



325350

- 9 ABR.

325350

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de :

LISAC, S.A.

entidad española, domiciliada en San  
Fausto de Campcentelles (Barcelona), ca-  
lle Rosario, s/n., relativa a :

"PROCEDIMIENTO PARA LA DICLOROACETILACION  
DE AMINOALCOHOLES".

=====

Inventores: Antonio L. Palomo Coll y  
Alberto Palomo Coll

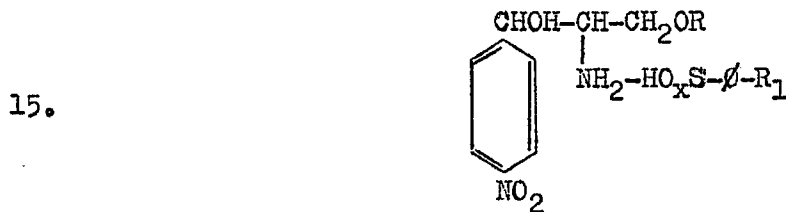


325350

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento para la dicloroacetilación de aminoalcoholes, concretamente a un proceso relacionado con la obtención de cloramfenicol y derivados substituídos en el hidroxilo primario con grupos acilos. - - - - -

En la preparación de las anteriores sustancias se utiliza como material de partida, arilsulfonatos o sulfinatos de la base D L treo 1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol o una de sus formas ópticamente activas, descritas en la patente española nº 314.924, los cuales se hacen reaccionar con cloruros de ácidos, para obtener un compuesto intermedio aislable con la siguiente fórmula estructural : - - - - -



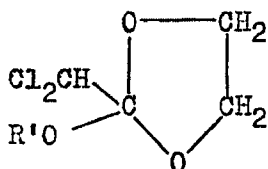
en la que x = 2 ó 3, R = H ó acilo y R<sub>1</sub> un substituyente en el anillo φ o un átomo de hidrógeno. - - - - -

Los anteriores compuestos se hacen reaccionar con un de-

325350



derivado del 1,3 dioxolano de fórmula estructural : - - - - -



5. en la que R' = H o un alquilo de bajo peso molecular y en disolventes anhidros, tales como alcoholes de bajo peso molecular, éteres cíclicos, dioxano y tetrahidrofurano, para obtener los productos de la siguiente fórmula : - - - - -



teniendo R el significado dado anteriormente. - - - - -

15. Alternativamente un arilsulfonato de la base D L treo-1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, una base terciaria y un derivado de 1,3 dioxolano pueden reaccionar simultáneamente para formar un compuesto dicloracetilado descrito con la fórmula más arriba representada, sin necesidad de aislar el intermedio. - - - - -

20. La síntesis de cloramfenicol y productos substituidos en el hidroxilo primario pueden ser ilustrados con los siguientes ejemplos. - - - - -

Para facilitar la comprensión de las ideas precedentes se describen seguidamente unos ejemplos de realización de la in-



325350

vención, los cuales, dado su carácter meramente explicativo, deben ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo de la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO I

- 5. Se suspenden 74 partes de bencenosulfonato de D (-) treo 1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol en 100 partes de dioxano, en continua agitación se adicionan 20 partes de trietilamina y 40 partes de 2-metoxi-2 diclorometil-1,3 dioxolano, se calienta a reflujo durante 2 h., destila el dioxano y el
- 10. residuo se suspende en 200 partes de agua y 5 partes de carbonato sódico, agita a 60°C durante 1 h., filtra y recristaliza de metanol - agua, obteniendo 57 partes de cloramfenicol con F = 150 152 y  $[\alpha]_D^{22} = + 19,5$  (etanol absoluto). - - - -

EJEMPLO II

- 15. Se mezclan 76,8 partes de tosilato de D (-) treo 1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol en 200 partes de dioxano anhidro, se adicionan 20 partes de cloruro de succinilo y agita a 20°C. durante 5 h., a continuación se añaden 40 partes de trietilamina y 45 partes de 2-hidroxi-2-diclorometil-1,3 dioxo-
- 20. lano. - - - - -

- 25. Se calienta a reflujo tres horas, se destila a presión reducida el disolvente y el residuo acidulado se extrae con acetato de etilo, se decolora, se extrae con solución de bicarbonato sódico y se precipita de la solución alcalina acidulando y reextrayendo con acetato de isopropilo, evaporando finalmen-

325350

9



te el disolvente. Recristaliza del agua en caliente. - - - -

Se obtienen 50 partes de succinil cloramfenicol, F = 127°C

$[\alpha]_D^{25} = + 25$  (etanol). - - - - -

EJEMPLO III

- 5. En 200 partes de benceno se suspenden 72,8 partes de toluensulfinato D (-) treo-1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, adicionan 55 partes de cloruro de palmitoilo y agita a temperatura ambiente 20 h., se destila el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en 100 partes de isopropanol
- 10. con 20 partes de trietilamina, se añaden 50 partes de 2 hidroxi-2-diclorometil-1,3 dioxolano y calienta a reflujo diez horas, se destila el disolvente, se lava el residuo con agua acidulada y se recristaliza la mezcla tolueno-isopropanol, obteniendo 100 partes de 3-palmitoil-cloramfenicol con F = 90 y
- 15.  $[\alpha]_D^{25} = 5,12$ . Con la misma técnica se obtiene utilizando cloruro lauroilo, el 3 lauril-cloramfenicol F = 80 y  $[\alpha]_D^{25} = + 8,5$  (acetato de etilo). - - - - -

EJEMPLO IV

- 20. 76,8 partes de tosilato D (-) treo-1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol suspendidos en 200 partes de benceno se adicionan 35 partes de cloruro cinamoilo y agita a temperatura ambiente durante 8 horas, se destila y el residuo se disuelve en 100 partes de isopropanol, adicionan 30 partes de trietanolamina y 60 partes de 2 hidroxi-2-diclorometil-1,3 dioxolano.
- 25. Se calienta a reflujo 4 horas, destila a presión reduci-

325350

9



da, lava con agua y cristaliza del etanol agua. Se obtienen 75 partes de 3-cinamoil-cloramfenicol con F = 122 -3°C. - - -

EJEMPLO V

5. 100 partes de isopropanol, 76,8 partes de tosilato D (-) treo-1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol, 30 partes de trietanolamina y 45 partes de 2 hidroxil-2-diclorometil-1,3 dioxolano se calienta a reflujo 1 hora. Destila el disolvente y el residuo lavado con agua se recristaliza de la solución isopropanol - agua. Se obtienen 58 partes de cloramfenicol

10. con F = 150 - 2°C y  $[\alpha]_D^{22} = + 19,5$  (etanol absoluto). - - - -

EJEMPLO VI

15. 250 partes de benceno, 74 partes de benceno sulfonato D (-) treo- 1 p nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol y 65 partes de cloruro estearoilo se agitan a temperatura ambiente. Destila el disolvente y el residuo formado por 128 partes de benceno sulfonato -2 amino - 1 p nitrofenil - 3 estearil - 1 propanol, se suspenden en 150 partes isopropanol y procede como en el ejemplo anterior. Se obtienen cristalizados de tolueno - isopropanol 100 partes de 3-estearoil-cloramfenicol F = 91 -2°C

20.  $[\alpha]_D^{25} = + 5,75$  (acetato de etilo). - - - - -

25. Habiendo descrito las características de la invención se hace constar que en la misma podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se desvirtúe su esencialidad, que es la que se concreta en la siguiente: - - - - -



325350

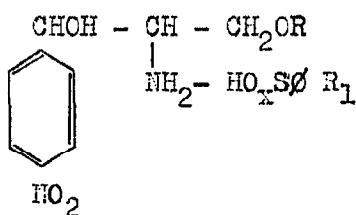
N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento para la dicloroacetilación de aminoalcoholes, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un arilsulfonato o sulfinato de 1 p-nitrofenil-2-amino-1,3 propanodiol con cloruros de ácido para obtener compuestos de la fórmula general - - - - -

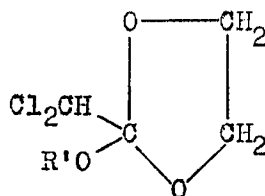
10.



en la que R es un grupo acilo o hidrógeno, R<sub>1</sub> es un sustituyente en el anillo aromático  $\emptyset$  o hidrógeno; y x = 2 ó 3; ha-

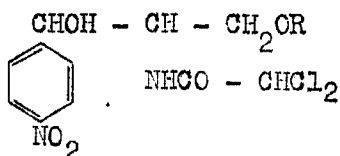
15.

ciendo reaccionar los compuestos anteriores, en disolventes anhidros, con 1,3 dioxolano de la fórmula general - - - - -



20.

en la que R' es un alquilo de bajo peso molecular o un átomo de hidrógeno, para obtener un compuesto final con la siguiente fórmula estructural - - - - -



25.



325350

en la que R es un grupo acilo o hidrógeno. - - - - -

2.- Procedimiento para la dicloroacetilación de aminoalcoholes, según la anterior reivindicación, caracterizado por el hecho de que potestativamente se hacen reaccionar al compuesto arilsulfonato o sulfinato y el compuesto 1,3 dioxolano, juntamente con una base terciaria. - - - - -

3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA DICLOROACETILACION DE AMINOALCOHOLES". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

9 ABR. 1966

*Carbonell*

Por Poder  
Firmado: J. Carbonell

ad.