

403371



Int. Cl.²: C07D

403371

P. - 50.934

PL/E1 1181 PC

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT
VORMALS ROESSLER

entidad alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),
República Federal Alemana

por: " PROCEDIMIENTO PARA EL DESDOBLAMIENTO DEL ANILLO
DE COMPUESTOS DE 2-ISOPROPIL-5,5-DIMETILTIAZOLI-
DINA "

(Clase Internacional C07d)

403371



El invento concierne a un procedimiento para el desdoblamiento del anillo de compuestos de 2-isopropil-5,5-dimetiltiazolidina para formar penicilamina o derivados o sales de ésta.

5 Mientras que ácidos 5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílicos disustituídos en posición 2 o ésteres alcohólicos, amidas o sales de éstos pueden ser transformados rápidamente, por desdoblamiento hidrolítico del anillo, por ejemplo mediante corto calentamiento con agua, en penicilamina o derivados o sales de ésta, los ácidos 5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílicos monosustituídos en posición 2 o derivados o sales de éstos son relativamente estables contra el desdoblamiento hidrolítico del anillo (Zeitschrift für Naturforschung 18b, 25, 1963).

15 Es sabido desdoblar ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico con ayuda de vapor de agua, eliminándose azeotrópicamente el isobutiraldehído que se forma, para proporcionar penicilamina. Para el desdoblamiento cuantitativo del ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico son necesarias no obstante cantidades relativamente grandes de vapor de agua y tiempos de reacción relativamente largos. Para el desdoblamiento cuantitativo se han de evaporar aproximadamente 20 a 30 litros de agua desde 1 mol de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico (memoria de patente belga 738.520)

26.5.72



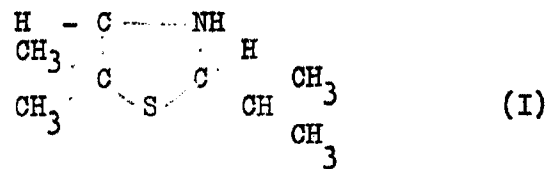
403371

Se ha encontrado ahora que se puede llevar a cabo el desdoblamiento del anillo de compuestos de 2-isopropil-5,5-dimetiltiazolidina, o de sus sales de ácidos minerales, de la fórmula general

5

A

10



15

20

25

en la que A significa un grupo éster, cuyo componente de alcohol tiene 1 a 5 átomos de carbono, o representa un grupo de amida de ácido carboxílico o de amida de ácido tiocarboxílico eventualmente monosustituido o disustituido en N por grupos alcohilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono o por un radical fenilo, o es preferiblemente un grupo COOH, para formar penicilamina o los correspondientes derivados, eventualmente con utilización de vapor de agua, eliminándose azeotrópicamente el isobutiraldehído que se forma, con evitación de las desventajas arriba citadas, si se hace reaccionar el compuesto de tiazolidina de la fórmula general I, en presencia de agua y en presencia de un disolvente orgánico inerte no miscible con agua, con un reactivo carbonílico, eventualmente con ca-

403371



5 lentamiento y eventualmente bajo atmósfera de gas inerte, se separan las fases, se extrae eventualmente la fase acuosa con un disolvente orgánico inerte, y a partir de la fase acuosa se aísla de manera de por sí conocida la penicilamina o derivados o sales de ésta, y eventualmente se desdobra el racemato, llevándose a cabo preferiblemente, antes de la reacción con el reactivo carbonílico, un desdoblamiento del anillo de manera de por sí conocida mediante destilación con vapor de agua, hasta que haya reaccionado como máximo 90%, preferiblemente 60 a 80%, de la cantidad presente del compuesto de la fórmula general I.

10 En el procedimiento de acuerdo con el invento no es necesario partir de las sustancias de partida de la fórmula general I puras. Se pueden emplear también mezclas con sales inorgánicas, por ejemplo sales amónicas, tal como resultan forzosamente por ejemplo en la hidrólisis del 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-nitrilo para formar el ácido carboxílico.

15 A las sales de ácidos minerales de los compuestos de 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidina pertenecen los halohidratos y especialmente el clorhidrato.

20 En calidad de reactivos carbonílicos se pueden utilizar dentro del marco de este invento todos los compuestos que han sido definidos por ejemplo en el libro de texto "Organische Chemie" L.F. Fieser y M. Fieser,

25
26.5.72

403371



página 510, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse, 1965,
así como también sus sales o hidratos. No obstante, se
utilizan preferiblemente hidrazina, fenilhidrazina,
2,4-dinitro-fenilhidrazina, semicarbazida, tiosemicar-
5 bazida y especialmente hidroxilamina. Es conveniente
emplear estos compuestos en cantidades de 1 a 2 moles,
preferiblemente de 1 a 1,1 moles por cada mol de ácido
2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico.

Tal como ya se ha indicado, la reacción se
10 lleva a cabo en presencia de agua. Se aconseja emplear
el agua en cantidades de aproximadamente 50 a aproxima-
damente 2000 ml, preferiblemente de aproximadamente 200
a aproximadamente 500 ml de agua por cada mol de ácido
2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico. El di-
15 solvente orgánico debe estar presente aproximadamente en
las mismas cantidades.

El desdoblamiento del anillo con ayuda de los
reactivos carbonílicos se puede llevar a cabo a tempera-
turas que se encuentran entre 20°C y la correspondiente
20 temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, pero
preferiblemente se debe encontrar entre 40 y 80°C. Los
tiempos de reacción dependen de la temperatura y del reac-
tivo carbonílico. Se encuentran en general entre aproxi-
madamente 30 y aproximadamente 90 minutos. En calidad de
25 disolvente orgánico inerte no miscible con agua, que se

403371

31 MAR



puede utilizar para la reacción y para la extracción, entran en consideración hidrocarburos, especialmente hidrocarburos halogenados o aromáticos, éteres y compuestos similares.

5 En la realización del procedimiento de acuerdo con el invento se procede convenientemente mezclando con un disolvente orgánico la solución acuosa de los compuestos de 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidina y del reactivo carbonílico, que también puede estar presente en forma de uno de sus hidratos o sales, y ajustando bajo vigorosa agitación y eventualmente bajo calentamiento a un valor de pH favorable para la formación del producto de condensación de isobutiraldehído y reactivo carbonílico, que en general se encuentra entre pH 1 y pH 7, lo cual se puede efectuar por ejemplo mediante adición de una base, especialmente NaOH o de un acetato de metal alcalino. Por ejemplo, en el caso de la utilización de hidroxilamina es favorable un valor de pH de 6 a 7, en el caso de utilización de semicarbazida y de tiosemicarbazida es favorable un valor de pH de 4 a 5, en el caso de utilización de fenilhidrazina es favorable un valor de pH de 3 a 4 y en el caso de utilización de 2,4-dinitrofenilhidrazina es favorable un valor de pH de 1 a 2.

25 Después de terminación de la reacción se separan las fases. A partir de la fase orgánica se obtiene



403371

5 el producto de condensación de isobutiraldehído y reacti-
vo carbonílico, a partir del cual se puede recuperar el
reactivo carbonílico de manera de por sí conocida (véa-
se "Methoden der Organischen Chemie", volumen VII, parte
1, página 474, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1954).
A partir de la fase acuosa se puede recuperar la peni-
cilamina o derivados o sales de ésta de manera de por
sí conocida, por ejemplo mediante evaporación hasta se-
quedad, separación de las sales inorgánicas mediante ex-
10 tracción con disolventes (memoria de patente belga 738.520).
El procedimiento se puede llevar a cabo tanto de modo con-
tinuo como también de modo discontinuo, por ejemplo uti-
lizando columnas de extracción.

15 La DL-penicilamina obtenida puede ser desdoble-
da en los antípodos ópticos de acuerdo con métodos de por
sí conocidos, por ejemplo de acuerdo con el método de la
brucina. En este caso es ventajoso por ejemplo transformar
la penicilamina primero en un compuesto que es especial-
mente apropiado para el desdoblamiento de racematos. Espe-
20 cialmente entra en consideración para ello la transforma-
ción en un derivado acílico de la penicilamina o de los
ácidos 5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílicos disustitui-
dos en posición 2,2.

25 Ejemplo 1.
240 g (1 mol) de clorhidrato de ácido 2-isopro-

31 MAY 1978

403371

pil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico y 70 g (1 mol) de clorhidrato de hidroxilamina son disueltos en 1,5 litros de agua destilada, son mezclados con 1,5 litros de cloroformo y, cuidadosamente, con 80 g (2 moles) de NaOH sólido. El valor del pH de la fase acuosa es de 6 a 7. Después de calentar bajo reflujo durante 30 minutos y de enfriar a continuación a la temperatura ambiente, las fases son separadas. La fase acuosa, después de adición de 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, es lavada dos veces cada vez con 300 ml de cloroformo y es concentrada por evaporación hasta sequedad. Se obtiene una mezcla de clorhidrato de penicilamina y NaCl, a partir de la cual se recupera clorhidrato de penicilamina por extracción con 500 ml de alcohol absoluto. Se obtienen 158 g (85% de la teoría) de clorhidrato de penicilamina de punto de fusión 144-146°C, que sólo contiene vestigios de NaCl.

Ejemplo 2.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 1, pero se parte de una mezcla de 240 g (1 mol) de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico y 20,6 g de NH_4Cl (tal como se obtiene en el caso de la saponificación ácida de 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-nitrilo). Con tratamiento análogo al de dicho ejemplo se obtiene una mezcla de clorhidrato de penicila-

403371



mina, NH_4Cl y NaCl , a partir de la cual se recupera el clorhidrato de penicilamina mediante extracción con disolvente con 500 ml de alcohol absoluto. Se obtienen 158 g (85%) de clorhidrato de penicilamina de punto de fusión 144-146°C, que contiene vestigios de sales inorgánicas.

Ejemplo 3.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 1, pero se hacen variar la clase y la cantidad del disolvente, la cantidad de agua y las temperaturas de reacción. El valor del pH de las soluciones acuosas asciende en todos los casos a 4 hasta 5. El grado del desdoblamiento del anillo se determina mediante valoración de la isobutiraldoxima por cromatografía gaseosa. Los resultados están recopilados en las siguientes tablas:

Tabla 1

Utilización de diferentes disolventes en el desdoblamiento del anillo de clorhidrato de 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico (0,1 moles) con hidroxilamina (0,1 moles) en el sistema de agua/disolvente orgánico (300 ml de cada uno); tiempo de reacción: 30 minutos.

403371



Disolvente	Temperatura de reacción	Grado de desdoblamiento
CH ₂ Cl	39°C	88 %
CHCl ₃	56°C	91 %
C ₆ H ₆	71°C	82 %

Tabla 2

10 Utilización de diferentes cantidades de agua en el desdoblamiento del anillo de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico (0,1 moles) con hidroxilamina (0,1 moles) utilizándose cloroformo (300 ml) en calidad de disolvente. Tiempo de reacción: 30 minutos. Temperatura de reacción: 56°C.

15

<u>Cantidad de agua</u>	<u>Grado de desdoblamiento</u>
400 ml	88 %
300 ml	91 %
200 ml	87 %

20

Ejemplo 4.

25 Una mezcla de 240 g (1 mol) de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico, 112 g (1 mol) de clorhidrato de semicarbazida y 164 g

403371



(2 moles) de acetato de sodi. en 1500 ml de agua destilada se cubre con 1500 ml de cloroformo y se calienta a ebullición durante 60 minutos bajo nitrógeno. Después de enfriamiento se separa la fase orgánica que contiene
5 la isobutiraldehído-semicarbazona, que es extraída dos veces cada vez con 200 ml de cloroformo.

La penicilamina que resulta después de concentrar por evaporación en vacío en la mezcla con sales inorgánicas es calentada durante corto tiempo a 50°C bajo gas protector en 300 ml de agua destilada y es precipitada mediante enfriamiento con hielo. Después de secar sobre
10 P_2O_5 se obtienen 110 g (75% de la teoría) de penicilamina de punto de fusión 204-205°C.

15 Ejemplo 5.

Se procede tal como se describe en el Ejemplo 4, pero en calidad de reactivo carbonílico se emplea clorhidrato de tiosemicarbazida (128 g = 1 mol). El valor del pH de la fase acuosa es de 4 a 5. Se obtienen 105 g = 72%
20 de penicilamina de punto de fusión 203-205°C.

Ejemplo 6.

240 g (1 mol) de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico y 120 g (1,1 moles) de fenilhidrazina son calentados bajo reflujo duran-
25

403371



te 60 minutos en mezcla con 1,5 litros de agua destilada y 1 litro de tolueno. El valor del pH de la fase acuosa es de aproximadamente 3 a 4. Después de enfriamiento a la temperatura ambiente son separadas las fases. La fase acuosa, después de añadirse 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, es lavada una vez más con 100 ml de tolueno y es concentrada por evaporación hasta sequedad. Se obtienen 190 g (100% de la teoría) de clorhidrato de penicilamina bruto, que es disuelto en 1,5 litros de etanol al 96%. La solución es ajustada con ayuda de trietilamina en etanol a un valor del pH entre 6 y 7, separándose después de corto tiempo 132 g (90% de la teoría) de penicilamina de punto de fusión 205-207°C.

Ejemplo 7.

240 g (1 mol) de clorhidrato de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico son disueltos en 500 ml de agua y, bajo atmósfera de nitrógeno, son sometidos a una destilación con vapor de agua. Después de recogerse aproximadamente 700 ml de producto destilado se determina el contenido en la mezcla de reacción de isobutiraldehído del producto destilado o la cantidad del clorhidrato de penicilamina formado en el desdoblamiento con vapor de agua. El desdoblamiento del anillo se efectuó hasta un 60%. Para el desdoblamiento de la cantidad restante



403371

5 de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico se procede tal como se describe en el Ejemplo 6. Se emplean 54 g (0,5 moles) de fenilhidrazina y 500 ml de tolueno. Se obtienen 126 g (86% de la teoría) de penicilamina de punto de fusión 203 a 205°C.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 24 de Agosto de 1.971, con el número P 21 42 336.9, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

20 1º.- Procedimiento para el desdoblamiento del anillo de compuestos de 2-isopropil-5,5-dimetiltiazolidina o de sus sales de ácidos minerales de la fórmula general

26.5.72

403371



5 realizándose preferiblemente antes de la reacción con el reactivo carbonílico, un desdoblamiento del anillo de manera de por sí conocida mediante destilación con vapor de agua, hasta que haya reaccionado como máximo 90%, preferiblemente 60 a 80%, de la cantidad presente del compuesto de la fórmula general I.

10 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque por cada mol de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico se utilizan 1 a 2 moles, preferiblemente 1 a 1,1 moles, del reactivo carbonílico.

15 3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 2000 ml, preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 ml de agua, y aproximadamente la misma cantidad del disolvente orgánico por cada mol de ácido 2-isopropil-5,5-dimetil-tiazolidin-4-carboxílico.

20 4º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en calidad de reactivo carbonílico se utiliza hidroxilamina o sales de ésta.

25 5º.- Procedimiento para el desdoblamiento del anillo de compuestos de 2-isopropil-5,5-dimetiltiazolidina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

26.5.72

403371



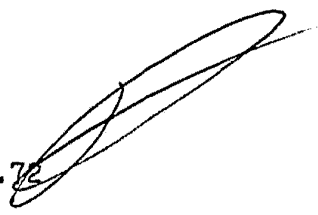

antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 31 MAYO 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Foder,



26.5.72
MTR.