2 g [91,8 mmol] de 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno) en 180 ml de éter de metil butil terciario sobre 1,8 g de cobalto Raney (Actimet) durante 19 horas a 65 °C y 3 MPa de presión de hidrógeno.

- 30 Despues de filtrar el catalizador, el disolvente se retira en un evaporador rotatorio. Se obtienen 29,7 g de sólido que comprenden un 8,3 % de 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina) y un 89,5 % de 5-amino-4-fluoro-2-metilbencenotiol (92 % del teórico) por análisis de HPLC.

Ejemplo 11

3,3'-Disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina)

Se hidrogenan 34,2 g [91,8 mmol] de 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno) en 180 ml de ácido acético

- 35 sobre 1,8 g de cobalto Raney (Actimet) durante 19 horas a 65 °C y 3 MPa de presión de hidrógeno. Despues de filtrar el catalizador, el disolvente se retira en un evaporador rotatorio. Se obtienen 30,1 g de sólido que comprenden un 8,9 % de 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina) y un 89,3 % de 5-amino-4-fluoro-2-metilbencenotiol (92 % del teórico) por análisis de HPLC.

Ejemplo 12

40 **3,3'-Disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina)**

Se hidrogenan 34,2 g [91,8 mmol] de 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno) en 180 ml de alcohol isobutílico sobre 1,8 g de cobalto Raney (Actimet) durante 19 horas a 65 °C y 3 MPa de presión de hidrógeno.

- 45 Despues de filtrar el catalizador, el disolvente se retira en un evaporador rotatorio. Se obtienen 30 g de sólido que comprenden un 16 % de 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina) y un 80,7 % de 5-amino-4-fluoro-2-metilbencenotiol por análisis de HPLC.

Ejemplo 13 (no de acuerdo con la invención)

3,3'-Disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina)

Se hidrogenan 0,97 g [2,6 mmol] de 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno) en 9 ml de tetrahidrofurano sobre 44 mg de Pt/C al 5 % (Evonik F 105 NC/W) durante 19 horas a 65 °C y 6 MPa de presión de hidrógeno.

- 50 Despues de filtrar el catalizador, el disolvente se retira en un evaporador rotatorio. Se obtienen 0,87 g de sólido que comprenden un 8 % de 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina) y un 88,3 % de 5-amino-4-fluoro-2-

metilbencenotiol por análisis de HPLC.

Ejemplo 14

3,3'-Disulfanodiilbis(4,6-dicloroanilina)

Análogo al procedimiento para el ejemplo 9.

- 5 logP (HCOOH): 5,14; logP (neutro): 4,95
 RMN-¹H (d-DMSO, 400 MHz) δ = 7,41 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 5,78 (ancho, 4H) ppm.
 GC-MS: Masa-EI (m/z): 368 (4 Cl) [M]⁺

Los ejemplos y los ejemplos comparativos a continuación se refieren a configuraciones de la etapa (A) del procedimiento del procedimiento de acuerdo con la invención. El producto preferentemente obtenido es por lo tanto un bis(3-nitrofenil) disulfuro de fórmula general (IV).

Ejemplo 15

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

Se añaden 1,66 g [10 mmol] de yoduro potásico a una solución de 25,4 g [100 mmol] de cloruro de 4-fluoro-2-metil-5-nitrobencensulfonilo en 50 g (47,7 ml) de ácido acético y la mezcla se calienta a 60 °C. A esta temperatura, se añaden 15,9 g [150 mmol] de hipofosfito sódico monohidrato (que corresponde a 2,7 g de agua o un 5,1 % en peso) porción a porción a lo largo del curso de aproximadamente 100 minutos. La mezcla se agita durante 6 horas a 60-62 °C, se enfriá a 40 °C, se añaden a la misma 50 ml de agua y la mezcla se agita durante 30 minutos a 40 °C. La mezcla se enfriá después a 10 °C, el sólido precipitado se filtra, se lava con 60 ml de agua helada y se seca. Se obtienen 16,99 g de sólido.

- 20 Análisis de HPLC: 92,9 % en área (IV), < 0,1 % en área (V); < 0,1 % en área (VI), < 0,1 % en área (VII)
 Rendimiento: 85 % del teórico.

RMN-¹H (600 MHz, CD₃CN): δ = 2,50 (s, 6H), 7,34 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ppm.
 RMN-¹⁹F (566 MHz, CDCl₃): δ = -118,6 ppm.

Ejemplo 16

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

Se añaden 1,66 g [10 mmol] de yoduro potásico a una solución de 25,4 g [100 mmol] de cloruro de 4-fluoro-2-metil-5-nitrobencensulfonilo en 50 g (47,7 ml) de ácido acético y 0,54 g de agua (corresponde al 1,07 % en peso) y la mezcla se calienta a 60 °C. A esta temperatura, se añaden 13,2 g [150 mmol] de hipofosfito sódico que tiene un contenido en agua de aproximadamente un 0,4 % porción a porción a lo largo del curso de aproximadamente 100

30 minutos. La mezcla se agita durante 6 horas a 60-62 °C, se enfriá a 40 °C, se añaden a la misma 50 ml de agua y la mezcla se agita durante 30 minutos a 40 °C. La mezcla se enfriá después a 10 °C, el sólido precipitado se filtra, se lava con 60 ml de agua helada y se seca. Se obtienen 17,34 g de sólido.

Análisis de HPLC: 91,6 % en área (IV), < 0,1 % en área (V); < 0,1 % en área (VI), < 0,1 % en área (VII)
 Rendimiento: 85 % del teórico.

35 **Ejemplo comparativo 1**

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

Se añaden 1,66 g [10 mmol] de yoduro potásico a una solución de 25,4 g [100 mmol] de cloruro de 4-fluoro-2-metil-5-nitrobencensulfonilo en 50 g (47,7 ml) de ácido acético y la mezcla se calienta a 60 °C. A esta temperatura, se añaden 13,2 g [150 mmol] de hipofosfito sódico anhídrido que tiene un contenido en agua de aproximadamente un 0,4 % porción a porción a lo largo del curso de aproximadamente 100 minutos. La mezcla se agita durante 6 horas a 60-62 °C, se enfriá a 40 °C, se añaden a la misma 50 ml de agua y la mezcla se agita durante 30 minutos a 40 °C.

La mezcla se enfriá después a 10 °C, el sólido precipitado se filtra, se lava con 60 ml de agua helada y se seca. Se obtienen 17,14 g de sólido.

Análisis de HPLC: 8,7 % en área (IV), 83,7 % en área (V); 2,2 % en área (VI), 0,3 % en área (VII)
 Rendimiento: 8 % del teórico de (IV), 74,6 % del teórico de (V).

Ejemplo 17

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

Se añaden 1,66 g [10 mmol] de yoduro potásico a una solución de 25,4 g [100 mmol] de cloruro de 4-fluoro-2-metil-5-nitrobencensulfonilo en 96,5 g (92 ml) de ácido acético y 3 g de agua (corresponde al 3,0 % en peso) y la mezcla se calienta a 60 °C. A esta temperatura, se añaden 13,2 g [150 mmol] de hipofosfito sódico anhídrido porción a porción a lo largo del curso de aproximadamente 100 minutos. La mezcla se agita durante 5 horas a 58-62 °C, se enfriá a 40 °C, se añaden a la misma 50 ml de agua y la mezcla se agita durante 30 minutos a 40 °C. La mezcla se enfriá después a 10 °C, el sólido precipitado se filtra, se lava con 60 ml de agua helada y se seca. Se obtienen 16,54 g de

sólido.

Análisis de HPLC: 92,9 % en área (IV), < 0,1 % en área (V); < 0,1 % en área (VI), < 0,1 % en área (VII)
Rendimiento: 83 % del teórico.

Ejemplo 18

5 **1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)**

Procedimiento como en el ejemplo 17, pero usando 98,1 g (93,5 ml) de ácido acético y 1,5 g de agua (que corresponde al 1,5 % en peso). Se obtienen 16,91 g de sólido.

Análisis de HPLC: 92,1 % en área (IV), < 0,1 % en área (V); < 0,1 % en área (VI), < 0,1 % en área (VII)
Rendimiento: 84 % del teórico.

10 **Ejemplo 19**

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

Procedimiento como en el ejemplo 17, pero usando 98,85 g (94,2 ml) de ácido acético y 0,75 g de agua (que corresponde al 0,38 % en peso). Se obtienen 17,31 g de sólido.

Análisis de HPLC: 90,0 % en área (IV), < 0,1 % en área (V); < 0,1 % en área (VI), < 0,1 % en área (VII)
Rendimiento: 84 % del teórico.

Ejemplo 20

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

Procedimiento como en el ejemplo 17, pero usando 99,2 g (94,6 ml) de ácido acético y 0,375 g de agua (que corresponde al 0,38 % en peso). Se obtienen 17,20 g de sólido.

20 Análisis de HPLC: 92 % en área (IV), < 0,1 % en área (V); < 0,1 % en área (VI), < 0,1 % en área (VII)
Rendimiento: 86 % del teórico.

Ejemplo 21

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

Procedimiento como en el ejemplo 17, pero usando 99,4 g (94,8 ml) de ácido acético y 0,188 g de agua (que corresponde al 0,19 % en peso). Se obtienen 16,97 g de sólido.

Análisis de HPLC: 94,6 % en área (IV), < 0,1 % en área (V); < 0,1 % en área (VI), < 0,1 % en área (VII)
Rendimiento: 86 % del teórico.

Ejemplo comparativo 2

1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)

30 Procedimiento como en el ejemplo 17, pero usando 99,5 g (94,9 ml) de ácido acético y 0,094 g de agua (que corresponde al 0,09 % en peso). Se obtienen 16,37 g de sólido.

Análisis de HPLC: 37,8 % en área (IV), 49,5 % en área (V); 8,7 % en área (VI), 0,9 % en área (VII)
Rendimiento: 33,2 % del teórico de (IV), 43,3 % del teórico de (V).

Ejemplo comparativo 3

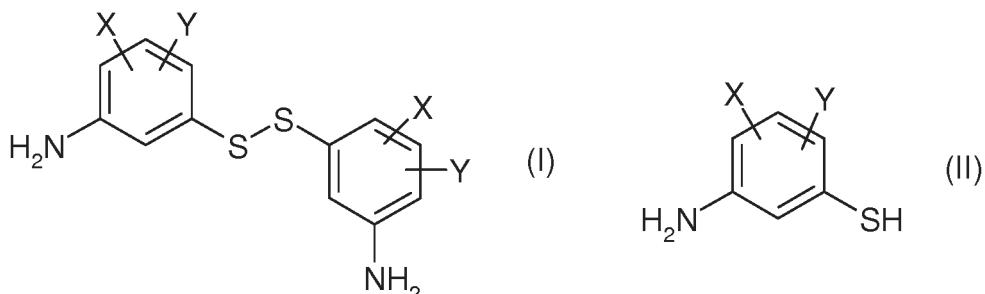
35 **1,1'-Disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno)**

Procedimiento como en el ejemplo 17, pero usando 100 g (95,3 ml) de ácido acético sin adición de agua. Se obtienen 15,96 g de sólido.

Análisis de HPLC: 5,0 % en área (IV), 89,3 % en área (V); 2,2 % en área (VI), 0,4 % en área (VII)
Rendimiento: 4,3 % del teórico de (IV), 75,8 % del teórico de (V).

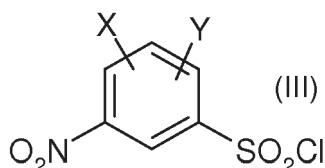
REIVINDICACIONES

- ## 1. Procedimiento de preparación de bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula general (I) y/o 3-aminotioles de fórmula general (II)

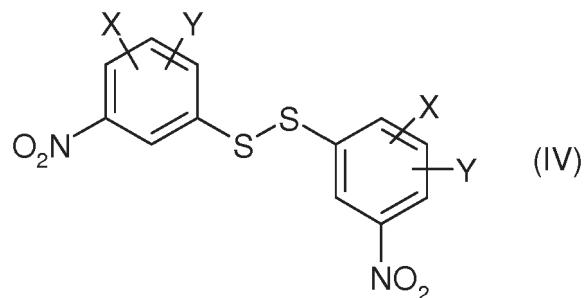


- 5 donde los restos X e Y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo-(C₁-C₄) lineal o ramificado, alcoxi-(C₁-C₄) lineal o ramificado, halógeno o amino;
caracterizado porque

(A) cloruros de 3-nitrofenilsulfonilo de fórmula general (III)



- 10 donde los restos X e Y tienen los significados anteriormente citados,
se reducen con cantidades catalíticas de yoduro en presencia de ácido hipofosforoso (H_2PO_2) o sales del mismo
para dar bis(3-nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV)



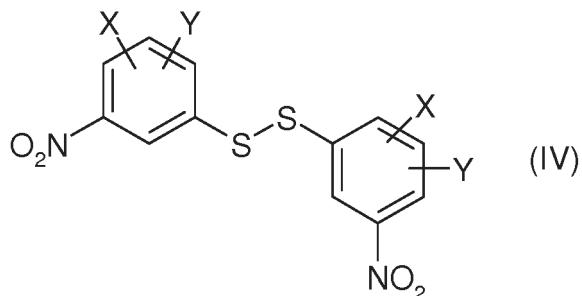
- en la que los restos X e Y tienen el significado anteriormente citado,
15 (B) estos compuestos de fórmula general (IV) se reducen con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, para dar los bis(3-aminofenil)disulfuros de fórmula general (I) y/o los 3-aminotioles de fórmula general (II), usándose como metales níquel o cobalto.

- 20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se usan cantidades catalíticas de yoduro metálico en la etapa (A), donde la cantidad de catalizador está entre el 0,1 y el 20 por ciento en moles, basada en los compuestos de fórmula general (III).

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se usan 1 a 2 equivalentes molares de ácido hipofosforoso o de hipofosfato sódico en la etapa (A), basado en los compuestos de fórmula general (III).

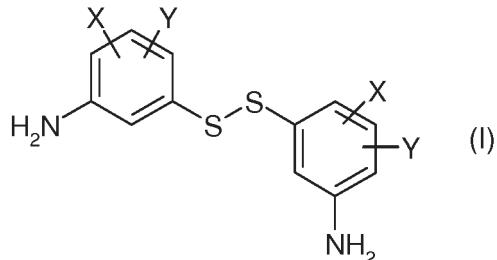
- 25 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como catalizadores en la etapa (B) se usan los metales níquel o cobalto, donde la cantidad de catalizador es de un 0,01 a un 50 por ciento en peso, basada en los compuestos de fórmula general (IV).

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la temperatura en la etapa (B) está entre 20 ° y 150 °C.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la temperatura en la etapa (A) está entre 0 ° y 150 °C.
- 5 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la etapa de procedimiento (A) se lleva a cabo en un disolvente orgánico en presencia de agua.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque se usa ácido hipofosforoso o hipofosfito sódico (NaH_2PO_2) en presencia de agua.
- 10 9. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque la cantidad de agua es al menos un 0,15 por ciento en peso, basada en la suma del disolvente orgánico y el agua.
- 10 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque el agua se proporciona por medio del hipofosfito sódico en la forma de su hidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_2 \times \text{H}_2\text{O}$).
11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado porque la concentración del compuesto de fórmula general (III) es al menos de 0,6 mol/l.
- 15 12. Bis(3-nitrofenil) disulfuros de fórmula general (IV)



en la que los restos X e Y representan cada uno independientemente metilo, etilo, metoxi, etoxi y flúor.

13. Compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la reivindicación 12, en donde los compuestos son seleccionados de
- 20 1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno),
1,1'-disulfanodiilbis(2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno),
1,1'-disulfanodiilbis(4-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno),
1-fluoro-4-[(4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil)disulfani]-3-metil-2-nitrobenceno,
25 1-fluoro-4-[(2-fluoro-4-metil-5-nitrofenil)disulfani]-5-metil-2-nitrobenceno,
1-fluoro-4-[(2-fluoro-4-metil-5-nitrofenil)disulfani]-3-metil-2-nitrobenceno.
14. Bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula (I)

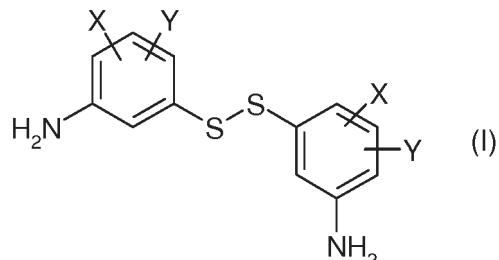


en la que los restos X e Y representan cada uno independientemente metilo, etilo, metoxi, etoxi y flúor.

15. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 14, en los que los compuestos son seleccionados de
- 30 3,3'-disulfanodiilbis(6-fluoro-4-metilanilina),
3,3'-disulfanodiilbis(4-fluoro-6-metilanilina),

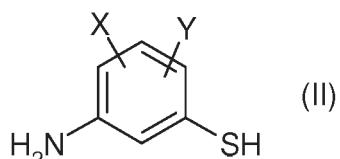
3,3'-disulfanodiilbis(2-fluoro-6-metilanilina),
 3-[(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)disulfanil]-6-fluoro-2-metilanilina,
 5-[(5-amino-2-fluoro-4-metilfenil)disulfanil]-2-fluoro-4-metilanilina,
 3-[(5-amino-2-fluoro-4-metilfenil)disulfanil]-6-fluoro-2-metilanilina.

- 5 16. Bis(3-aminofenil) disulfuros de fórmula (I)



siendo el compuesto 3,3'-disulfanodiilbis(4,6-dicloroanilina).

17. 3-Aminotioles de fórmula general (II)



- 10 en la que los restos X e Y representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor y cloro, estando seleccionados los compuestos de

5-amino-2,4-diclorobencenotiol,
 5-amino-2-fluoro-4-metilbencenotiol.