



83 374

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por veinte años,

para todo el territorio español, por "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE D(-)TREC-1-P NITROFENIL-2-DICLORACETAMIDO-1,3 PROPANODIOL", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad española LISAC, S.A. con domicilio en BADAJONA (Barcelona), calle Gral.Weyler, 107 y cuyo inventor es Don CARLOS COSIN ROVIRAITA, Químico, de nacionalidad española, quien ha hecho transmisión de los derechos de esta Patente a la entidad solicitante.

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

La presente invención describe un procedimiento para obtener y resolver el p toluensulfinato D,L trec 1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol racemo en sus componentes ópticamente activos y siguiente dicloracetilación con dicloracetato de metilo, para obtener el D(-)trec-1-p nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3 propanodiol, de amplio uso en medicina y veterinaria por sus propiedades bactericidas y bacteriostáticas.

283374



Se funda el proceso objeto de la presente invención, por la que son preparados acilaminodiolos, en que partiendo de la p nitrofenil-alfa-acetamido-beta-hidroxipropiofenona, obtenida por procedimientos descritos en la literatura, es reducida en alcoholes secundarios ó terciarios con monocloro-isopropilato de aluminio, con adición de ácido p toluensulfínico previa destilación del exceso de disolvente y el residuo tratado con solución de ácido clorhídrico al 15-20% a 60° C. por un período de tiempo de una a dos horas, enfriando a 10°-15° C., por filtración es obtenido el nuevo producto D,L treo p toluensulfinato-2-amino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol, insoluble en agua y en medios acuosos ácidos, con la característica de ser una sustancia estable fotoquímica y térmicamente, en contraposición a la base D,L treo-1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, la cual es fácilmente oxidable y alterable por la radiación visible, además de ser su proceso de preparación más costoso al implicar como intermedio el aislamiento del D,L treo-1-p nitrofenil-2-acetamido-1,3 propanodiol por sucesivas operaciones de extracción y posterior hidrólisis ácida, seguido de tratamiento alcalino por bases inorgánicas, tal como se describe en patentes y literatura para llegar al D,L treo-1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol.

El hecho de ser fácilmente obtenido el compuesto citado más arriba como p toluensulfinato, con propiedades características que lo definen y diferencian

283374



de las bases D,L treo-1-p nitrofenil-2-amino-1,3
propanodiol, tales son su insolubilidad en agua
y solubilidad en alcoholes y disolventes orgáni-
cos, y estabildades ya mencionadas, permiten
5 elaborar un proceso simple de obtención de clo-
ramfenicol procediendo a aislar el isómero ópti-
camente activo y dicloracetilación, manipulando
con la nueva sustancia con tácticas ventajosas,
justificadas por la estabilidad de los productos,
10 pureza, sencillez y economía del proceso. Son des-
tacables el hecho conocido y ampliamente comproba-
do de la fácil oxidabilidad de las bases orgáni-
cas, cuyo grupo funcional amino es más o menos rápi-
damente destruído por la acción del oxígeno del
15 aire y rápidamente favorecido por la radiación vi-
sible; así las bases D,L treo-1-p nitrofenil-2-
amino-1,3 propanodiol, no constituyen ninguna excep-
ción, hecho rápidamente puesto en evidencia some-
tiendo la base a la radiación solar unos pocos minu-
20 tos. Los D,L treo-p toluensulfínatos-2-amino-1-p
nitrofenil-1,3 propanodiol carecen de este fundamen-
tal inconveniente, el cual hace tomar medidas en la
técnica industrial para evitar contaminaciones,
pérdidas por destrucción y bajos rendimientos, ha-
25 ciendo el proceso más complejo.

La principal desventaja de la utilización de las
bases 1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol en la
resolución del racemo, es la inestabilidad térmica,
fotoquímica y fácil oxidabilidad favorecida por la

283374



5 basicidad de las mismas, lo cual se pone de manifiesto al dejar por un corto espacio de tiempo las bases a la acción de la radiación solar; igualmente la solución de las bases con el tiempo, inclusive no expuestas a la luz, originan un precipitado pardo de aspecto resinoso, con alteración de la composición de la solución.

10 Por el procedimiento que a continuación se describe son obviados estos inconvenientes al utilizarse en la resolución del nuevo compuesto racemo, una mezcla conveniente de p toluensulfinatos racemo y ópticamente activos. Estos productos son estables, tanto en estado sólido como en solución, no afectados por la radiación solar, el calor y el oxígeno del aire, son particularmente insolubles en agua a 15 temperatura ambiente, permitiendo una fácil recuperación y purificación.

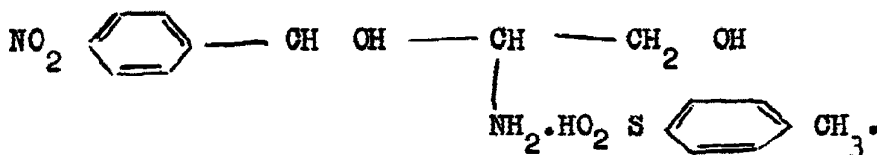
20 La utilización de una mezcla de p toluensulfinatos, operando en fase heterogénea y a temperatura ambiente, por adición de un equivalente de hidróxido sódico, deja en libertad la base ópticamente activa, en cantidad superior a la correspondiente al p toluensulfinato ópticamente activo adicionado al p toluensulfinato racemo. Si se opera en fase homogénea y por 25 cristalización de la mezcla, es obtenido entonces el p toluensulfinato ópticamente activo sin adición auxiliar de una base alcalina.

En el caso de ser aislada la base ópticamente activa D(-) treo-1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propa-

283374



5 nodiol, esta es suspendida en agua, obteniendo una solución por neutralización con un ácido mineral como el ácido sulfúrico, luego se añade una solución de p toluensulfinato sódico, precipitando el p toluensulfinato de la base ópticamente activa en elevado estado de pureza y teniendo el nuevo producto la fórmula :



10 no expresándose en la anterior su configuración ni actividad óptica, no obstante involucra los cuatro isómeros posibles, y, en el caso últimamente citado, se refiere al p toluensulfinato-2-amino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol de la serie D(-)treo.

15 Igualmente es obtenido el de la serie L(+) treo y el racemo que ya ha sido citado anteriormente.

20 Para proceder a la resolución, inicialmente se trata una solución clorhídrica ó sulfúrica de la reducción del 1-p nitrofenil alfa-acetamido-beta-hidroxipropiofenona (obtenido por procedimientos descritos en la literatura) en isopropanol, con monocloro-isopropilato de aluminio, calentando a 50°-60°C., durante 4 á 8 horas concentrando a presión reducida y posterior calentamiento con
 25 ácidos clorhídrico ó sulfúrico acuosos; a la solución enfriada se adiciona una solución de p toluensulfinato sódico ó el ácido p toluensulfínico, precipitando entonces el D,L treo-p toluen-

283374



5 sulfinato -2-amino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol
de la fórmula anteriormente expresada. Este proce-
dimiento presenta la ventaja de su mejor sencillez
técnica y estabilidad, ya expresada anteriormente,
del compuesto resultante, mientras que los compues-
tos obtenidos en los procesos conocidos son aisla-
dos por concentración a sequedad a presión reducida,
debido a su alta solubilidad en el medio del cual
no pueden ser aislados de una forma tan simple y
10 práctica en la técnica industrial.

El D(-)treo-p toluensulfinato-2-amino-1 p nitro-
fenil-1,3 propanodiol utilizado, es obtenido por
primera vez a partir del D,L treo-p toluensulfinato-
2-amino-1 p nitrofenil-1,3 propanodiol a base de
15 métodos conocidos, ya sea por destrucción bacterioló-
gica selectiva de uno de los dos enantiómeros, con
lo que serían seleccionados tanto uno como otro
estereoisómero, válidos para el proceso. Cabe tam-
bién el tratamiento hidrálitico en presencia de
20 ácidos p toluensulfínico y clorhídrico de un ex-
tracto natural obtenido del cultivo del "Strepto-
myces Venezuelae".

Posteriormente ya no es necesario, puesto que
el mismo proceso va originando los dos enantiómeros,
25 uno de los cuales está siempre en el ciclo opera-
torio.

Se ha podido constatar que la reacción de la
nitrobase aminodiol con dicloracetato de metilo
en medio acuoso, no origina reacción alguna de

283374



dicloracetilación; por el contrario provoca una hidrólisis del éster dicloracético dando como producto resultante la sal dicloracética soluble en agua. Ello confirma el uso de condiciones anhidras para la dicloracetilación, como se reivindica en patentes y literatura, obligando a un proceso de períodos de tiempo de reacción extensos, recuperación del exceso del éster dicloracético y laboriosa purificación del cloramfenicol.

5
10 N. Nagwa (Takamine Kenkyusho Nempo 9, 1.4.1957 - C.A. 55-1504/61) muestra como en el caso normal el rendimiento en dicloracetilación es bajo debido a formarse un subproducto por seguir la reacción otro curso. Con los derivados del dioxano y bases amino-
15 diol, para obtener buenos rendimientos son necesarios períodos de 2 á 3 días; el mismo sistema describe C.G. Alberti y colaboradores (Chimica Industria, 31-357/1949) siendo necesarios 3 días y finalmente evaporación a presión reducida, con un tratamiento
20 posterior de purificación del cloramfenicol.

25 En la presente Patente se describen unos procedimientos que resolviendo los inconvenientes de que adolecen los anteriores métodos que utilizan dicloracetato de metilo con pérdida del gran exceso empleado, medios anhidros, base nitroaminodiol y purificación del cloramfenicol, presentan su sencillez de fabricación y ventajas de operar con sustancias estables.

Se funda el procedimiento en haber hallado que

283374



3 DIC 1943

los p toluensulfinatos-2-amino-1-p nitrofenil-1, propanodiol, tanto en su forma racémica como activa, reaccionan con el éster dicloracético en medios acuosos, acuosos alcohólicos, alcohólicos, y acuosos en general conteniendo cantidades relativas de sustancias orgánicas miscibles en agua, con la propiedad de aumentar la solubilidad del éster dicloracético en el medio de la reacción, pudiéndose citar entre ellos el dioxano, tetrahidrofurano, alcoholes de uno y tres átomos de carbono, polioles como el glicól, propilenglicol, glicerina y polietilenglicoles, interviniendo en un 25%, no siendo necesario que inicialmente todo el éster dicloracético sea completamente disuelto en el medio donde se efectúa la reacción química entre las sustancias, siendo suficiente que vaya disolviéndose en el transcurso de la operación.

Aunque el medio de la reacción no es primordial, tiene influencia manifiesta por su efecto nivelador, de suerte que puede seleccionarse de modo que el ácido liberado en dicho medio, tenga un valor de constante de ionización adecuado. La formamida la metilformamida y acetamida son utilizables en medios acuosos, acuoso-alcohólico, alcohólicos, ya sea como disolventes ya como agentes que reducen la acidez del ácido liberado en el transcurso de la reacción, interviniendo a concentraciones menores de la indicada por la estequiometría de la reacción.

La transformación puede llevarse con rendimientos

283374



5 del 25% al 95% en cloramfenicol, según se hayan se-
leccionado las condiciones operatorias, el medio de
la reacción y del tampón; no obstante el rendimiento
respecto al p toluensulfinato-2-amino-1-p nitrofenil-
1,3 propanodiol es siempre del orden del 95% - 98%,
por la facilidad por la que es recuperado el exceso
que no se ha combinado.

10 El tiempo de reacción y temperatura pueden ser
variados de 50° a 60° C., y con períodos de unos
pocos minutos a dos horas; como es natural son
adaptados los de una duración de 15 á 30 minutos
y temperaturas de 60° á 80° C., y el medio acuoso
que es el más económico.

15 No son conocidos ni descritos casos semejantes
de obtención de amidas a partir de compuestos aná-
logos, por lo que los resultados indicados y obte-
nidos en la presente memoria deben ser considerados
como sorprendentes.

E J E M P L O I

20 Una mezcla de 25 grs. de alfa-acetamido-beta-
hidroxi-p-nitropropiofenona, 100 ml. de isopropanol,
5 grs. de 2,4,6, trimetil-1 (alfahidroxietil) ben-
ceno y 32 grs. de monocloro-isopropropilato de alu-
minio, se calienta a 55° C durante 7 horas. La so-
lución obtenida finalmente es evaporada a presión
25 reducida y el residuo tratado con 60 ml. de agua,
60 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 15 grs.
de p toluensulfinato sódico, calentando a 65°C.,
durante dos horas; se decolora con carbón activo

283374



y deja enfriar a 10°C, cristalizando 15 grs. de D,L treo p toluensulfinato-2-amino-1 p nitrofenil-1,3 propanodiol F=192°/4°C.

5 A 500 cc. de una solución de 250 cc. de agua y 250 cc. de propilenglicol, se disuelven calentando a 60°C, 16 grs. de p toluensulfinato racemo y 8 grs. de p toluensulfinato ópticamente activo levorotatorio; se enfría lentamente y deja cristalizar filtrando a 18°-20°C, se lava con una porción de agua, 10 recogándose 12 grs. de D,L treo p toluensulfinato-2-amino-1 p nitrofenil 1,3 propanodiol, el cual cristalizado del agua tiene F=203°/4°C y $(\alpha)_D^{25}=1,62$ (4% metanol).

15 Una solución de 25 ml. de agua conteniendo 14 grs. de p toluensulfinato levorotatorio, 3,5 grs. de acetato sódico, 7 grs. de etanol y 7 grs. de dicloracetato de metilo, se calienta a suave reflujo durante 30 minutos. Se enfría y diluye con agua se filtra y lava el precipitado cristalino de D(-)treo-1- p nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3 propanodiol; de los líquidos 20 madres se recupera el producto no transformado, obteniéndose un rendimiento total del 97%.

EJEMPLO II

25 En 200 cc. de agua se suspenden 3,6 grs. de p toluensulfinato de nitrobase racema (Ejemplo I) y 0,36 grs. de p toluensulfinato D(-)treo-1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol a temperatura de 18°C; se añaden 0,44 grs. de hidróxido sódico, transcurridos unos 15 minutos se filtra aislando 0,38-0,40 grs. de

283374



D(-)treo-1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol
F=162-4°C y $(\alpha)_D^{27} = - 29$ (2,5%ClHN).

5 Se suspenden 3 grs. de D(-)treo-1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol en 15 ml. de agua; se obtiene una solución añadiendo 2,4 cc. de ácido acético, siendo el pH=7, se añaden 6-7 grs. de dicloracetato de metilo y 5 cc. de metanol. Se calienta a ebullición durante 13 minutos, se diluye con 30 cc. de agua y se enfría a 10°C, obteniéndose 5 grs. de cloramfenicol.

10 F= 149,5°C-151,5°C; los líquidos filtrados tratados con ácido p toluensulfínico ó su sal sódica, precipitan el p toluensulfinato D,L 1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol puro, siendo el rendimiento global del 98%.

15 A 4 grs. de D(-)treo-1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol en 15 ml. de metanol se adiciona ácido acético, calentando hasta obtener una solución con pH=6,5-7. Se añaden 3 grs. de dicloracetato de metilo y calienta a reflujo durante una hora. A los 15 minutos ya se ha formado un 25% de cloramfenicol. Se destila 10 ml. de metanol; añaden 25 cc. de agua, resultando un rendimiento del 95%. F=150°-151°C; $(\alpha)_D^{27} = + 18,5$ (5% etanol).

25 E J E M P L O III

En 50 ml. de agua se suspenden 10 grs. de base nitroaminodiol activa, obtenida según el ejemplo anterior, se calienta a 50°C. y adicionan 8 grs. de ácido p toluensulfínico agitando, resulta una



283374

solución que dejando enfriar cristaliza, obteniéndose 17,5 grs. de D(-)treo p toluensulfinato-2-amino-1 p nitrofenil-1,3 propanodiol. $F = 203^{\circ}/5^{\circ}C$; $(\alpha)_D^{17} = -1,63$.

5 A 30 ml. de agua y 7 ml. de etanol, se adicionan 14 grs. de p toluensulfinato levorotatorio y 7 ml. de dicloracetato de metilo. Se calienta a reflujo durante 45 minutos; se enfría y diluye con agua, después de llevar a $10^{\circ}C$. se filtra y lava el precipitado. cristalino de D(-)treo-1-p nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3 propanodiol. De las aguas madres se recupera el exceso no transformado. Rendimiento total del 95%.

10 Descrita suficientemente la invención, así como la manera de realizarla prácticamente, debe hacerse constar que la misma es susceptible de cuantas modificaciones de detalles se estimen convenientes, siempre que no altere su esencialidad, a cuyo fin se declaran de novedad e invención de Don CARLOS COSIN ROVIRALTA, las siguientes reivindicaciones que constituyen la

NOTA REIVINDICATORIA

20 1ª - "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE D(-)TREO-1-P NITROFENIL-2-DICHLORACETAMIDO-1,3 PROPANODIOL" caracterizado esencialmente por que consiste en saturar el D,L treo-p toluensulfinato-2-amino-1 p nitrofenil-1,3 propanodiol con la adición del D(-)treo p toluensulfinato-2-amino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol en medio acuoso y acuoso alcohólico de glicoles, procediéndose al calentamiento y enfriamiento de la solución obtenida a temperaturas comprendidas entre $75^{\circ}C$ y $10^{\circ}C$, con lo que se aisla el D(-)treo p toluensulfinato en can-

283374



5 tidad mayor a la adicionada, haciéndose reaccionar a continuación el D(-)treo p toluensulfinato-2-amino-1-p nitrofenil 1,3 propanodiol con dicloracetato de metilo en medio acuoso en presencia de alcoholes y otros disolventes miscibles en agua.

10 2ª - Un procedimiento de obtención de D(-)treo-1-p nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3 propanodiol, caracterizado por hacer reaccionar la mezcla de los D,L y D(-)treo-p toluensulfinatos-2-amino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol, racemo y ópticamente activo, a temperatura ambiente y en medio acuoso con una base alcalina, para la obtención del D(-)treo-1-p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, el cual a continuación se hace reaccionar con ácido p toluensulfínico ó cualquier otro producto
15 que lo libere, procediéndose finalmente a la reacción del D(-)treo-p toluensulfinato-2-amino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol con dicloracetato de metilo, en las condiciones especificadas en la reivindicación 1ª.

20 3ª - Un procedimiento de obtención de D(-)treo-1-p nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3 propanodiol, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el D(-)treo-p toluensulfinato-2-amino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol, se obtiene adicionando al D,L treo-p toluensulfinato, compuesto racemo, el L()treo-p toluensulfinato-2-amino-1-p nitrofenil-1,3 propanodiol,
25 en medio acuoso y/ó acuoso alcohólico de glicoles y calentando y enfriando la solución obtenida a temperaturas comprendidas entre los 75° C y 10°C.

4ª - Un procedimiento de obtención de D(-) treo-1-

283374



5 p nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3 propanodiol, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que la reacción del p toluensulfinato ópticamente activo se realiza en una solución acuosa de acetatos ó boratos con dicloracetato de metilo a temperaturas de 60°C á 100°C.

10 5ª - Un procedimiento de obtención de D(-)treo-1-p nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3 propanodiol, caracterizado por el hecho de que la obtención del p toluensulfinato racemo se efectúa mediante la reducción del 2-acetamido-p nitrofenil-propiofenona con monocloro-isopropilato de aluminio en isopropanol, y el extracto se hace reaccionar con una solución clorhídrica de ácido p toluensulfínico en medio acuoso y a temperaturas comprendidas entre 60°C y los 100°C.

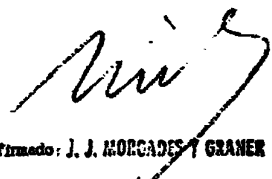
15 6ª - Un procedimiento de obtención de D(-) treo-1-p nitrofenil-2-dicloracetamido-1,3 propanodiol.

20 Todo tal y conforme queda descrito y reivindicado en la Memoria descriptiva que antecede y que consta de catorce páginas escritas por una sola de sus caras.

MADRID, 3 DIC 1962

LISAC, S.A.

P.A.,


Firmado: J. J. MORCADES GRANER