

28 ABR 1967



P.-32.744

H.7591 o/4552  
Cas 22 MDH/PC

330138

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

e n

E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de LABORATOIRES ALBERT ROLLAND, entidad francesa  
establecida en 4, rue Platon, Paris, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE  
EUCALIPTOL-SULFONATOS DE SODIO"

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de eucaliptol-sulfonato de sodio y, especialmente, eucaliptol-disulfonatos de sodio, consistente en realizar la sulfonación en presencia de dioxano.

5 Este procedimiento es particularmente notable porque permite obtener los eucaliptol-sulfonatos de sodio en los cuales el puente de oxígeno en el eucaliptol no es destruido, mientras que si se emplean los reactivos clásicos de sulfonación, este puente se destruye.



La presente invención se refiere en fin, a las composiciones farmacéuticas que contienen el eucaliptol-sulfonato de sodio y principalmente el eucaliptol-disulfonato de sodio asociado a vehículos farmacéuticos no tóxicos.

5 Presentamos a continuación, como ilustración, ejemplos del proceso de preparación del eucaliptol-disulfonato de sodio. Este compuesto se ha preparado siguiendo 3 procedimientos: como iniciador se ha utilizado una solución de anhídrido sulfúrico en dicloroetano.

10 Procedimiento 1º.-

Se vierte lentamente una solución de 73 g de anhídrido sulfúrico lentamente en una mezcla de 80 cc de dioxano y 150 g de eucaliptol, enfriados en baño de hielo y manteniendo la temperatura por debajo de 0° durante toda la adición.

15 Procedimiento 2º.-

Se prepara primero el complejo dioxano-SO<sub>3</sub>, añadiendo lentamente y agitando, una solución de anhídrido sulfúrico en una solución de dioxano en dicloroetano a temperatura comprendida entre + 5° y + 10°, luego se introduce el complejo en suspensión en el reactor conteniendo la solución de eucaliptol en dicloroetano y manteniendo la temperatura por debajo de 0° durante la introducción.

25 Estos dos procedimientos son valiosos, pero en el primero, se encuentran dificultades técnicas para el enfriamiento ya que la reacción es muy exotérmica; en el segundo la proporción de monosulfato de importante; el tercero que describiremos luego, es el preferido.



### EJEMPLO 1

Se utilizan para iniciar el procedimiento 150 g de ácido sulfúrico fumante a 60%, eucaliptol 150 g y 80 g de dioxano y 500 cc de dicloroetano anhidro.

5 Se calienta suavemente el ácido y se recoge el anhídrido sulfúrico líquido (que destile a 46°) entre el dicloroetano mientras se agita teniendo lugar la disolución sin necesidad de bajar la temperatura. Se obtiene de esta manera una solución ligeramente coloreada; por pesado del  
10 ácido remanente después de la destilación, se determina la cantidad de anhídrido sulfúrico que ha destilado (73 g), se coloca en un reactor 1 l de eucaliptol, 200 cc de dioxano y dicloroetano y se enfría a 5°C. Se añade luego gota a gota al anhídrido sulfúrico. Para evitar calentamiento notable, se mantiene la temperatura a un valor inferior a  
15 0°C durante toda la adición, es decir, alrededor de 3 horas.

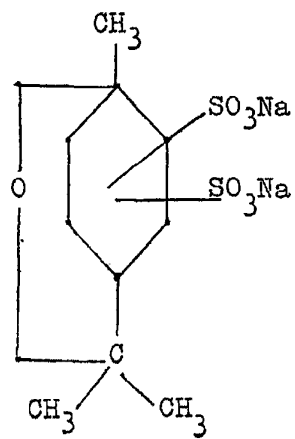
Se obtiene así una solución clara y ligeramente coloreada. Se deja subir la temperatura hasta 15-20°C manteniendo la agitación. Después de un reposo de 24 horas, se añaden 200 cc de agua fría sin que la temperatura suba y se separa por decantación la fracción acuosa que contiene el derivado sulfónico. Se trata la solución así preparada con hidróxido de bario cristalizado para obtener un pH neutro. Se separa en seguida por filtración en Buchner el sulfato de bario que se forma a partir del anhídrido sulfúrico que no ha reaccionado. Se trata el filtrado con carbonato de sodio cristalizado y se obtiene un pH netamente alcalino; el carbonato de bario precipita; se le filtra y se  
25  
30



verifica que no contenga iones bario en el filtrado, y se evapora continuamente a presión reducida. Se obtiene así un precipitado blanco crema que constituye el eucaliptol-disulfonato de sodio.

5 El análisis del producto da para una fórmula bruta de  $C_{10}H_{16}O_7S_2Na_2$  : S 17,88% Na, 12,85%  
encontrado: S 18, % Na, 12,5 %

El eucaliptol-disulfonato de sodio se puede representar así:



10 Se realizaron dos espectros infrarrojos del anterior producto dintelizado, alrededor de  $1050\text{ cm}^{-1}$  y se observaron, una banda muy importante, característica del puente de oxígeno en el eucaliptol, lo que viene a demostrar que la sulfonación tal como se realizó en el proceso de la invención,  
15 no destruyó el puente de oxígeno.

EJEMPLO 2

Se preparó en una primera capa una solución de  $SO_3$  en dicloroetano. Esta solución contiene el peso de  $SO_3$  determinado por pesada de recipiente que contiene  $SO_3$ , antes



y después de la destilación.

El dioxano necesario en la segunda etapa, se calentó suavemente en la segunda etapa a reflujo durante 3 horas, sobre sodio y se destiló conservándolo sobre filamentos de sodio. El dicloroetano se secó sobre cloruro de calcio y se destiló y se conservó sobre anhídrido fosfórico. La solución de  $\text{SO}_3$  es preparada, por ejemplo, destilando alrededor de 770 g de  $\text{SO}_3$  en 1000 cc de dicloroetano manteniendo alrededor de  $+ 5$  a  $+ 7^\circ\text{C}$ .

La temperatura puede subir hasta  $+ 15^\circ$  sin que haya pérdida de  $\text{SO}_3$  gaseoso. Cuando la operación ha terminado, se determina la cantidad de  $\text{SO}_3$  introducida, por pesada del balón de destilación. Por otra parte, colocamos en el balón de reacción, equipado con un buen sistema de agitación, un termómetro y un sistema de refrigeración eficaz (hielo y sal). 800 cc de dicloroetano, la cantidad de dioxano (calculada en función de  $\text{SO}_3$  disponible en la solución anterior) sean 750 cc.

Después de enfriar esta solución a  $- 5^\circ\text{C}$  se comienza la adición de la solución de  $\text{SO}_3$ . Comienza entonces a aparecer un precipitado blanco. Se mantiene la temperatura entre  $+ 5^\circ\text{C}$  y  $+ 10$  para regular la rapidez de adición y luego se deja agitando a la misma temperatura durante 30 minutos. Se enfría fuertemente entonces a  $- 10^\circ$ , y se añade por medio de una ampollita de llave la solución de eucaliptol en dicloroetano (500 cc en 1000 cc de dicloroetano). Se regula la adición de manera que pase la temperatura de  $0^\circ\text{C}$ . La agitación debe ser fuerte y buena durante toda esta fase, a fin de evitar la formación de dos capas.

Quando ha terminado la introducción, se deja subir



la temperatura a la ambiente, mientras se agita durante unas doce horas. Se añade entonces en el reactor una mezcla de 1 kg de hielo finamente triturado y de un litro de agua y se deja agitando durante 30 minutos.

5 Después de la decantación, se extrae la parte acuosa dos veces con éter (alrededor de 1 lt) y luego se filtra y se coloca en un recipiente dotado de agitador.

Se le añade hidróxido de bario hidratado (en forma seca) hasta que se tiene un pH de 4,5, dando 1800 g. Los 10 iones  $SO_4^{+}$  precipitan bajo la forma de sulfato de bario que se elimina por filtración.

La solución que contiene los sulfonatos de bario se trata entonces con carbonato de sodio hasta que se tiene un pH alcalino ( a la fenolftaleína.)

15 El carbonato de bario se forma por doble descomposición. Se verifica la ausencia del bario en el líquido sobrenadante, y luego se elimina el exceso de carbonato de sodio por adición prudente de  $H_2SO_4$  al 5% hasta su neutralización. Entonces se filtra a través de embudo Buchner 20 para eliminar el carbonato de bario, y se le concentra hasta solución límpida por un medio cualquiera que permita la evaporación a temperatura baja. El residuo que se obtiene se pulveriza finamente. Se compone de una mezcla de eucaliptol-monosulfato y disulfonato de sodio, conteniendo aproximadamente 85% de este último. Las dos formas se separan 25 por tratamiento con alcohol etílico absoluto.

El monosulfato es muy soluble mientras que el disulfonato es insoluble.

Se trata entonces el producto pulverulento obtenido 30 en el procedimiento por el alcohol absoluto, a la ebullición. Después de decantar y secar, el producto obtenido



está constituido por eucaliptol-disulfonato de sodio practicamente puro.

5 Se extrae por Soxhlet con cloruro de metileno, con el fin de eliminar las impurezas de cuerpos resinosos adsorbidos, que le dan al producto un olor y sabor amargos, indeseables.

El producto así tratado tiene un sabor dulce, un poco jabonoso, dejando lugar rapidamente a un sabor azucarado tenaz.

10 El análisis da los resultados siguientes:

S total calculado 17,88%; Na 12,84%

Análisis encontrados S 17,51%; Na 12,72%

15 El extracto alcohólico deja por enfriamiento el eucaliptol-monosulfato de sodio en cristales, los cuales se recristalizan en alcohol dando el análisis S calculado 12,5%, Na 8,98% análisis encontrado S total 12,79%, Na 8,87 %.

Se estudiaron las propiedades de los compuestos de la invención.

20 En el estudio particular de la acción del eucaliptol-disulfonato de sodio sobre la respiración se hizo in situ sobre conejos. Se utilizaron conejos machos de 3,5 kg. Se anestesiaron los animales en prueba con carbamato de etilo al 10% sobre una dosis de 1 kg. Se les introdujo una cánula especial en la tráquea, con dos salidas en las cuales  
25 una lleva un tambor de Marey que inscribe la amplitud respiratoria sobre un cilindro por transmisión neumática. Se inocula por vía intravenosa 50 mg/kg de eucaliptol-disulfonato de sodio y se observó el aumento muy claro de la amplitud, sin cambio notable en la frecuencia respiratoria; se  
30 repitió la misma experiencia utilizando una dosis de 60 mg/



kg de canfosulfonato de sodio y se observó el aumento apenas fugaz de la amplitud respiratoria mantenida solo durante un minuto.

5 Se puede concluir que el compuesto de la invención posee así una acción analeptica marcada sobre la respiración.

10 Se estudiaron además las propiedades antisépticas del compuesto de la invención y se les comparó con los del eucaliptol sin sulfonar y con los del sulfoguayacolato de potasio.

15 Este estudio ha sido realizado sobre diferentes cepas bacterianas poniéndolas sobre una solución acuosa. Se ha determinado la dosis mínima de compuesto de la invención, necesario para tener un poder antibacteriano máximo y se realizó la acción sobre un bacilo típico de Estafilococo 209 P.

20 En lo concerniente al eucaliptol, como es insoluble en el agua, se le añadió 1% de rinoceleato de sodio en solución acuosa, estando el compuesto destinado a facilitar la penetración antiséptica a través de la célula microbiana. Hemos verificado además que una solución de rinoceleato de sodio al 1% no tiene ningún efecto antibacteriano.

25 Hemos observado que la dosis de eucaliptol-disulfonato de sodio necesaria para obtener el poder antibacteriano es de 0,20 sobre una dilución de 1/5.

Luego hemos procedido al estudio de la solución acuosa al 20% de suero, estudiando el bacilo típico, Colibacilo 548 P, del Klebsiella pneumoniae, del Diplococcus pneumoniae Tipo I A6 y del Estafilococcus 209 P.

30 Se observó que a una dilución del eucaliptol-disul-



fonato de sodio el diplococcus pneumoniae se inhibía muy rápidamente. El tiempo de contacto necesario del bacilo típico frente al Klebsiella pneumoniae con los gérmenes, debía ser de dos horas y para el Colibacilo de una hora.

5           Se puede sacar como conclusión después de este estudio, que la actividad antiseptica del eucaliptol-disulfonato de sodio es del mismo orden que la del eucaliptol, sobre todo si se tiene en cuenta la proporción del eucaliptol contenida en la molécula del compuesto de la invención. Esta actividad es netamente muy superior a la del  
10 sulfoguayacolato de potasio.

          El hecho de que el compuesto de la invención sea soluble es además una gran ventaja al compararse con la del eucaliptol, ya que su penetración a través de la célula microbiana es así mucho más rápida.  
15

          Hemos confirmado estos resultados al volver a realizar las otras experiencias comparativas con la ayuda del biofotómetro de Jouan, lo cual permite aprender nuevamente sobre los fenómenos que intervienen en el desarrollo microbiano.  
20

          Se ha estudiado la acción sobre el germen típico, el Colibacilo, el Klebsiella pneumoniae y el Estafilococcus aureus, y hemos concluido que el eucaliptol-disulfonato de sodio tiene un poder antiseptico completamente igual al del eucaliptol y muy superior al del sulfoguayacolato de potasio.  
25



- N O T A -

Los puntos de invención propia, pero no nueva, establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
5 de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Procedimiento de preparación de eucaliptol-sulfonatos de sodio, consistente en realizar la sulfonación del eucaliptol en presencia de dioxano.

2.- Procedimiento de preparación de eucaliptol-sulfonatos de sodio según la reivindicación 1 en el cual  
10 se realiza en primer lugar un complejo dioxano-mono  $SO_3$  en suspensión en el dicloroetano y se le hace reaccionar luego sobre una solución de eucaliptol igualmente en dicloroetano.

15 3.- Procedimiento de preparación de eucaliptol-sulfonatos de sodio.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

28



Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 ABR. 1967

P.A.

Alberto de Elzabur