

197917

PATENTE DE INVENCION

Case 228. "CHLORAMPHENICOL".

NO SE PERMITE LA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la preparación de dicloracetamidas"

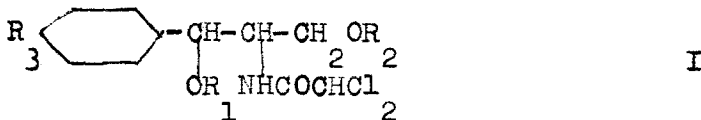
=====

SOLICITANTES: MAY & BAKER LIMITED, residentes en
Dagenham, Essex, Inglaterra.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dicloracetamidas y especialmente a la preparación de derivados N-dicloracetilados de la fórmula general

5.



10. en la que R_1 y R_2 son idénticos o diferentes y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o bien un grupo alcoholo inferior o aralcoholo, o tambien un átomo o un grupo de átomos divalente que unen los dos átomos de oxígeno, tales



como $-CO-$ o $-CHR_4$, representando R_4 un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, alcoholo ciclánico, arilo o aralcoholo y R_3 un átomo de hidrógeno o un grupo nitrado. En un modo de ejecución preferente de la invención, R_1 y R_2 representan ambos un átomo de hidrógeno.

15.

Hasta ahora se han utilizado diferentes procedimientos para preparar ciertos de dichos compuestos. Así, pues, por ejemplo se sabe que el cloruro de ácido, el anhídrido o los ésteres del ácido dicloracético reaccionan con las aminas convenientes para dar compuestos del tipo I en los cuales R_1 y R_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

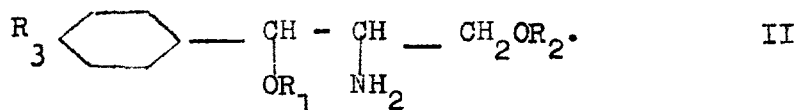
20.

La presente invención tiene por objeto los diferentes procedimientos perfeccionados que permiten la síntesis de dichos compuestos que ofrecen una ventaja comercial (desde el punto de vista pureza del producto deseado y rendimiento) con relación a los utilizados hasta ahora.

25.

Según la presente invención se pueden preparar los derivados N-dicloracetilados del tipo I haciendo reaccionar las aminas correspondientes del tipo

30.



con el cloral o el hidrato de cloral en presencia de cianuro alcalino como catalizador y de un aceptador de ácido; de preferencia, se utiliza una cantidad de catalizador inferior a la equivalente molecular de la amina que entra en la reacción.

35.

Al poner en práctica la presente invención, el aceptador de ácido puede estar constituido por unas bases minerales u orgánicas terciarias, por un exceso de la



40. amina que entra en la reacción o por un exceso de cianuro alcalino. Se utiliza, de preferencia, como aceptador de ácido, bases minerales tales como por ejemplo, el carbonato cálcico precipitado, el óxido de magnesia y el carbonato sódico.

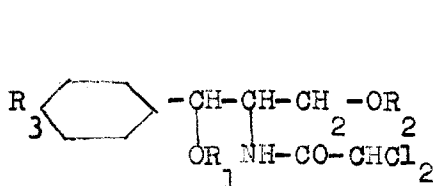
El medio reaccional es de preferencia, acuoso, pero también

45. se puede operar en medio que no sea acuoso con disolventes orgánicos y ^aeste efecto la piridina y el dioxano convienen perfectamente.

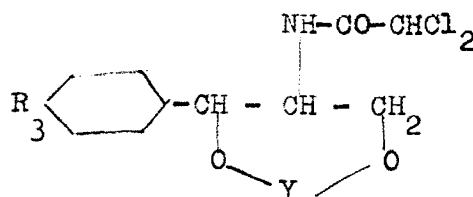
La reacción se efectúa de preferencia de 60-100° C.

Se puede considerar que los productos según la

50. invención comprenden los compuestos del tipo III y los del tipo IV.



III



IV

55.

en las que R_1 y R_2 son radicales separados definidos anteriormente, de preferencia átomos de hidrógeno e Y representa el caso en que, en la fórmula general I, R_1 y R_2 representan un átomo o grupo divalente. Estos compuestos como las aminas

60. a partir de las cuales se los prepara, contienen, respectivamente, dos átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de isómeros de estructura así como de isómeros ópticos.

La expresión "de estructura" se refiere a la disposición relativa espacial de los grupos polares, respectivamente fijados

65. sobre los dos átomos de carbono asimétricos. Adaptándose a la nomenclatura adoptada por H.C. Rebstock, H.M. Crocks, I.

197917

- 4 -



70. Controulis, Q.R. Barte, L.M. Long y H.D. Troutman, en Journal of the American Chemical Society 1949, vol 71. página 2458 a 2475, se denomina respectivamente, "eritro" y "treo" a las dos formas diastereoisoméricas.

75. Las formas eritro así como las treo pueden existir como racémicas e isómeras ópticamente activas y de ello resulta que cada compuesto puede existir bajo seis formas diferentes, y que según este hecho, una fórmula de estructura dada, de tipo convencional usada en este texto, corresponde a cada una de las formas; las racémicas de las series eritro y treo y cada uno de los cuatro isómeros D-eritro, L-eritro, D-treo y L-treo, o una mezcla de las dos o más de dichas formas, a menos que no se especifique de otro modo.

80. Un objeto especialmente importante de la presente invención es la producción de los derivados eritro DL- y L del tipo III, a partir de las aminas correspondientes del tipo II, siendo estos derivados del tipo III productos intermedios especialmente interesantes para la preparación del D-treo

85. p-nitrofenil-1-dicloracetamido-2-propanadiol-1,3, compuesto terapéuticamente activo, conocido por el nombre de cloranfenicol, y de la mezcla D-L que le contiene. Los compuestos del tipo IV pueden transformarse en los del tipo III por hidrólisis.

90. La invención se ilustra, pero en modo alguno se limita, en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLO 1.

95. Se añade con precaución, durante 10 minutos una solución de hidrato de cloral (25,4 g.) en agua (10 cm³) a una mezcla que se mantiene en agitación y calentada a reflujo de DL-eritro-amino-5-, fenil-4, metil-2-dioxano-1,3 (19.5 g.), carbonato cálcico precipitado (12.0 g.) cianuro sódico

197917

- 5 -



(0,95 g.) y agua (45 cm³). La mezcla reaccional se agita después y se calienta a reflujo durante 10 minutos y se la 10^v. deja enfriar. Dicha mezcla reaccional con agitación se acidula al Rojo Congo con ácido clorhídrico. Se recogen por filtración 25,5 g. (85% de la teoría) de DL-eritro-dicloracetamido-5-fenil-4-metil-2-dioxano-1,3 y se seca a 100°. Se cristaliza dicha amida en el metanol y se obtiene en 105. forma de cristales incoloros P.F. 220-222°.

EJEMPLO 2.

Se añaden en 30 segundos una solución de 4,67 g. de hidrato de cloral en 2 cm³ de agua a una mezcla a 95° C. mantenida en agitación de DL-eritro-amino-5-fenil-4-metil-2-di- 110. oxano-1,3 (3,94 g.), dioxano (5 cm³), agua (5 cm³), cianuro sódico (0,2 g.) y cristales de acetato sódico (4,5 g.). Se agita la emulsión a 95-100° C. durante 10 minutos y se inicia la cristalización con ayuda de algunos cristales del producto deseado. Se refrigera la mezcla a 15° C. se la acidula al 115. rojo Congo y se aísla el producto de reacción. El DL-eritro-dicloracetamido-5-fenil-4-metil-2-dioxano-1,3 funde a 216-217° C. (puro 224° C.). Se obtiene un producto puro por recristalización en el metanol.

EJEMPLO 3.

120. Se emplean en lugar de los 19.5 gr. del DL-eritro-amino-5, fenil-4, metil-2, dioxano-1,3 del ejemplo 1, 21,2 g. de DL-treo-p-nitrofenil-1, amino-2-propanadiol-1,3. El derivado dicloracetilado obtenido se separa por filtración como en el ejemplo I y se recupera aún cierta cantidad por extracción del 125. filtrado acuoso al acetato de etilo y evaporación del extracto. De este modo se obtienen 28,1 g. de DL-treo-dicloracetamido-2-p-nitrofenil-1-propanadiol-1,3 lo cual corresponde a un rendimiento de 87% de la teoría. Por



130. cristalización en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo se obtiene un producto casi incoloro. P.F. 150° C.

EJEMPLO 4.

135. Se calienta hasta el punto de ebullición, con agitación, una mezcla de DL-eritro-p-nitrofenil-1, amino-2, propanadiol-1,3 (0,53 g.), óxido de magnesia (0,125 g.), cianuro sódico (0,05 g.) y agua (2,5 cm³). Se añade en 30 segundos una solución de 0,582 g. de hidrato de cloral en 1 cm³ de agua, se deja que continúe la reacción y se calienta a reflujo durante 10 minutos. La mezcla reaccional se refrigera y se acidula al Rojo Congo añadiendo ácido 140. clorhídrico y el producto cristalino se separa por filtración, se lava con un poco de agua y se seca. El rendimiento en DL-eritro-p-nitrofenil-1, dicloracetamido-2, propanadiol-1,3 es 63% del rendimiento teórico.

EJEMPLO 5.

145. Se añade durante 30 segundos a una solución agitada mecánicamente y mantenida a 40° C. de DL-eritro-p-nitrofenil-1, amino-2, propanadiol-1,3 (0,53 g.) carbonato sódico anhidro (0,325 g.), cianuro sódico (0,05 g.) y agua (2,5 cm³), una solución de 0,625 g. de cloral en 1 cm³ de agua. Se aísla 150. como en el ejemplo 4 el DL-eritro-p-nitrofenil-1, dicloracetamido-2, propanadiol-1,3.

EJEMPLO 6.

155. En lugar de 0,05 g. de cianuro sódico, como en el ejemplo 5, se utiliza 0,066 g. de cianuro potásico y se obtiene el mismo producto de reacción.

EJEMPLO 7.

Si en lugar del DL-eritro-p-nitrofenil-1, amino-2, propanadiol-1,3 racémico utilizado en el ejemplo 5, se



- emplea el hidrocloreuro del isomero ópticamente activo dextro-
 165. giro "L" $[\alpha]_D = + 152,8$ (c = 6% en el agua), se obtiene entonces el L-eritro-p-nitrofenil-1, dicloracetamido-2, propanadiol-1,3 P.F. 173-175° C.

EJEMPLO 8.

- Se añade a una solución mantenida en agitación, a
 170. 40° C. de DL-eritro-p-nitrofenil-1, amino-2-propanadiol-1,3 (0,53 g). cianuro potásico (0,216 g.) y agua (2,5 cm³), una solución de 0,496 g. de hidrato de cloral en 2,5 cm³ de agua. Se agita la mezcla reaccional durante 10 minutos, después se aísla el producto como se ha descrito en el Ejemplo 4. El rendimiento en DL-eritro-p-nitrofenil-1, dicloracetamido-2, propanadiol-1,3 es de
 175. 72% del rendimiento teórico.

EJEMPLO 9.

- Se añade en un período de 10 minutos, a una solución que se mantiene en agitación a 40° C. de DL-eritro-p-nitrofenil-1
 180. amino-2 propanadiol-1,3 (0,53g.), óxido de magnesia (0,756 g.), cianuro sódico (0,061 g.) y agua, una solución de 0,62 g. de hidrato de cloral y 1 cm³ de agua. Se aísla, como se ha descrito en el Ejemplo 4 el DL-eritro-p-nitrofenil-1, dicloracetamido-2-propanadiol-1,3. El rendimiento es un 60% del rendimiento teórico.

185. EJEMPLO 10.

- Se calienta al baño de vapor durante algunas horas una mezcla de 2,12 g. de DL-treo-p-nitrofenil-1-amino-2-propanadiol-1,3, 2,20 g. de hidrato de cloral, 5 cm³ de piridina seca y 0,7 g. de cianuro sódico. Se vierte la
 190. solución en agua y se precipita un sólido que se filtra y se seca a 100°. Después de cristalización en la mezcla acetato de etilo-éster de petróleo, se obtiene el DL-treo-p-nitrofenil-1-dicloracetamido-2-propanadiol-1,3. P.F. 150-151° C.

197917

- 8 -

18 MAY.



190. El mismo resultado se obtendría utilizando el dioxano en lugar de la piridina como medio reaccional.

EJEMPLO 11.

195. Se pone en suspensión en 12 cm³ de dioxano anhidro 2,5 g. de clornitrato del DL-eritro-p-nitrofenil-1, amino-2-propanadiol-1,3 P.F.(cap) = 208-211^o C, con 1,9 cm³ de piridina anhidra. Después de refrigeración a + 10^oC., se añaden 2,56 g. de hidrato de cloral y la temperatura alcanza + 15^o C; se refrigera a +8^o C. se añade 0,87 g. de cianuro sódico (pureza 95%). La temperatura alcanza 30^o C. Se añade la solución lechosa obtenida a temperatura ordinaria durante 2 horas y 200. se diluye la masa con 40 cm³ de agua destilada; se deja reposar 1 hora en el baño de hielo. El producto que cristaliza se separa, se lava con agua y se seca en vacío. De este modo se obtienen 2,4 g. de producto bruto, P.F.(cap.) 150-160^o C., que por recristalización y decoloración al carbón de madera 205. en 50 cm³ de agua hirviendo dá el DL-eritro-p-nitrofenil-1-dicloracetamido-2-propanadiol-1,3 P.F.(cap.) 169,5-170,5^o C.

Las amino-5-fenil-4-metil-2-dioxanos-1,3 treo y eritro empleadas como productos de partida en determinados de los ejemplos precedentes se preparan como sigue: Se 210. condensa el benzaldehído en el nitro-2-etanol según se ha descrito por Controulis, Rebstock y Crooks en el Journal of the American Chemical Society de 1949 vol.71, página 2463 y la sal sódica se transforma en nitro-2-fenil-1-propanadiol-1,3 por el ácido acético en presencia de éter. Se separan los 215. isómeros treo y eritro del nitro-2-fenil-1-propanadiol-1,3 por cristalización. Cada isómero se transforma en DL nitro-5-fenil-4-metil-2-dioxano-1,3 por tratamiento de la solución etérea del diol con el acetaldehído en presencia de un

NO LA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

197917

- 9 -

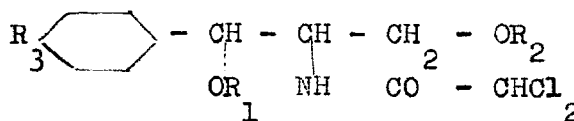


- catalizador ácido tal como el ácido p-tolueno sulfónico.
220. Por reducción catalítica los nitro-dioxanos treo y eritro dan las aminas deseadas.

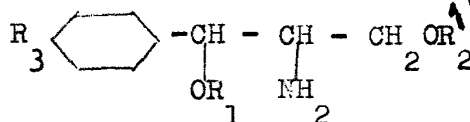
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Inglaterra con fecha 19 de mayo de 1950, nº 12.622/50, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DICLORACETAMIDAS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 235.

1º.- Procedimiento para la preparación de dicloracetamidas de la fórmula general



240. en la que R_1 y R_2 son idénticos o diferentes y representan respectivamente un átomo de hidrógeno o bien un grupo alcoholo inferior o aralcoholo, o también un átomo o un grupo de átomos divalente que une los dos átomos de oxígeno, tales como -CO- o CHR_4 , representando R_4 un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, alcoholo ciclánico, arilo o aralcoholo y
245. R_3 un átomo de hidrógeno o un grupo nitrado, que consiste en hacer reaccionar las aminas correspondientes del tipo



250. con el cloral, o el hidrato del cloral en presencia de un cianuro alcalino como catalizador y de un aceptador de ácido.
- 2^a.= Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque el expresado catalizador se utiliza en cantidad inferior al equivalente molecular de la amina que entra en la reacción.
255. 3^a.= Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado porque el aceptador de ácido es una base mineral u orgánica terciaria, o un exceso de la amina que entra en juego.
260. 4^a.= Procedimiento, según reivindicación 2^a, caracterizándose porque el aceptador de ácido está constituido por carbonato cálcico, óxido de magnesia o carbonato sódico o un exceso de cianuro alcalino empleado como catalizador.
265. 5^a.= Procedimiento según reivindicaciones 1^a a 4^a, caracterizado porque la reacción se efectúa en medio acuoso a una temperatura comprendida entre 60 y 100° C.
- 6^a.= Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizándose porque en la fórmula de la amina que entra en juego, R₁ y R₂ respectivamente representan ambos un átomo de hidrógeno.
270. 7^a.= Procedimiento según reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizándose porque la amina utilizada es el DL-treo-p-nitrofenil-1, amino-2-propanadiol-1,3.
275. 8^a.= Procedimiento, según reivindicaciones 1^a a 6^a,

197917

- 11 -

18 M



caracterizándose porque la amina utilizada es el derivado
DL-eritro-p-nitrofenil-1, amino-2, propanadiol-1,3.

280. 9º.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª a 6ª,
caracterizándose porque la amina utilizada es el derivado
L-eritro-p-nitrofenil-1, amino-2, propanadiol-1,3.

10º.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª a 6ª,
caracterizándose porque la amina utilizada es el derivado
D-treo-p-nitrofenil-1, amino-2-propanadiol-1,3.

285. 11º.= Procedimiento para la preparación de
dicloracetamidas; tal y como queda substancialmente descrito
en la presente memoria, que consta de once hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 18 de mayo de 1951.

MAY & BAKER LIMITED.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET

