

224060



224060

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

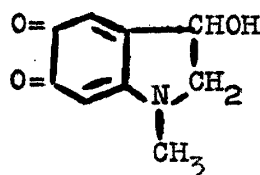
por "PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS RÁPIDA DE LA SEMICARBAZONA DEL ADRENOCROMO Y DE SUS DERIVADOS", a favor de DON RAMÓN M. RIUS GARRIGA, de nacionalidad española, residente en BARCELONA, Plaza de la Bonanova, nº 6.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

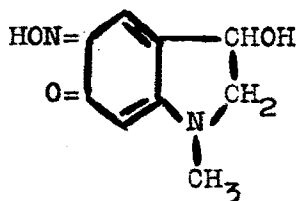
La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis rápida de la semicarbazona del adrenocromo y de sus derivados.

El adrenocromo es un producto de oxidación, con ciclación indólica, de la adrenalina, cuya fórmula es

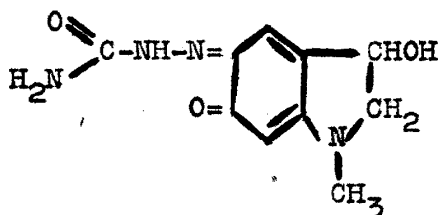




El adrenocromo es estabilizado condensándolo por uno de sus oxígenos quinónicos con algún reactivo específico de la función carbonilo, como la hidroxilamina, semicarbazida, tiosemicarbazida, fenilhidrazida nitrofenilhidrazina, etc., para dar lugar a derivados estables como la oxima, semicarbazona, tiosemicarbazona, fenilhidrazona, nitrofenilhidrazona, oxamazona, hidrazonas como acetilhidrazonas, arilhidrazonas, etc., respectivamente. Ejemplos específicos de tales compuestos son la oxima de fórmula



y la semicarbazona de fórmula



10. Hasta el presente los métodos empleados para la síntesis de los productos de condensación del adrenocromo con los reactivos de cetonas, presentaban algunos inconvenientes, tales como bajo rendimiento, por ejemplo en el caso de emplear ciertos fermentos como la catecol-oxidasa para oxidar la adrenalina; la síntesis tiene que ser llevada a cabo por métodos indirectos, primero se obtiene el adrenocromo cristalizado y luego éste es redissuelto y hecho reaccionar con el derivado aminado; tiempo de obtención muy largo a consecuencia de los pasos sucesivos y a las operaciones intermedias de oxidación, evaporación, cristalización, redisolución, condensación y purificación, siendo necesarias varias filtraciones para separar los subproductos que inter
- 15.
- 20.



fieren las reacciones subsiguientes; los reactivos a emplear son caros, cual es el ejemplo del óxido de plata y del metanol, los cuales complican ulteriormente el procedimiento y en carecen el producto por ser necesario recuperarlos.

5. El objeto de la presente invención es el proporcionar un nuevo método que permite eliminar los inconvenientes citados, y obtener el producto en rendimiento elevado, en una sin tesis directa sin pasar por la cristalización del adrenocromo, muy rápida, ya que en ciertas condiciones la semicarbazona del adrenocromo puede ser separada en menos de un minuto; no requiere ninguna filtración intermedia, y los reactivos a emplear son relativamente baratos, lo cual elimina la necesidad de la recuperación de los subproductos. Además, el número de reactivos y el volumen de líquido de reacción es el mínimo posible y se ahorra frigorías ya que el control de la temperatura, combinando debidamente concentración de reactivos y tiempo de reacción, puede ser más elástico que con otros métodos.
- 10.
- 15.

20. De acuerdo con la invención se oxida adrenalina o una sal de adrenalina sal alcalina del ácido ferricianhídrico y se condensa el producto de oxidación resultante, con clorhidrato de semicarbazida. En caso deseado las reacciones pueden ser efectuadas en presencia de un agente tampón, tal como bicarbonato o acetato sódico. Como ferricianuro entra en consideración, particularmente el ferricianuro potásico.

25. En esquema, el procedimiento incluye la reacción de la adrenalina seca o en simple suspensión acuosa, o en solución acuosa, solubilizada por medio de un ácido tal como los ácidos acético, clorhídrico, sulfúrico, carbónico, fórmico, con una solución de ferricianuro potásico.

30. La formación del color rojo sangre propio del adreno-

224060

21



5. cromo se acelera en presencia de un agente tamponador alcalino, como el bicarbonato sódico. Una vez desarrollado el color rojo en su grado máximo, se vierte el clorhidrato de semicarbazida cristalizado. Para que los cristales de semicarbazona del adre-
nocromo aparezcan es preciso que el pH de la solución sea supe-
rior a 3.9. Si es superior a 7 los rendimientos son bajos y las
tortas tienen color rojo oscuro intenso. La presencia de aceta-
to sódico, aunque recomendable porque permite obtener un pro-
ducto más puro y aumentar el rendimiento, no es absolutamente
10. imprescindible. Si se deja actuar durante demasiado tiempo el
ferricianuro sobre la adrenalina y subir la temperatura, se for-
man resinas negras (melaminas). En una ocasión en que se operó
tal como se indica en el ejemplo 1, se formaron resinas al cabo
de cuatro minutos de agitar el ferricianuro sobre la adrenalina
seca y la temperatura subió a 37°.

15. Las variables que más directamente influyen en el rendi-
miento son el pH, la concentración de los reactivos, la tempera-
tura y el tiempo de reacción. Dando valores acertados a cada va-
riable se puede lograr obtener un máximo en la función rendimien-
to.

20. Además de la adrenalina se puede tratar otros derivados
de la (dihidroxifenil)-etilamina. Así, del corbasil o alfa-metil-
-noradrenalina, $(OH)_2C_6H_3 \cdot CHOH \cdot CH(CH_3) \cdot NH_2$, se puede obtener la
semicarbazona del 2-metil-noradrenocromo. De la aleudrina o N-
25. - isopropilnoradrenalina, 1-(3:4-dihidroxifenil)-2-isopropila-
mino-etanol de fórmula condensada $(OH)_2C_6H_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C_3H_7$ se
logra la semicarbazona de N-isopropilnoradrenocromo.

30. Pero también se puede obtener productos de oxidación y
ciclación, con o sin condensación con reactivo nitrogenado, de
otros productos de la misma serie, tales como oxitiramina o



2-(3:4-dihidroxifenil)-etilamina de fórmula $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$; arterenol o nor-adrenalina, alfa-(3:4-dihidroxifenil)-beta-amino etanol, de fórmula $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$; epinina o 2-(3:4-dihidroxifenil)-etilmetilamina de fórmula $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$; dopa o 3:4-dihidroxifenilalanina de fórmula $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}_2$; omega-aminoacetocatecol, $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$; adrenalona, $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$; di-colefrina, $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$.

Además del ferricianuro potásico se puede emplear otras sales acuosolubles del ácido ferricianhídrico $\text{H}_3(\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6)$, como las sales alcalinas y alcalino-térreas, los de las tierras raras (Ce, Th, Y, Zr), sales de amonio, sales amónicas orgánicamente substituídas, incluyendo el 2-hidroxietil-amonio, sales de dietilamonio, etc.

En lugar de adrenalina base se puede emplear una sal de la misma, como el clorhidrato, o bien disolver la adrenalina en un ácido, tal como ya se ha indicado anteriormente. Cuando se utiliza soluciones más diluídas de los reactivos, la velocidad de reacción puede ser acelerada por incorporación de una cantidad de acetato de plomo o de otra substancia capaz de desplazar la reacción hacia el lado del producto de oxidación con lo que se fija el ferrocianuro que se va formando durante la reacción, manteniendo de esta manera, constante el potencial del sistema. Este reactivo puede ser empleado en una proporción molar de hasta 20 veces mayor que la del clorhidrato de adrenalina empleado.

El reactivo nitrogenado que sirve para la condensación puede ser empleado en forma de base libre o de sal, de preferencia bajo la forma de clorhidrato, ya sea en disolución o en forma cristalizada.

Para facilitar la explicación, a continuación se cita

224060



varios ejemplos de técnica operatoria, únicamente a título no limitativo. En los ejemplos, las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

5. Sobre 15 g de adrenalina cristalizada, en polvo, se vierte 222.5 cc de una solución de ferricianuro potásico que contiene 1000 g de ferricianuro potásico y 240 g de bicarbonato sódico en 2 500 cc de agua, agitando vigorosamente. La temperatura de la solución de ferricianuro es de 25°.
10. A los 30 segundos de empezar la adición de solución de ferricianuro la temperatura ha subido a 34°, observándose un fuerte desprendimiento de burbujas de anhídrido carbónico. A los 50 segundos se incorpora 13.5 g de acetato sódico y 13.5 g de chorhidrato de semicarbazida, ambos en estado sólido. A los 65 segundos la temperatura es de 30°. A los 75 segundos se observa ya la formación de cristales anaranjados de semicarbazona que se adhieren a las paredes del recipiente de reacción. Se continúa agitando. A los 195 segundos la temperatura es de 31° y el pH de la solución es de 5.1.
20. El vaso en que se efectúa la reacción se mantiene al aire sin ninguna precaución especial para el control de la temperatura. Después de agitar durante unos minutos se introduce el vaso en un baño de salmuera. Cuando alcanza la temperatura de 0° se filtra. Se obtiene una torta de buen aspecto, la cual es secada en corriente de aire a temperatura moderada, y es recristalizada para su purificación.
- 25.

E J E M P L O 2.

30. Sobre 15 g de adrenalina cristalizada en polvo, en suspensión en 27.5 cc de agua destilada se vierte, dentro de 15 segundos y agitando fuertemente, 222.5 cc de la misma solución de



ferricianuro y a la misma temperatura, tal como se ha descrito en el ejemplo 1. A los 30 segundos de empezar la reacción la temperatura asciende a 32°. A los 40 segundos se echa de una vez el acetato sódico (13.5 g) y el clorhidrato de semicarbazida (13.5 g), ambos en estado sólido. A los 60 segundos la temperatura es de 28°. A los 75 segundos cristaliza la semicarbazona. A los 180 segundos la temperatura es de 35° y el pH de la solución es de 4.8. Se filtra, seca y cristaliza, tal como se ha llevado a cabo en el ejemplo 1.

10. EJEMPLO 3.

Sobre una mezcla seca de bicarbonato (21.5 g) y adrenalina (15 g) se echa a la temperatura de 25° 222.5 cc de una solución de ferricianuro potásico que contiene 1000 g de ferricianuro en 2 500 cc de agua. A los 30 segundos la temperatura del líquido de reacción es de 30°. A los 50 segundos dicha temperatura es de 30°. A los 60 segundos se incorpora acetato sódico (13.5 g) y clorhidrato de semicarbazida (13.5 g). A los 75 segundos la temperatura es de 27°. La cristalización se logra a los 100 segundos. El pH de la solución es de alrededor de 6.

20. EJEMPLO 4.

Sobre 15 g de adrenalina seca se vierte dentro de 10 segundos y agitando, 222.5 cc de la misma solución de ferricianuro descrita en el ejemplo 3. A los 20 segundos la temperatura asciende espontáneamente a 30° y se incorpora 21.5 g de bicarbonato seco sobre la solución. El color de la solución se hace más intenso y la temperatura, asciende a 32° al cabo de 40 segundos. A los 50 segundos se echan los cristales de acetato sódico (13.5 g) y clorhidrato de semicarbazida (13.5 g). A los 80 segundos cristaliza la semicarbazona. La temperatura a los 135 segundos es de 28°, manteniéndose igual a los 270 segundos cuando

224060 21



el pH es de 5.4.

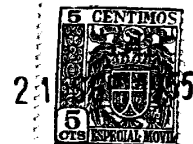
EJEMPLO 5.

5. Sobre 21.5 g de bicarbonato se echa 222.5 cc de la misma solución de ferricianuro en el ejemplo 3. Inmediatamente se incorpora a la solución 15 g de adrenalina. A los 30 segundos la temperatura asciende a 32°. A los 45 segundos se echan los cristales de acetato sódico (13.5 g) y clorhidrato de semicarbazida (13.5 g). A los 70 segundos la temperatura es de 28° y la cristalización de la semicarbazona del adrenocromo es ya pa-
10. tente.

EJEMPLO 6.

15. Sobre 21.5 g de bicarbonato sódico contenido en un vaso se vierte 222.5 cc de la solución de ferricianuro indicada en el ejemplo 3. Enseguida se añade de una vez 15 g de adrenalina seca. A los 15 segundos la temperatura ya es de 28° y a los 30 segundos ya alcanza los 32°. A los 35 segundos se incorpora cristales de clorhidrato de semicarbazida (13.5 g). A pesar de que no está presente el acetato sódico, a los 60 segundos ya se observa la formación de cristales de semicarbazona y la tem-
20. peratura, es de 29°. A los 90 segundos la temperatura es de 30° y la mezcla tiene color naranja claro. A los 120 segundos la temperatura continúa siendo de 30°. La misma temperatura se registra al cabo de 180, 240 y 600 segundos. Se continúa agitando y al cabo de 15 minutos la temperatura es de 28.5°. El pH es de
25. alrededor de 4, por lo tanto algo más ácido que cuando se emplea el acetato sódico. Seguramente esto se podrá corregir empleando algo más de bicarbonato sódico, pero sin llegar a los 28.5 g porque entonces el pH final es demasiado alcalino (pH 7.5), y se forma una torta de color muy oscuro.

224060



EJEMPLO 7.

Se disuelve 36 g de adrenalina en 600 cc de agua mediante 15 cc de ácido acético glacial. Sobre esta solución se vierte 1400 cc de agua que contiene 260 g de ferricianuro potásico y 84 g de bicarbonato sódico. La temperatura de la solución es de 28°. Se agita durante unos 5 minutos. La temperatura sube a 33°. Esta solución de adrenocromo así obtenida, es vertida sobre una mezcla seca de clorhidrato de semicarbazida y acetato sódico. La semicarbazona cristaliza en 50 segundos muy bien, dando una torta de color naranja claro y brillo metálico.

En este caso, también en la solución de la adrenalina mediante ácido acético glacial se puede realizar todas las combinaciones descritas en relación con los ejemplos anteriores.

El invento, en su esencialidad, puede ser desarrollado en otras variantes que difieran en detalle de las indicadas y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, ser llevado a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

224060

21 S



N O T A

Descrito el invento se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1. Procedimiento para la síntesis rápida de la semicarbazona del adrenocromo y de sus derivados, caracterizado porque se oxida un derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina con una sal alcalina del ácido ferricianhídrico, y porque se condensa el producto de oxidación resultante de la anterior reacción, con una sal de semicarbazida, en presencia de una sal alcalina que actúa como agente tampón.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina se hace intervenir en la reacción de oxidación en estado seco.
15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina se hace intervenir en la reacción de oxidación en estado dispersado en medio acuoso.
20. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es disuelta en agua con ayuda de un ácido orgánico o inorgánico y en este estado es llevado a reacción.
5. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque la reacción tiene lugar con un pH comprendido entre 3 y 7.5.
25. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es la

224060

21



alfa-metil-noradrenalina.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es el 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-etanol.
5. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es la 2-(3,4-dihidroxifenil)-etilamina.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es el alfa-(3,4-dihidroxifenil)-beta-aminoetanol.
10. 10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es la 2-(3,4-dihidroxifenil)-etilmetilamina.
11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es la 3,4-dihidroxifenilalanina.
15. 12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es el omega-aminoaceto catecol.
13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es la adrenalona.
20. 14. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la (dihidroxifenil)-etilamina es la di-colefrina.
25. 15. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como sales del ácido ferricianhídrico entran en consideración sales acuosolubles alcalinas o alcalino-térreas, sales de tierras raras y sales de amonio o derivados de amonio, eventualmente substituídas orgánicamente.
- 30.



16. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de una sal de plomo como fijador del ferrocianuro reducido u otra sal capaz de desplazar el ferrocianuro formado en la reacción.

5. 17. Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque la sal de plomo es el acetato

18. Procedimiento de síntesis rápida de la semicarbazona del adrenocromo y de sus derivados.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de doce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Septiembre de 1.955

RAMÓN M. RIUS GARRIGA.

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES
P. P.