

13
PATENTE DE INVENCION



Cas. 6066/4-JP.

~~223~~ 965

228

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS
DE LA CISTEINA".

=====

SOLICITANTES: RECHERCHES ET PROPAGANDE SCIENTIFIQUES, Société
à Responsabilité Limitée, entidad francesa, con
domicilio en 6 Rue Lincoln, PARIS, Francia.

=====

El empleo de la cisteina o ácido amino-2
tiol-3 propiónico en forma de clorhidrato, ya ha sido
propuesto en terapéutica, a los fines de la protección
de las hormonas y de las vitaminas en el organismo: este
5. empleo estaba fundado sobre el poder de óxido-reducción
de la cisteina.

Además, desde hace mucho tiempo, se ha investigado
utilizar el azufre en terapéutica pulmonar, debido a su
acción ligeramente antiséptica, tópica y cicatrizante de la
10. mucosa, secante/^{de} secreciones bronquiales y desensibilizante

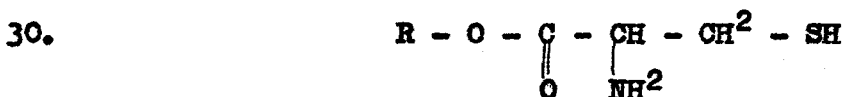


general y local en relación con sustancias responsables de fenómenos de alergia.

15. Ahora bien, la sociedad solicitante ha descubierto que las sales de los éteres de la cisteína, más especialmente el clorhidrato del éster metílico, presentaban una actividad interesante en terapéutica pulmonar. El clorhidrato del éster metílico de la cisteína se presta principalmente al tratamiento de las afecciones subagudas o crónicas del aparato respiratorio, a la vez que ofrecen una actividad antibacteriana marcada, sobre todo con respecto a gérmenes Gram-negativos; además este éster es muy poco tóxico.

20. Las sales de ésteres de cisteína pueden, además, según lo ha descubierto la sociedad solicitante, utilizarse con ventaja en agricultura y en horticultura, particularmente para estimular la germinación de los vegetales.

25. La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de ésteres de la cisteína, en particular de los ésteres nuevos que responden a la fórmula



así como las sales de estos ésteres, más particularmente los clorhidratos y los sulfatos.

35. En la fórmula precedente, R designa un radical de hidrocarburo alifático que posee ya sea uno, o ya sea por lo menos tres átomos de carbono y que puede llevar un radical heterocíclico como sustituyente.

40. Como ejemplos de sales de ésteres que responden a la fórmula precedente se citarán los clorhidratos y sulfatos del ester metílico y de los ésteres alcohólicos,



45. cuyo radical alcohólico posee 3 átomos de carbono o más, en cadena recta o ramificada, particularmente los ésteres isopropílico, octílico y cetílico, los clorhidratos de los ésteres α -tenílico y β -morfolinilo etílico así como el sulfato del éster alílico, siendo esta lista puramente ilustrativa y no teniendo en modo alguno caracter limitativo.

50. El procedimiento objeto de la presente invención para la preparación de sales de ésteres de la cisteína, consiste en que se efectúa la esterificación directa de la sal correspondiente de cisteína por medio de un exceso de alcohol elegido en presencia de ácido idéntico al que salifica la cisteína. En la mayoría de los casos, cuando se parte de clorhidrato de cisteína, se opera en presencia de ácido clorhídrico seco. La cantidad de alcohol a utilizar debe ser por lo menos 4 veces y, para ciertos cuerpos, de por lo menos 5 veces la cantidad teórica.

55. Así, pues, para preparar el clorhidrato del éster metílico de la cisteína que es el compuesto más interesante de la serie aquí considerada, se efectúa la esterificación a la temperatura de ebullición, a la vez que se hace pasar una corriente de gas clorhídrico seco.

60. Según la presente invención, para preparar las bases no salificadas que responden a la fórmula dada anteriormente, se parte de sus sales preparadas como se ha expuesto anteriormente y, para liberar las bases, se las trata en solución o suspensión acuosa concentrada por un compuesto mineral de reacción básica, después de lo

65.

70.

223965



cual se aislan las bases.

75. Así, por ejemplo, cuando los clorhidratos de ésteres son solubles en agua (caso de los ésteres metílico, etílico e isopropílico), se disuelve su clorhidrato en el mínimo de agua y/o liberando la base por medio de bicarbonato de sodio. La base se extrae después con éter y la solución etérea se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El éter se elimina por destilación y el residuo se abandona en vacío en presencia de potasa cáustica.
- 80.

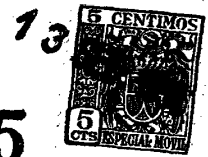
- En el caso de clorhidratos de ésteres insolubles en agua se forma una suspensión acuosa del clorhidrato del éster y se le añade amoníaco diluido para precipitar la base que se separa después que se enjuaga varias veces con agua destilada, y se seca por último en vacío en presencia de potasa cáustica.
- 85.

Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento.

EJEMPLO 1 :

90. Clorhidrato del éster metílico de la cisteína.
- En un recipiente de 10 litros provisto de un refrigerante ascendente y de un tubo aductor unido a un generador de ácido clorhídrico seco, se introducen 800 g. de clorhidrato de cisteína a 1 molécula de agua con 4 litros de metanol anhidro. Se calienta al baño-maria con suave ebullición, durante 1 hora y media a la vez que se hace pasar una rápida corriente de ácido clorhídrico seco.
- 95.

- Se elimina el exceso de metanol, por destilación a presión reducida (50 a 70 mm.) al baño-maria a una
- 100.



temperatura de 50 a 60° hasta un litro. El clorhidrato del éster cristaliza abundantemente. La mezcla se refrigera en el hielo, después de orea.

105 El producto bruto se recrystaliza en 600 cm3 de metanol, después se orea y se seca en vacío, en presencia de KOH. Se obtienen 500 g. de producto puro.

Concentrando las aguas madres y las aguas de cristalización, se obtiene en total, después de purificación, unos 630 g. de producto puro que funde a 142°.

110. El clorhidrato de éster metílico de cisteina se presenta en agujas prismáticas monoclinicas blancas, que funden a 142° (bloque); es muy soluble en agua, en alcohol etílico y en alcohol metílico en caliente, poco soluble en dioxano e insoluble en la acetona, el benceno y el éter.

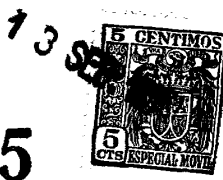
115. Es ligeramente higroscópico y estable en estado seco.

Los resultados del análisis son los siguientes:

120.	Calculado	N = 8,16 %	S = 8,65 %
	Hallado	N = 8,17 %	S = 8,62 %

125. El ejemplo que precede indica las condiciones a aplicar para la producción de clorhidrato con el mejor rendimiento, si embargo se puede uno separar de estas condiciones sin que resulte de ello una reducción considerable en el rendimiento. Así, pues, la temperatura de ebullición del metanol (63°) es aquella en la que se obtiene el mejor rendimiento (78 - 80%) cuando el tiempo de calefacción a esta temperatura y de barboteo de HCl es de una hora y media y cuando el metanol se utiliza a razón de unas 18 veces la cantidad teórica. Sin que el

130.



rendimiento descienda por debajo de 50%, se puede hacer variar la temperatura de marcha de la reacción entre unos 35 y 70° , la duración de calentamiento entre una media hora y dos horas, la cantidad de metanol utilizada entre 9 y 18 veces la cantidad teórica y el tiempo de paso de HCl entra un cuarto de hora y una hora y media.

135.

Administrado por vía intravenosa al ratón, el clorhidrato acusa una toxicidad aguda de 0,366 g. por kg. (dosis letal media). Puede utilizarse en terapéutica en forma de una solución acuosa tamponada a un pH de 7, en particular en una solución que contenga 0,005 g. de ácido cítrico 0,030 g. de fosfato disódico y el complemento de 5 cm³ de agua destilada.

140.

Disolviendo este clorhidrato en el mínimo de agua y añadiendo después bicarbonato de sodio, se deja libre el éster metílico de la cisteína que se separa mediante extracción con éter. Después de secada la solución etérea sobre sulfato de sodio anhidro, destilación para eliminar el éter y mantener el residuo en vacío en presencia de potasa cáustica, se obtiene el éster en forma de una substancia blanca con reflejo violeta e inestable; es soluble en agua, en metanol, en etanol y en éter , poco soluble en el benceno e insoluble en la acetona.

145.

150.

155.

A partir del éster metílico se puede preparar, por ejemplo, el sulfato neutro que funde a 185° y es soluble en agua, en metanol y en etanol e insoluble en la acetona en éter y en benceno.

EJEMPLO 2 :

160.

Clorhidrato del éster etílico de la cisteína:
A 250 cm³ de etanol anhidro (destilado sobre



165. Mg) se añaden 50 g. de clorhidrato de cisteina que se disuelven casi enteramente. Se calienta durante tres cuartos de hora al baño-maría a 70° en una corriente de HCl seco. Se refrigera después la solución alcohólica en el hielo. Se orea el precipitado que se hace después recristalizar en etanol seco.

170. El rendimiento es de 70 a 75%. El clorhidrato se presenta en forma de agujas blancas, muy solubles en agua, solubles en los alcoholes, poco solubles en acetona e insolubles en éter, en dioxano y en benceno. El punto de fusión es de 128°.

Los resultados del análisis son los siguientes:

175.	N % Calculado :	7,54	Hallado :	7,56
	S % " :	17,25	" :	17,30

180. Aislado del modo descrito en el ejemplo 1, el éster etílico es una substancia incristalizable con olor pútreo que es soluble en agua, en metanol, en etanol y en éter y poco soluble en la acetona y en el benceno.

EJEMPLO 3 :

185. Clorhidrato del éster isopropílico de la cisteina. Se mantiene, durante una hora a 85°, en una corriente de HCl seco, una mezcla de 5 g. de clorhidrato de cisteina en 36 g. (20 veces la cantidad teórica) de alcohol isopropílico destilado en calcio. Se hiela, se orea el precipitado y se le hace recristalizar en alcohol isopropílico.

190. El clorhidrato del éster así obtenido es aún impuro y nuevas cristalizaciones en el isopropanol no



producen mejora alguna en la pureza del producto.

Para obtener el clorhidrato de éster puro, es preciso liberar el éster-base y reformar el clorhidrato. Para ello, se disuelve el clorhidrato en la mínima

195.

cantidad de agua y se le añade la cantidad teórica de bicarbonato de sodio sólido, sin exceder un pH de 6,0. Se orea, vuelve a disolverse en éter, se filtra se seca durante algunas horas sobre sulfato de sodio, se filtra y se hace pasar una corriente de HCl seco en

205.

la solución etérea sin exceder + 5°. El clorhidrato se precipita inmediatamente. Se le orea, se lava con éter y se le hace recristalizar en metanol.

El rendimiento es de 35-40%.

205.

El clorhidrato se presenta en forma de agujas blancas que funden a 158° y son muy solubles en agua, soluble en los alcoholes, pero insolubles en la acetona, el éter el benceno y el dioxano.

Los resultados del análisis son los siguientes:

Nº calculado : 7,01 Hallado : 7,00

210.

El éster isopropílico formado como producto intermedio y que se puede aislar del modo descrito en el Ejemplo 1 es una sustancia inestable, cristalizable y muy higroscópica, que es soluble en el metanol, y en el etanol, soluble a 10% en éter, soluble en agua y en benceno, menos soluble en acetona y en dioxano.

215.

Por reacción del ácido sulfúrico en el éster isopropílico de la cisteína, se puede preparar el sulfato neutro de este éster, que presenta un punto de fusión de 170-172°; es soluble en metanol, soluble

220.

en etanol caliente e insoluble en etanol frío, la acetona,



el éter y el benceno.

EJEMPLO 4 :

Clorhidrato del éster n-octílico de la cisteína.

225. En una corriente de HCl seco y con agitación mecánica, se mantiene durante una hora a 130-140°, una mezcla de 5 g. de clorhidrato de cisteína y de 40 g. (10 veces la cantidad teórica) de octanol primario rectificado sobre unas raspaduras de calcio. Se recoge por destilación la cantidad teórica de agua formada durante la

230. reacción. Se hiela la mezcla. El clorhidrato de éster cristaliza. Se le orea y se le hace recrystalizar en la acetona, después en éter, dejando el producto cristalizar lentamente a temperatura ordinaria.

El rendimiento es de 60%.

235. El clorhidrato se presenta en laminillas blancas, nacaradas, grasientas al tacto y que funde a 90-91°; son insolubles en agua, poco solubles en los alcoholes, pero solubles en la acetona, el éter, el benceno y el dioxano.

Los resultados del análisis son los siguientes:

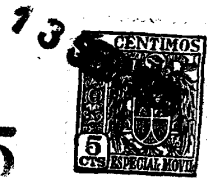
240. N % Calculado : 5,19 Hallado : 5,15.

Se puede aislar el éster n-octílico de una suspensión acuosa de su clorhidrato por medio de amoníaco diluido, separándose después del éster, aclarado varias veces en agua destilada y se seca en vacío en presencia

245. de potasa cáustica. Su punto de fusión es de 84-85°. El éster es un sólido blanco, pulverulento, que es soluble en agua, en metanol, en etanol, en acetona y en benceno e insoluble en éter.

Operando como se indica en el ejemplo precedente, se obtiene el sulfato neutro del éster n-octílico

250.



de la cisteina en forma de una substancia blanca y cerosa; funde a 80-81° y es muy soluble en agua, soluble en el metanol y etanol, soluble en caliente, pero poco soluble en frio en la acetona y el benceno e insoluble en el éter.

255.

EJEMPLO 5.

Clorhidrato del éster cetílico de la cisteina.

Se agita mecánicamente durante 1 hora a 110-120° alcohol cetílico fundido (PF : 50-51°) y se satura de HCl seco con clorhidrato de cisteina. El agua formada durante la reacción se elimina por destilación. Se obtiene por refrigeración , una masa cerosa y amarilla, que se raspa. El exceso de alcohol cetílico se retira por agitación mecánica en éter seco. Se centrifuga, se lavan varias veces

260.

los residuos en el éter y se seca. El clorhidrato bruto se recristaliza tres veces en la acetona.

265.

El rendimiento es de 65-70%.

El clorhidrato se presenta en microcristales blancos que funden a 82-83° y son insolubles en agua y en éter caliente, solubles en acetona caliente , muy solubles en metanol, etanol y en benceno. El producto cristaliza con 1 molécula de acetona.

270.

Los resultados del análisis son los siguientes:

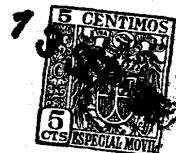
N % Calculado : 3,19 Hallado : 3,20

275.

Aislado como se ha descrito en el ejemplo 5, el éster cetílico es una substancia de aspecto ceroso, que presenta un punto de fusión de 40°; es soluble en metanol, etanol y en benceno, poco soluble en acetona e insoluble en agua y en éter.

280.

Operando como se indica en el ejemplo 4, se



285. obtiene el sulfato neutro del éter cetílico de la cisteína, en forma de una sustancia de aspecto ceroso que funde a 112°; es muy soluble en agua, soluble en metanol, etanol y el éter, poco soluble en frío, pero soluble en caliente en el benceno e insoluble en la acetona.

EJEMPLO 6 :

Sulfato neutro de éster alílico de la cisteína.

290. Se mantiene durante una hora en baño de aceite, a 100°, una mezcla de clorhidrato de cisteína y alcohol alílico (20 veces la cantidad teórica) en presencia de 5% (con relación al volumen de alcohol alílico) de ácido sulfúrico. El alcohol alílico en exceso se destila a presión reducida. El jarabe obtenido vuelve a disolverse en etanol a 70° y se neutraliza con carbonato de bario. Se orea el precipitado de sulfato de bario enjugado y se le lava con etanol. Las soluciones alcohólicas se secan después sobre sulfato de sodio y se llevan hasta la sequedad por destilación en vacío; se deshidrata el jarabe resultante haciéndole pasar 6 veces por éter seco.

295. El polvo blanco muy higroscópico se recristaliza después en una mezcla de volumen igual de metanol y de éter.

300. El rendimiento es de 10-12%.

305. El sulfato constituye un polvo cristalino blanco, extremadamente higroscópico, soluble en agua y en los alcoholes, insoluble en éter y en benceno y poco soluble en acetona. El producto parece cristalizar con una media molécula de éter.

Los resultados del análisis son los siguientes:

N % Calculado : 6,12 Hallado : 6,00

310. EJEMPLO 7 :

Clorhidrato del éster α -tenílico de la



cisteina.

Se parte del α -tiofeno carbinol, no descrito hasta ahora en la literatura y que se puede preparar del modo siguiente:

315.

Se forma una solución etanólica de potasa cáustica a 10% de KOH en exceso y se la hace reaccionar durante 3 horas, a 80° con α -clorometilo tiofeno puro.

320.

A la temperatura ordinaria, se observa la separación de cloruros de potasio. Se orea, para retirar esta sal, se elimina el exceso de alcohol en vacío, se filtra y se rectifica el producto a 110° en baño de aceite a una presión de 0,1 mm.

325.

El α -tiofeno carbinol se presenta en forma de un líquido incoloro y muy perfumado que tiene un punto de ebullición de 207° a una presión de 760 mm. de mercurio y de 50° a una presión de 0,1 mm.

El rendimiento es de 53%.

330.

Esterificando por el carbinol el clorhidrato de oisteina del modo descrito en los ejemplos precedentes, se obtiene el clorhidrato del éster α -tenílico en forma de una substancia blanda, ligeramente teñida de amarillo y que funde a 230-232°; es soluble en metanol, etanol y agua caliente, soluble en caliente, pero poco soluble en frio en la acetona e insoluble en éter y en benceno.

335.

He aquí un modo de operar:

En un recipiente de 100 cm³ provisto de un refrigerante ascendente se ponen 5 g. de clorhidrato de oisteina y 16 g. de α -tiofeno carbinol (4 veces la cantidad teórica) saturada en frio de HCl seco. Se

340.



pone durante 4 horas al baño María a 60°. Se obtiene así una pasta espesa, aceitosa y amarilla, que vuelve a tratarse dos veces con 50 cm³ de acetona para eliminar el exceso de alcohol tiofénico. Se orea.

345. El residuo amarillo blanquecino es insoluble en el benceno y en éter, soluble en agua, en metanol y en fenol y poco soluble en acetona.

Se le hace recrystalizar dos veces en 25 cm³ de agua destilada y se deja cristalizar durante 12 horas en la heladora.

350.

Se orea y se hace recrystalizar por última vez en 40 cm³ de acetona, para obtener 2,5 g. de un producto blanco, ligeramente teñido de amarillo. Su punto de fusión es de 230-232°.

355.

El rendimiento práctico es de 31%.

El contenido en nitrógeno, teóricamente de 5,38%, ha sido hallado igual a 5,25% en el análisis.

EJEMPLO 8 :

360.

Clorhidrato del éster β -morfolinilo etílico de la cisteína.

Se mantienen durante 2 horas, con agitación mecánica, en baño de aceite a 100°, una mezcla de clorhidrato de β -morfolinilo-etanol y de clorhidrato de cisteína, en dioxano saturado de HCl. Se decanta y se vuelve a tratar con aceite formado por el mínimo de metanol seco. Se seca la solución metanólica durante 12 horas en sulfato de sodio anhidro. Después de haber eliminado el alcohol, se tritura de 3 a 4 veces el jarabe obtenido en el éter seco y se le pone a cristalizar en vacío en presencia de KOH.

370.



375,

Se obtiene el clorhidrato en forma de una sub-
tancia muy higroscópica de la que no se ha podido determi-
nar el punto de fusión. Es soluble en agua, en metanol y
en etanol e insoluble en éter ordinario, en benceno y
en éter de petróleo.

N O T A

380.

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 solicitud
de patente presentada en Francia con fecha 15 de Septiembre
de 1954, N^o 676.251, acogiéndose, por lo tanto, a los

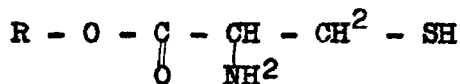
385.

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 de prepara-
ción de derivados de la cisteína"; caracterizándose por

390.

lo siguiente:
1^o.- Procedimiento de preparación de derivados
de la cisteína, en particular de clorhidratos de ésteres
de cisteína, y especialmente de aquellos nuevos ésteres
de cisteína que responden a la fórmula

395.



en la que R designa un radical de hidrocarburo alifático
que posea, ya sea uno, o por lo menos tres átomos de
carbono y que puede llevar un radical heterocíclico
como sustituyente, caracterizándose por el hecho de que

400.

223965



se efectúa la esterificación directa de la sal correspondiente de cisteína por medio de un exceso del alcohol elegido, en presencia de ácido idéntico al que salifica la cisteína.

405.

2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, para la preparación del clorhidrato del éster metílico de la cisteína, caracterizándose por el hecho de que se hace reaccionar metanol absoluto en exceso con clorhidrato de cisteína en presencia de ácido clorhídrico seco, de preferencia a una temperatura contigua al punto de ebullición del metanol y con unas 18 veces la cantidad teórica de este alcohol durante una hora y media.

410.

3º.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizándose por el hecho de que se tratan después los clorhidratos de cisteína en medio acuoso con ayuda de un compuesto mineral de reacción básica con objeto de obtener los ésteres de cisteína mismos.

415.

420.

4º.- Procedimiento de preparación de derivados de la cisteína; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 SEP. 1955

RECHERCHES ET PROPAGANDE SCIENTIFIQUE.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P.F.