

288895



288895

PATENTE DE INVENCION

por veinte años,

para todo el territorio español, por PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE p-TOLUENSULFINATOS DE AMINODIOLES y, en particular el D, L, treco p-toluensulfinato 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LISAC, S.A., residente en BADALONA (Barcelona, calle Gral. Weyler, 107, y cuyo inventor es Don CARLOS COSIN ROVIRALTA, de nacionalidad española, quién ha hecho transmisión de los derechos de esta Patente a la entidad solicitante.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los productos objetos de la presente Patente, son básicos para la preparación de sustancias bactericidas y bacteriostáticas con propiedades de antibiótico de importante aplicación en medicina y veterinaria.

5

Se refiere la invención a un proceso de preparación de aminodiolos y, en particular, el D, L, treco p-toluensulfinato 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, partiendo de acrilofenonas, especialmente la p-nitroacrilofenona, esta obtenida por métodos descritos en la literatura.

288895



5 Consiste el procedimiento en una secuencia de reacciones que se inicia con la halogenación de la p-nitroacrilofenona, con cloruro de bromo en solución o bien en forma de gas en tetracloruro de carbono o cloroformo, obteniendo el nuevo producto la beta cloro-alfa bromo-p-nitro propi-

10 Esta sustancia aislada o no del medio de reacción, el cual ajustado a pH=7, se somete a un tratamiento con hexametilentetramina formándose el correspondiente complejo el cual filtrado es hidrolizado con ácido clorhídrico en medio acuoso o alcohólico de etanol, aislándose el clorhidrato de beta cloro - alfa amino - p-nitropropiofenona.

15 Este último producto es acilado con anhídrido acético, por lo cual se suspende en agua y adicionan bases inorgánicas débiles tales como los acetatos, fosfatos y bicarbonatos alcalinos, pudiendo ser utilizadas bases fuertes procurando no quede el medio superior a pH=7, para evitar reacciones secundarias catalizadas por el ion hidróxilo con aparición de coloraciones pardo-rojizas que disminuyen el rendimiento.

20 El acilamido derivado, reducido en isopropanol con mezcla de mono cloro isopropilato de aluminio y isopropilato de aluminio a temperaturas moderadas de 50° a 60°C., es reducido el carbonilo a alcohol. Destilando a presión reducida el alcohol isopropílico, el residuo calentado durante 1 a 2 horas de 60°C. a 70°C. con una solución acuosa clorhídrica de ácido p-toluensulfínico, enfriando cristaliza el D,L p-toluensulfinato 2 amino-1-p-nitrofenil-3 cloro-1-propanol en sus formas diastereoisómera, treo y

288895



eritro, los cuales pueden ser separados por diferencia de solubilidad de sus soluciones acuosas, siendo mayor el de la forma treo, de color blanco y ligeramente amarillo el derivado eritro. Tal separación no es necesaria, aunque sea sencilla y hace el proceso más simple al evitarse.

5

La conversión del diastereoisómero eritro, en treo e introducción del hidroxilo, se realiza en una sencilla y única operación, calentando una solución en ácido acético de los p-toluensulfonatos, con anhídrido acético y acetato sódico a suave reflujo, a continuación se procede a adicionar ácido clorhídrico y agua, prosiguiendo el calentamiento de una a dos horas, después de enfriar es obtenido el D,L treo p-toluensulfonata 2-amino-1-p-nitrofenil-1,3 propanodiol con buen rendimiento.

10

15

El proceso describe un método fácil y de buen rendimiento en el que como intermedio se obtiene la beta cloro-alfa acilamido-p-nitropropiofenona, la cual no pudo ser preparada según Alberti y Colaboradores (Gazz. Chim. Ital. 83-922-9/1953), al tratar la beta-hidroxi-alfa acilamido-p-nitropropiofenona con cloruro de tionilo, obteniéndose derivados del oxazol. Por otro lado el procedimiento no adolece del inconveniente que presentan aquellos que para obtener propiofenonas utilizan la hidroximetilación de acilamidofenacilos, que como demuestra J. Gut y Colab. (Chem. Listy 46, 274-6 /1952) se originan subproductos no utilizables para la obtención de aminodiolos.

20

25

Una de las ventajas del procedimiento objeto de la presente Patente, es el no necesario aislamiento, de un lado de la cloro bromo-p-nitropropiofenona, ni del aci-



288895

lamido-cloropropanol resultante de la reducción con alco-
hóxidos de aluminio y de la otra parte la separación de
diastereoisómeros de los p-toluensulfatos de amino-clo-
ropropanoles.

5 Ello en conjunto simplifica la técnica operatoria in-
dustrial y reduce en consecuencia el utillaje y aparatos
un tanto complejo en procesos largos, y en consecuencia
costosos.

10 Al tratarse de mezclas de diastereoisómeros, los puntos
de fusión citados presentan un intervalo mayor, propio de
mezclas, no obstante la pureza con que son obtenidos di-
chos productos es elevada, dada la peculiar propiedad de
ser solamente insolubles los p-toluensulfatos de amino
15 cloropropanoles, frente a impurezas y sales existentes en
el medio. Los puntos de fusión han sido determinados en
Kofler.

Ejemplos.-

ALFA-BROMO-BETACLORO-P-NITROPROPIOFENONA. En 300 cc. de
ácido acético se disuelven 88'5 g. de p-nitroacrilofenona
20 y a una temperatura de 30-40°C. con moderada refrigeración
se la adiciona 57 g. de cloruro de bromo, disueltos en
100 cc. de ácido acético a una velocidad lo suficiente
para que después de cada adición la solución se decolore.
Finalizada la adición se deja enfriar y se adicionan 350
25 cc. de agua. Se filtra, lava con agua y solución de bicar-
bonato, después de secar se obtienen 137'8 g. de beta-clo-
ro-alfabromo-p-nitropropiofenona de color amarillo claro,
y F=93-95°C, con un rendimiento del 95%.

COMPLEJO DE HEXANETILENTETRAMINA. Se suspenden en



288895

750 cc. de cloroformo 137,75 g. de alfabromo-betacloro-p-nitropropiofenona y a una temperatura de 35°C., se adicionan 70 g. de hexametilentetramina, agitando durante 6 horas, cambiando de aspecto el sólido en el transcurso de la
5 reacción. Se enfría, filtra y lava con una porción de cloroformo, obteniéndose después de secado 190 g. con un rendimiento del 97% y F= 125°-130°C (d).

D, L, ALFA ACILAMIDO-BETA CLORO-P-NITROPROPIOFENONA Una solución de 750 cc. de alcohol etílico y 250 cc. de ácido clorhídrico concentrado, enfriada a 15°C. y se le añaden
10 215'5 g. del complejo de hexametilentetramina-alfabromo-betacloro-p-nitropropiofenona, teniéndose 12 a 16 horas agitando continuamente, luego de enfriado a 5°C. se filtra y lava con etanol saturado de ácido clorhídrico a 0°C.

15 El producto obtenido adicionado a 350 cc. de agua a 40°C. en continua agitación se vierten 60 cc. de anhídrido acético y seguidamente una solución de 50 g. de acetato sódico en 75 cc. de agua. Se enfría a 5°C. y filtra el producto ligeramente amarillento, lava con agua y solución
20 de bicarbonato sódico, una vez seco pesa 108,5 g. con un rendimiento del 80% y F=120°C-2°C (d).

D,L THEO Y ERITRO-P-TOLUENSULFINATO-1-P-NITROFENIL-2-AMINO-3-CLORO-1-PROPANOL. Se suspenden 100 g. del producto anterior en 500 cc. de isopropanol y una vez adicionados 80 g.
25 de monocloroisopropilato de aluminio y 40 g. de isopropilato de aluminio, agitando continuamente se eleva la temperatura a 55°C., teniéndose durante 7 horas. A continuación la masa de la reacción se somete a presión reducida, destilando el alcohol isopropílico, llevando casi a seque-

28889510 JAN.



dad. Al residuo de la destilación, enfriando exteriormente se le añaden 600 cc. de ácido clorhídrico del 10% y 80 g. de ácido p-toluensulfínico, agitando, se calienta por un periodo de 2 a 3 horas a 60-65°C., la solución resultante se decolora con carbón activo, filtra y enfría a 0-5°C. abandonándola durante la noche. Los cristales separados se filtran, lavan con agua a 5-10°C. y secan obteniendo una mezcla de p-toluensulfinaatos treo y eritro, de color blanco amarillento y F= 173-180°C, recogiendo 110 g. con un rendimiento del 80%.

D, L TRECIO -P-TOLUENSULFINATO-L-P-NITROFENIL-1,3 PROPANODIOL

A una solución de 100 g. del producto anterior en 350 cc. de anhídrido acético, se adicionan 50 g. de acetato sódico y calienta a suave reflujo durante 3 horas, luego se destila el exceso de anhídrido acético y al residuo se le añade 300 cc. de solución de ácido clorhídrico al 10% calentando dos horas a 70°C. Se decolora con carbón activo, filtra y deja cristalizar a 0-5°C. recogién dose por filtración y secado a 70°C., 85 g. de D,L TRECIO P-toluensulfinato -l-p-nitrofenil-1,3 propanodiol de color blanco y F=192-4°C.

Descrito suficientemente en qué consiste este procedimiento en correspondencia con el ejemplo desarrollado en la presente Memoria, se comprende que podrán introducirse en el mismo cualesquiera modificaciones de detalle se estimen convenientes, siempre que con ello no se altere la esencialidad de la misma, a cuyo fin se declaran de novedad y propia invención de Don CARLOS COSIN ROVIRALTA, las siguientes reivindicaciones que constituyen la

NOTA REIVINDICATORIA

288895



1^a - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE P-TOLUENSULFINATOS DE AMINODIOLES y, en particular, el D, L, treo p-toluensulfinato 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, caracterizado porque consiste en efectuar una serie de reacciones en cadena, el primer eslabón de los cuales consistente en tratar la p-nitroacrilofenona con cloruro de bromo y el nuevo compuesto resultante, el beta cloro-alfabromo-p-nitropropiofenona seguido de tratamiento con hexametilentetramina en medios anhídridos no hidroxílicos, como tetracloruro de carbono o cloroformo, forma complejo que hidrolizado con ácidos inorgánicos, tales como el clorhídrico y bromhídrico, da lugar al clorhidrato o bromhidrato de la beta-cloro-alfa amino-p-nitropropiofenona que, con anhídrido acético y acetato sódico, en medio acuoso y temperatura de 0-40°C., da el beta cloro-alfa-acetamido-p-nitropropiofenona.

2^a - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE P-TOLUENSULFINATOS DE AMINODIOLES y, en particular, el D, L, treo p-toluensulfinato 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, según la anterior reivindicación, caracterizado por reducir la beta-cloro-alfa-acetamido-p-nitropropiofenona con mezcla de mono-clorocisopropilato de aluminio e isopropilato de aluminio en medio de isopropanol a temperaturas de 50-70°C., destilación posterior del isopropanol y el residuo tratado durante una hora a dos horas a 70-80°C. con solución de ácido clorhídrico y p-toluensulfínico, decolorando y enfriando a temperatura de 0-30°C, precipita el D,L p-toluensulfinato 1-p-nitrofenil-2-amino-3 cloro-1 propanol en sus formas diastereocisómeras treo y eritro.

28889510



3º - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE P-TOLUENSULFINATOS DE AMINODIOLES y, en particular, el D, L, treo p-toluensulfinate 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por calentar a temperatura de 70-130°C. una solución de la mezcla de p-toluensulfinitos de cloro-propanol diastereoisómeros con anhídrido acético y acetato sódico, dilución posterior con agua y ácido clorhídrico calentando de una a dos horas a 70°C. y enfriamiento de la solución aislando el D,L treo p-toluensulfinito de 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol como único diastereoisómero.

4º - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE P-TOLUENSULFINATOS DE AMINODIOLES y, en particular, el D, L, treo p-toluensulfinate 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol.

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

Madrid, 10 de Junio de 1.963

LISAC, S. A.

E. A.,

J. J. MORGADES Y GRANER

P. P.

Fdo. M.ª del Carmen Morgades Manóvillos