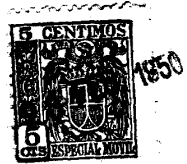


19 1813



191813

EB. -

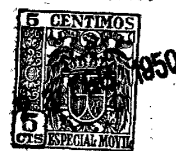
MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de Invención, por 20 años, por = Procedimien -  
to para la preparación del cloroamfenicol racemo y levogiro a  
partir del 1-acetoxi-3-oxo-3-fenil-propano = a favor de la fir -  
ma LEPETIT, S. A., residente en Milan (Italia) 32 - 34, Via  
Carlo Tenca -

---

Por la literatura (J.A.C.S. julio 1949) y por nues -  
tras anteriores solicitudes de patentes se han dado a conocer  
algunos procedimientos para la preparación del cloroamfenicol  
racemo y levogiro.

5 Hemos descubierto que es posible preparar estos pro -  
ductos partiendo del producto denominado 1-acetoxi-3-oxo-3-fenil  
propano. Este producto se nitra con nitrito sódico en disolu -  
ción acética o con nitrito alquílico en disolución etérea en  
presencia de HCl. El derivado isonitroso sin aislar se somete  
10 a reducción selectiva y se acetila, o se somete a acetilación



reductiva para obtener el 1-acetoxi--2-acetamino-3-oxo-3-fenil-  
propano.

Este último producto se somete a reducción en pre -  
sencia de catalizadores, obteniéndose una mezcla de 1-acetil-  
2-acetamino-3-fenil-1-3-propano-diol de forma treo y de forma  
5 eritro. Esta mezcla se disuelve, sin separar los productos, en  
ácido sulfúrico concentrado, gracias a lo cual, según nuestra  
solicitud de patente española número 190.608, se obtiene en  
disolución sulfúrica la correspondiente acetoxi-oxa-olidina.  
10 Sin necesidad de aislarla, se somete esta última a nitración  
con ácido nítrico concentrado, obteniéndose definitivamente  
de la mezcla nitradora una disolución del clorhidrato del 1-  
p-nitro-fenil-2-amino-1-3-propano-diol de forma treo. De es -  
te clorhidrato puede aislarse la base y separarse en los antípo-  
15 das ópticos según nuestra solicitud de patente española número  
190.609. La disolución del clorhidrato del racemato antes in -  
dicado, o la disolución del clorhidrato de la base levogira  
separada como se ha dicho antes, pueden convertirse respecti -  
vamente en cloroamfenicol racemo o en cloroamfenicol levogiro  
20 por sustitución de un hidrógeno en el grupo amínico por el ra -  
dical dicloro-acético mediante una reacción de Schotten Baumann.

E j e m p l o :

1113 g de 1-acetoxi-3-oxo-3-fenil-propano (ZBI 1933.  
II.1886) en 840 cm<sup>3</sup> de ácido acético se tratan a 30/35° con  
25 450 g de nitrito sódico finísimamente pulverizado. Al terminar  
la reacción se añade 1,450 kg de hielo, y 1,160 kg de anhídri -  
do acético. Agitando bien se añade todavía 1,400 kg de hielo,  
0,580 kg de anhídrido acético y 1 kg de cinc, manteniendo la  
temperatura por bajo de 20°.

30 Terminada la reacción se filtra la mezcla.

191813

3. -



5 El residuo sobre el filtro se recoge más veces con acetona y los extractos acetónicos se concentran a consistencia pastosa. El filtrado se concentra bajo vacío a consistencia pastosa. Se reúnen los dos residuos, se recoge más veces con agua y se recrystaliza en alcohol la parte insoluble en agua. Así se obtiene el 1-acetoxi-2-acetamino-3-oxo-3-fenilpropano. Punto de fusión 84<sup>o</sup>-85<sup>o</sup>.

10 El producto antes indicado se disuelve en 10 partes de alcohol metílico, se añaden dos partes de catalizador paladio-carbono al 5 % de paladio, y se reduce a presión y temperatura ordinaria hasta absorber 10 % más de hidrógeno del teórico. Después se filtra del catalizador y se destila a vacío el alcohol metílico. El residuo obtenido que es una mezcla del 1-acetoxi-2-acetamino-3-fenil-1-3-propano-diol de forma treo y de forma eritro, se disuelve, según nuestra solicitud de patente española número 190.608, en tres veces su peso de ácido sulfúrico concentrado, y la disolución se abandona durante 12 horas a la temperatura normal.

15 Después esta disolución se vierte a temperatura de unos -15<sup>o</sup> C en tres partes de ácido nítrico concentrado, con densidad 1,42. Se deja durante 1 hora próximamente a esta temperatura y durante aproximadamente media hora a +15<sup>o</sup> C. A continuación se vierte en hielo, se extrae con éter acético a agotamiento previa neutralización con carbonato sódico. Se seca y destila el extracto acético. El residuo se recoge en 10 partes de ácido clorhídrico al 5 % y se calienta a baño maría durante dos horas. A continuación se concentra a vacío a pequeña volumén, se añade parte igual de ácido clorhídrico concentrado y se deja cristalizar el clorhidrato del 1-nitro-fenil-2-amino-1-3-propano-diol. Punto de fusión 177-180<sup>o</sup>.

20

25

30

191813

4. -



1950

De este clorhidrato puede aislarse la base y separarse en dos antípodas según nuestra solicitud de patente española número 190.609.

5 El clorhidrato de la nitrobase racémica o el clorhidrato de la nitrobase levogira se suspenden en agua y con fuerte agitación se tratan con bicarbonato de sodio en ligero exceso y con la cantidad estequiométrica del cloruro del ácido dicloroacético.

10 De la reacción se separan respectivamente el cloroamfenicol racemo o el cloroamfenicol levogiro mezclados a sales inorgánicas.

Los productos separados se filtran y recristalizan en agua, gracias a lo cual se obtiene en estado de suficiente pureza química.

15 Cloroamfenicol levogiro cristales blancos, p.f. 150°/51°.

$$[\alpha]_D^{15} - 22.5 \text{ (2\% en éter acético).}$$

cloroamfenicol racemo-cristales blancos p.f. 152°/3°.

N O T A

20 La presente patente consta de las siguientes reivindicaciones:

25 1. - Procedimiento para la preparación de cloroamfenicol racemo y levogiro, caracterizado por el hecho de que el 1-acetoxi-3-oxo-3-fenil-propano se nitrosa con nitrito de sodio en disolución acética o con nitrito alquílico en disolución etérea.



2. - Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque el derivado isonitroso así obtenido se reduce y acetila o se somete a acetilación reductiva para obtener el 1-acetoxi-2-acetamino-3-oxo-3-fenil-propano.

5 3. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque se reduce el 1-acetoxi-2-acetamino-3-oxo-3-fenil-propano, obteniéndose una mezcla de 1-acetil-2-acetamino-3-fenil-1-3-propano-diol de forma treo y de forma eritro.

10 4. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 3, caracterizado porque la mezcla de 1-acetil-2-acetamino-3-fenil-1-3-propano-diol de forma treo y de forma eritro se nitra previo tratamiento con ácido sulfúrico concentrado, y el producto de la nitración se extrae con disolventes y se saponifica  
15 con ácido clorhídrico para obtener el clorhidrato del 1-p-nitrofenil-2-amino-1-3-propano-diol de forma treo.

5. - Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque el 1-p-nitrofenil-2-amino-1-3-propano-diol racemo y de forma treo o el antípoda levogiro  
20 obtenido del anterior según la solicitud de patente española número 190.609 en la forma de clorhidratos, se tratan con bicarbonato y cloruro del ácido dicloroacético para obtener directa y respectivamente el cloroamfenicol racemo y el cloroamfenicol levogiro.

25 6. - Procedimiento para la preparación del cloroamfenicol racemo y levogiro a partir del 1-acetoxi-3-oxo-3-fenil-propano. -

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva, la cual consta de 5 hojas.

Madrid, a 23 de Febrero de 1950. -