

378852



RAN 4410/59

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLAVE C 07
SUBCLASE D

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE FENACINA"  
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.  
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La yodinina (5,10-dióxido de 1,6-dihidroxifenacina), un compuesto que puede obtenerse, entre otras fuentes, de los cultivos sumergidos de Pseudomonas iodinin (un cultivo del cual está depositado en la American Type Culture
5. Collection de Washington, D.C., y al cual se le asignó el número 9897), experimenta mono-O-alquilación en presencia de un agente alquilante en condiciones de reacción apropiadas. Sin embargo, a causa de la solubilidad extremadamente baja de la yodinina y de sus sales en los disolventes corrientes, no ha sido posible lograr buenos rendimientos de los productos de monoalquilación. Existe pues necesidad
  10. de un procedimiento con el cual puedan obtenerse buenos ren-

378852



dimientos de los productos de monoalquilación de la yodinina, particularmente el 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina, conocido como el antibiótico mixina. La mixina se ha producido anteriormente por fermentación y también por vía

5. sintética con rendimientos muy bajos y por procedimientos áridos.

Este invento atañe a un procedimiento de monoalquilación de la yodinina para producir 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-alcoxilo inferior-fenacina, en los que la fracción molecular de alcoxilo inferior contiene de 1 a 7 átomos de carbono,

Más particularmente, el procedimiento de este invento comprende:

- (a) hacer reaccionar una sal monoalcalinometálica de 5,10-dióxido de 1,6-dihidroxifenacina, en un disolvente orgánico polar y aprótico, con 1 mol aproximadamente a 2 moles aproximadamente de un agente alquilante por mol de sal; y
- (b) recuperar el 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-alcoxilo inferior fenacina.

En una modalidad preferida del procedimiento de este invento, la sal monoalcalinometálica de 5,10-dióxido de 1,6-dihidroxifenacina que sirve de material de partida se prepara haciendo reaccionar 5,10-dióxido de 1,6-dihidroxifenacina con una cantidad equimolar de un alcóxido inferior de metal alcalino, en el mismo disolvente orgánico polar y aprótico que se usa en la etapa (a) anterior.

Así pues, el procedimiento de este invento se realiza, en su modalidad más preferida, convirtiendo la yodinina en su sal monoalcalinometálica, para lo cual se utiliza como campo para la reacción un disolvente orgánico

378852



polar y aprótico que disuelva en parte la yodinina y que disuelva fundamentalmente por completo la sal alcalinometálica de la yodinina, formando así un sistema monofásico homogéneo después que toda la yodinina ha reaccionado. A

5. continuación, mientras se mantiene el sistema homogéneo, se monoalquila la sal con agentes de alquilación corrientes y luego se recupera el producto con grandes rendimientos. El disolvente orgánico polar y aprótico que mejor satisface estos requisitos es la triamida hexametilfosfórica (HMPT).

10. En modalidades menos preferidas, el procedimiento se lleva a cabo convirtiendo la yodinina en su sal monoalcalinometálica por los métodos corrientes de la práctica anterior, en campo acuoso, aislando la sal y monoalquilándola

15. luego en un disolvente orgánico polar aprótico, como la dimetilformamida (DMF), el sulfóxido de dimetilo (DMSO) o la HMPT. En alternativa, la sal puede producirse en disolventes orgánicos polares y apróticos (por ejemplo, DMF

- y DMSO) que sean menos preferidos que la HMPT y alquilarse luego en el mismo campo de reacción. Estos últimos procedimientos dan mejores rendimientos que los de la práctica anterior que se efectúan por completo en campos acuosos.

20. Mediante la modalidad preferida del procedimiento de este invento, la yodinina se convierte en sus derivados monoalquílicos inferiores en condiciones que dan por
25. resultado grandes rendimientos y permiten el uso de cantidades fundamentales equivalentes de agentes alquilantes.

El procedimiento de este invento se lleva a cabo monoalquilando selectivamente la sal monoalcalinometálica de la yodinina en un disolvente orgánico polar y aprótico.

- 4 -  
378852



- En su modalidad más preferida, la etapa de reacción está precedida por la etapa de preparar dicha sal monoalcalinometálica por reacción de yodinina con una cantidad equimolar de un alcóxido inferior de metal alcalino en el mismo campo de reacción.
5. No obstante, en sus aspectos más amplios este invento abarca el uso de la sal monoalcalinometálica de la yodinina preparada por cualquier modo conveniente. Así, la sal puede ser formada en campos acuosos lo mismo que en campos orgánicos.
10. La etapa de reacción formadora de la sal puede efectuarse haciendo reaccionar yodinina con un compuesto alcalinometálico. Esto se realiza en la modalidad más preferida suspendiendo yodinina en un disolvente orgánico polar y aprótico que disuelva en parte la yodinina y que
15. disuelva por completo la sal monoalcalinometálica de la yodinina (por ejemplo, en HMPT) y haciendo reaccionar luego la yodinina con un alcóxido inferior de metal alcalino para formar la sal monoalcalinometálica en solución.
20. Este invento abarca también la formación de la sal monoalcalinometálica de la yodinina utilizando como campo de reacción otros disolventes orgánicos polares y apróticos; por ejemplo, DMF o DMSO. Estos disolventes disuelven en parte las sales monoalcalinometálicas de la yodinina, para formar un campo de reacción heterogéneo, y
25. por lo tanto no se prefieren al uso de la HMPT, la cual constituye un campo de reacción homogéneo. En todo caso, el uso de un disolvente polar aprótico permite la monoalquilación ulterior de la sal de yodinina sin aislar dicha sal, pues el disolvente polar aprótico, de acuerdo con el inven-

378852



to, es el campo de reacción para la etapa de monoalquilación.

- En el caso de usarse para formar la sal monoalcalinometálica de la yodinina un medio de reacción acuoso, el procedimiento se realiza, por ejemplo, suspendiendo la
5. yodinina en hidróxido de metal alcalino acuoso. Se necesitan grandes excesos de base concentrada para efectuar la formación de la sal y su precipitación.

- La sal resultante debe aislarse por filtración y secarse antes de pasarla al campo de reacción orgánico polar
10. y aprótico donde se realiza la monoalquilación. Este procedimiento, aunque factible, da por resultado rendimientos relativamente bajos si se le compara con la modalidad más preferida del invento. Sin embargo, el último procedimiento, lo mismo que las modalidades más preferidas, es ventajoso si se le compara con un procedimiento que utilice campos acuosos.
15. para ambas etapas, pues se puede escalar con facilidad, produce rendimientos más altos y tiene reacciones secundarias (como hidrólisis del agente alquilante y descomposición térmica del material de partida, lo mismo que del producto)
20. menos afectantes.

- Los disolventes orgánicos que son aptos para usar en esta etapa y las siguientes del procedimiento son los disolventes orgánicos polares y apróticos que disuelven las sales monoalcalinometálicas de la yodinina. Los
25. disolventes orgánicos polares y apróticos varían en su capacidad de disolver las sales monoalcalinometálicas de la yodinina. Así, el disolvente polar aprótico más preferido es la tiramida hexametilfosfórica (HMPT), pues disuelve por completo las sales monoalcalinometálicas de la

378852



- yodinina, para constituir un sistema de reacción monofásico homogéneo después de reaccionar la yodinina parcial soluble. Esto es ventajoso porque no hay necesidad de aislar antes de la monoalquilación la sal monoalcalinometálica,
5. se reducen al mínimo las reacciones secundarias y se consiguen rendimientos elevados. Otros disolventes orgánicos apróticos apropiados son la dimetilformamida (DMF) y el sulfóxido de dimetilo (DMSO). Estos disolventes constituyen sistemas heterogéneos, con rendimientos inferiores
10. a los que resultan de un sistema homogéneo.

- Las condiciones de reacción en que se forman las sales monoalcalinometálicas de yodinina son variables. Así, la temperatura de reacción puede variar desde unos 10°C hasta unos 70°C y se prefiere la temperatura del ambiente (por ejemplo, de unos 20°C a 25°C). Las proporciones molares respectivas de la yodinina y el alcóxido inferior de metal alcalino o el hidróxido de metal alcalino son críticas unicamente en tanto que no exista exceso demasiado grande del alcóxido, lo que causa formación de sales dialcalinometálicas de yodinina y/o sales monoalcalinometálicas del producto de monoalquilación, las cuales causan luego dialquilación indeseable. Así pues, para formar la sal monoalcalinometálica se prefiere tener presentes los reactivos en relación aproximadamente equimolar.
- 15.
- 20.

25. Alcóxidos inferiores de metal alcalino apropiados son los alcóxidos inferiores de sodio o potasio que contienen de 1 a 4 átomos de carbono en las cadenas, lineales o ramificadas. El alcóxido inferior de metal alcalino que se prefiere es el butóxido potásico terciario. Los alcóxidos inferiores



378852

de metal alcalino se usan cuando el campo de reacción para formar la sal es un disolvente orgánico polar y aprótico.

- El tiempo de reacción debe ser suficiente para que la reacción se complete y puede variar dentro de límites bastantes amplios; sin embargo, la reacción se completa de ordinario en unas 3 a unas 20 horas. Se prefiere dejar seguir la reacción por unas 10 horas a lo menos, para asegurar la conversión completa.
- 5.

- Así pues, las condiciones de reacción más preferidas para formar la sal monoalcalinometálica de la yodinina son la temperatura del ambiente (por ejemplo, unos 20 a 25°C), el tiempo de una noche y el uso de cantidades aproximadamente equimolares de los reactivos (por ejemplo, yodinina y butóxido potásico terciario) en un disolvente orgánico polar y aprótico (de preferencia, HMPT). Aunque la fuente específica de las sales monoalcalinometálicas de yodinina no es crítica para este procedimiento, la formación esencialmente cuantitativa de la sal in situ en solución, sobre todo cuando el disolvente es la HMPT, obvia la necesidad de preparar el compuesto y aislarlo para las reacciones de monoalquilación siguientes. Esto último se requiere cuando se utiliza un campo de reacción acuoso para formar la sal y un disolvente polar y aprótico como campo de reacción para la monoalquilación.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Así pues, algunas ventajas de la modalidad preferida del procedimiento de este invento son que la sal monoalcalinometálica de la yodinina se produce en solución y no necesita ser aislada, sino que puede alquilarse directamente y con eficiencia para formar los derivados monoalquí-

378852



- licos de yodinina con grandes rendimientos. Además el procedimiento de este invento es ventajoso porque obvia la necesidad de grandes volúmenes de disolventes y reactivos para conseguir cantidades comparables de producto y es por lo tanto mas económico en virtud de los ahorros que aporta en espacio y mano de obra.

- La segunda etapa del procedimiento de este invento, la monoalquilación selectiva de la sal monoalcalinometálica de yodinina, se realiza, en la modalidad más preferida,
10. tratando la solución reaccional procedente de la primera etapa con un agente alquilante. Se entiende que la solución puede formarse a partir de la sal monoalcalinometálica de la yodinina, derivada de cualquier fuente, por disolución de la sal en HMPT. Sin embargo, se prefiere utilizar la
15. solución formada como resultado del procedimiento que aquí se describe para formar la sal monoalcalinometálica. Los agentes alquilantes apropiados incluyen el sulfato de dialquilo, el yoduro de alquilo y los tosilatos de alquilo. El sustituyente particular que se desee dicta el agente
20. alquilante particular que ha de usarse. Se prefieren, para el uso en el procedimiento de este invento, los agentes de alquilación inferior que contienen de 1 a 7 átomos de carbono en los grupos alquílicos. Porejemplo, si se desea un sustituyente metílico, puede usarse sulfato
25. de dimetilo o yoduro de metilo.

La cantidad de agente alquilante que se utilice puede variar; sin embargo, se ha comprobado que es suficiente usar de 1 mol aproximadamente a 2 moles aproximadamente de agente alquilante por mol de sal alcalinometálica de

378852



yodinina. De preferencia, se utilizan alrededor de 1,5 moles de agente alquilante por mol de sal alcalinometálica de yodinina. Esta cantidad de agente alquilante es suficiente para asegurar una reacción completa y rápida; mayor cantidad

5. no aporta ventaja apreciable.

Las condiciones de la reacción de alquilación pueden variar; sin embargo, las condiciones apropiadas que proporcionan rendimientos elevados son las temperaturas desde unos 10°C hasta unos 70°C y los tiempos de reacción

10. suficientes para que la reacción se complete, de ordinario de 1 hora aproximadamente a 15 horas aproximadamente. La modalidad preferida del procedimiento de este invento se lleva a cabo añadiendo alrededor de 1,5 moles de agente alquilante a una solución monofásica homogénea de la sal

15. monopotásica de la yodinina en HMPT a la temperatura del ambiente (por ejemplo, unos 20°C a 25°C) y completando la reacción en unas 3 horas.

El producto, o sea el 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-  
-6-alcoxilo inferior-fenacina, puede aislarse por los proce-  
20. dimientos usuales. Así, se le puede precipitar por adición de agua a la solución reaccional. De preferencia se usa agua fría, por ejemplo agua con hielo. El producto puede recuperarse a continuación de la suspensión resultante, ya sea por extracción, ya sea por filtración, y purificarse por

25. cromatografía y/o cristalización.

Los rendimientos de 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-  
-6-alcoxilo inferior-fenacina como resultado del procedimiento de este invento son por lo general de un 10 a un 75% respecto a la yodinina. Los rendimientos de la modalidad preferida

378852



del procedimiento de este invento son por lo general de un 30% a un 75% respecto a la yodinina.

Los ejemplos que siguen permiten a un experto en la materia poner en práctica el procedimiento de este invento.

5.

EJEMPLO 1

Preparación de 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina

10.

Agitando, se añadieron 1,30 gramos de butóxido potásico terciario (0,0116 moles) a 2,44 gramos de yodinina (0,01 mol) suspendidos en 150 cc de triamida hexametilfosfórica (HMPT). Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente por una noche, lo que dio una solución de color esmeralda de sal monopotásica de yodinina en HMPT. A la solución de color esmeralda resultante se añadieron 1,4 cc de sulfato de dimetilo (0,015 moles) y se prosiguió la agitación. Después de 3 horas más, se virtió la mezcla reaccional en 1000 cc de agua helada, se extrajo la mezcla acuosa con 3 x 500 cc de acetato de etilo y se levaron con agua, 2 x 300 cc, los extractos orgánicos. Las lavazas acuosas se volvieron a extraer con 2 x 250 cc de benceno. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. Luego se disolvió el residuo 200 cc de cloruro de metileno. Se filtró por un embudo de vidrio sinterizado la solución resultante y se aplicó el filtrado a una columna cromatográfica preparada a base de 100 gramos de gel de sílice suspendidos en cloruro de metileno. Se reveló la columna con una mezcla de cloruro

15.

20.

25.

378852



de metileno y acetato de etilo (2:1), se combinaron las fracciones que contenian mixina pura y se concentraron en vacio. Se volvió a disolver el residuo en 100 cc de cloruro de metileno hirviente y se diluyó la solución con 150 cc de

5. acetona caliente. Con el enfriamiento cristalizaron 1,781 gramos de 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina, lo que da un rendimiento del 69% respecto a la yodinina.

#### EJEMPLO 2

10. Preparación de 5,10-dióxido de 6-(3-metilbutoxi)-1-fenacinaol

Se añadieron 4,2 gramos de butóxido potásico terciario a una suspensión de 7,32 gramos de yodinina en 450 cc de triamida hexametilfosfórica. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente por una noche y luego se añadieron 30 cc de 1-bromo-3-metilbutano y se prosiguió la agitación por 10 horas más. Se virtió la mezcla reaccional en agua helada, se la extrajo por tres veces con acetato de etilo, se diluyeron con benceno los extractos orgánicos, se levaron con agua, se dejaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida, hasta sequedad. El residuo sólido se volvió a disolver en cloruro de metileno y se cromatografió en gel de sílico. Se combinaron las fracciones que contenian 5,10-dióxido de 6-(3-metilbutoxi)-1-fenacinaol, que luego se concentraron y se recrystalizaron en cloruro de metileno/acetona, lo que dio 2,8 gramos del producto, que representan un rendimiento del 30% respecto a la yodinina.

#### EJEMPLO 3

12  
378852



Preparación de 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina

5. Se suspendió 1 gramo de yodinina en una solución de 25 gramos de hidróxido sódico en 100 cc de agua. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por una hora y luego se separó por filtración el precipitado resultante y se le lavó con metanol, con acetona y con éter. Se suspendió en 500 cc de cloroformo el sólido azul y se agitó a la temperatura del ambiente por 30 minutos.

10. Luego se filtró la mezcla. La torta del filtro resultó constituida principalmente por la sal monosódica de yodinina.

15. Se suspendieron 800 mg de la sal monosódica de yodinina en 10 cc de dimetilformamida y se añadieron 10 cc de yoduro de metilo. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 6 horas y luego se la diluyó con 50 cc de cloroformo y se filtró. La materia sólida resultante se lavó con cloroformo y el filtrado se concentró hasta 10 cc, se diluyó con 100 cc de agua y se extrajo con cloroformo. Luego se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se filtró.

20. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre alúmina neutra con acetato de etilo húmedo. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado, se diluyeron con cloroformo se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y luego se filtró y se concentró en vacío, lo que dió 108 mg de 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-

25. -metoxifenacina, con rendimiento de 10,3% respecto a la yodinina.

EJEMPLO 4

Preparación de 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina

378852



Se suspendió en 200 cc de sulfóxido de dimetilo la sal monosódica de yodinina preparada a base de 17 gramos de yodinina de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 3, se añadieron 10 cc de sulfato de dimetilo y se agitó la mezcla

5. reaccional a la temperatura del ambiente por 15 horas. Luego se diluyó la mezcla con 200 cc de cloroformo y se la filtró. El residuo del filtro se lavó con 6 x 500 cc de cloroformo.

Los filtrados, combinados, se lavaron a fondo con 3 x 150 cc de agua, separando el sulfóxido de dimetilo. Se

10. secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se lo concentró hasta sequedad en vacío. Se volvió a disolver en cloroformo el sólido resultante y se le purificó por cromatografía en 400 gramos de Florisil en cloroformo. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron en vacío y el residuo, cristalizado en acetona, dio 4,8 gramos de 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina, con rendimiento del 27% respecto a la yodinina.

#### REIVINDICACIONES

20.

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 818.448 del 22 de Abril de 1969.

25.

1.- Procedimiento para preparar derivados de fenacina, caracterizado por:

- (a) hacerse reaccionar una sal monoalcalinometálica de 5,10-dióxido de 1,6-dihidroxifenacina, en un disolvente orgánico polar y aprótico, con 1 mol aproximadamente a 2 moles

378852



aproximadamente de un agente alquilante por mol de sal; y

(b) recuperarse el 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-alcoxilo inferior-fenacina.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la etapa (a) a temperatura de unos 10°C a unos 70°C, y de preferencia a la temperatura del ambiente.

10. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por ser de 1 hora aproximadamente a 15 horas aproximadamente el tiempo de reacción de la etapa (a).

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por ser el disolvente la triamida hexametilfosfórica.

15. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por usarse como material de partida la sal monopotásica del 5,10-dióxido de 1,6-dihidroxi-fenacina.

20. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que el agente alquilante es el sulfato de dimetilo y el producto es el 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina.

25. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por hacerse reaccionar una solución de la sal monopotásica del 5,10-dióxido de 1,6-dihidroxi-fenacina, en triamida hexametilfosfórica, con 1,5 moles aproximadamente de sulfato de dimetilo por mol de sal, a la temperatura del ambiente y por unas 3 horas, después de lo cual se recupera 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina.

378852



- 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por prepararse la sal monoalcalinometálica de 5,10-dióxido de 1,6-dihidroxi-fenacina, que sirve de material de partida, por reacción de 6,10-dióxido de 1,6-dihidroxi-fenacina con una cantidad equimolar de un alcóxido inferior de metal alcalino, en el mismo disolvente orgánico polar y aprótico que se usa en la etapa (a) de la reivindicación 1.
- 5.
- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por hacerse reaccionar ulteriormente la sal monoalcalinometálica formada de 5,10-dióxido de 1,6-dihidroxi-fenacina, sin aislar de la solución dicha sal.
- 10.
- 10.-Procedimiento según las reivindicaciones 8 ó 9, caracterizado por efectuarse la reacción a temperatura desde unos 10°C hasta unos 70°C, y de preferencia a la temperatura del ambiente.
- 15.
- 11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado en que el tiempo de reacción es de unas 3 a unas 20 horas.
- 20.
- 12.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado en que el disolvente es la triamida hexametilfosfórica.
- 25.
- 13.-Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado en que el alcóxido inferior de metal alcalino es el butóxido potásico terciario.
- 14.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, caracterizado por hacerse reaccionar 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina con una cantidad aproximadamente equimolar de butóxido potásico terciario, en triamida

378852



hexametilfosfórica como disolvente, a la temperatura del ambiente y por unas 10 horas, y hacerse reaccionar todavía el producto resultante sin aislarlo de la solución.

15.- Procedimiento para preparar derivados de fenacina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Abril de 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: LUIS REY PADELA

fm.