

P-8205

Case nº 37.032



36

50

193222

MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

30 MAY 1950 193222

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por Veinte años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS AMINO-DICLICOS"

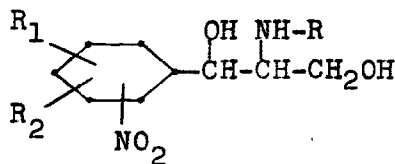
-----

08205



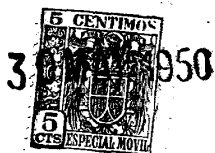
193222

El presente invento se relaciona con un procedimiento para obtener derivados orgánicos de amino dioles. Más en particular, el presente invento se relaciona con un procedimiento para producir derivados orgánicos de amino dioles que tienen la fórmula general,



donde R representa hidrógeno o un radical acilo,  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o distintos y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquilo inferiores o radicales alcoxilo inferiores. Estos derivados orgánicos de los amino dioles poseen propiedades antibióticas o tienen un gran valor en la producción de otros compuestos orgánicos que poseen estas propiedades.

Resultará evidente a los expertos en la materia que los productos del presente invento, como también los materiales iniciales y los productos intermedios empleados en su producción, existen en forma estructural o diastereoisomérica como también en la forma ópticamente isomérica. La expresión de forma o isómero "estructural", tal como se la emplea en la presente memoria



193222

descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, se refiere a la relación cis o trans con respecto al plano dentro de la molécula. A fin de diferenciar entre estos dos diastereoisómeros, se mencionará de aquí en adelante a los compuestos cis como la serie o forma "regular" (reg.) y los diastereoisómeros trans como la forma o serie "pseudo" ( $\psi$ ). Estos compuestos son también a veces mencionados como perteneciendo a las series "eritro" y "treo", respectivamente. Los compuestos cis son aquellos productos donde ambos grupos que tienen la mayor polaridad se hallan al mismo lado del plano de los dos átomos asimétricos de carbono o, tal como sucede en los compuestos intermedios de oxazolina, donde el grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$  o grupo equivalente y el grupo fenilo se hallan al mismo lado del plano del anillo de oxazolina. Inversamente, los compuestos trans o pseudo son aquéllos donde los grupos antedichos se hallan a lados opuestos del plano de los átomos asimétricos de carbono o del anillo de oxazolina.

Tanto las formas regulares como las formas pseudo existen como racematos de los isómeros ópticamente activos dextro ( $\underline{d}$ ) y levo ( $\underline{l}$ ) rotarios, como también en la forma de los isómeros ópticos dextro ( $\underline{d}$ ) y levo ( $\underline{l}$ ) rotatorios separados.

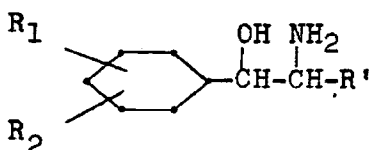
Debido a la dificultad de representar estas diferencias estructurales en fórmulas gráficas, se empleará las formulas estructurales comunes en tanto la presente memoria descriptiva como en las reivindicaciones adjuntas, y se colocará una indicación abajo o al costado de la fórmula para indicar la configuración estructural y óptica particular del compuesto. Cuando la fórmula representa la mezcla no resuelta de los isómeros estructurales y ópticos se empleará la indicación "no resuelto". Sin embargo, debe quedar expresamente entendido que cuando no aparece ninguna indicación con una fórmula estructural esta fórmula debe ser interpretada en su sentido genérico, es decir,



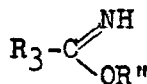
193222

como representando los isómeros (l)- $\psi$  , (d)- $\psi$  , (l)-reg. o (d)-reg. en forma separada, como también los racematos ópticos (dl)- $\psi$  o (dl)-reg. o la mezcla total no resuelta de los isómeros estructurales y ópticos.

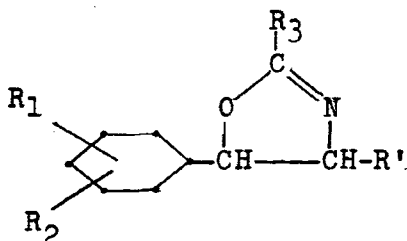
5 El procedimiento con el que se relaciona el presente invento utiliza, como materiales iniciales, amino hidroxí compuestos que corresponden con la fórmula,



10 donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba indicado y  $R'$  representa un grupo hidroxí-metílico o un grupo carboxílico esterificado. De acuerdo con el presente invento, se hace reaccionar a estos amino hidroxí compuestos con un imino éter compuesto correspondiente con la fórmula,



15 donde  $R_3$  y  $R''$  son iguales o distintos y representan un radical alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, fenilo, fenilo sustituido, fenalquilo u otro radical similar; o una sal de este compuesto para obtener un  $\Delta^2$ -oxazolína compuesto correspondiente con la fórmula,



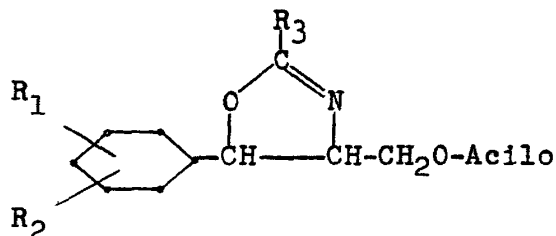
20 y, en el caso donde  $R'$  representa un grupo carboxilo esterificado, reducir a dicho grupo carboxilo a un grupo hidroximetilo, acilar el grupo hidroxilo del compuesto de 4-hidroximetil  $\Delta^2$ -oxazolína

30 MAY. 1932

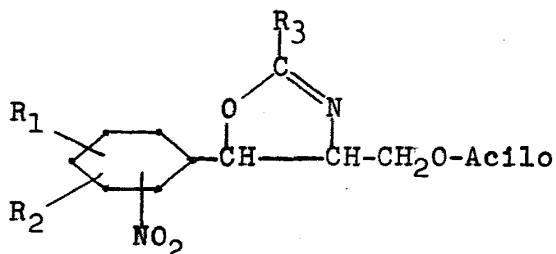


193222

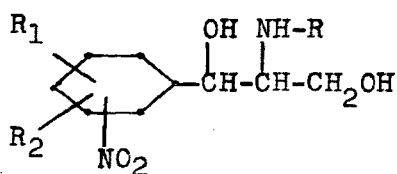
para obtener un 4-aciloximetil  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto correspondiente con la fórmula,



5 • nitratar el anillo fenílico del 4-aciloximetil  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto para obtener un 4-aciloximetil-5-nitrofenil  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto correspondiente con la fórmula,



e hidrolizar el 4-aciloximetil-5-nitrofenil  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto ya sea directamente o en forma de etapas sucesivas, para obtener un derivado de un amino diol correspondiente con la fórmula,

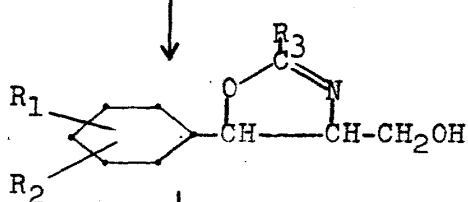
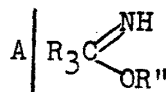
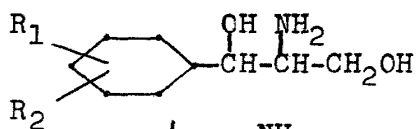
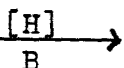
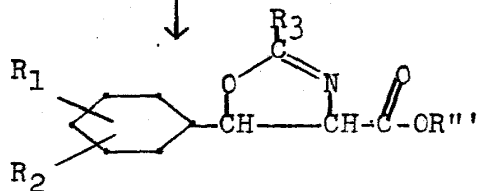
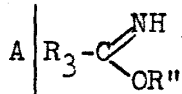
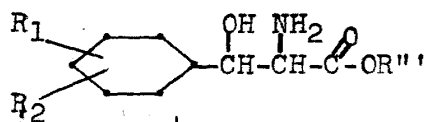


10 Las transformaciones comprendidas en el procedimiento pueden ser esquemáticamente representadas de la siguiente manera:

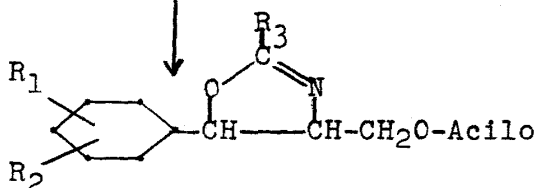


MAY 1950

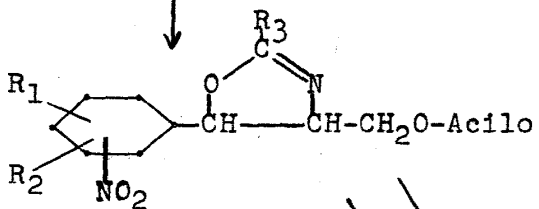
193222



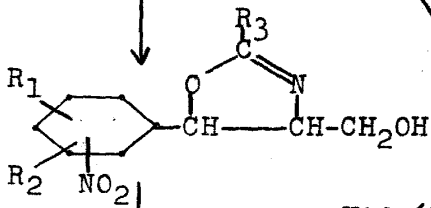
Reaction C: Acilar



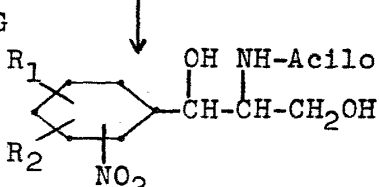
Reaction D: Nitratar



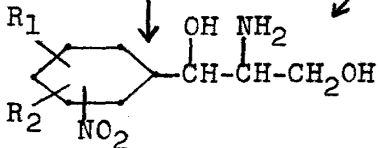
Reaction E: Hidrólisis



Reaction F: Hidrólisis



Reaction G: Hidrólisis



Reaction H: Hidrólisis

Reaction G: Hidrólisis



193222

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R''$  tienen el significado arriba indicado y  $R'''$  representa un radical hidrocarburado o un radical hidrocarburado que tiene substituyentes inertes.

Al llevar a la práctica la reacción, indicada como A en el precedente esquema, entre el amino hidroxí compuesto y el imino éter compuesto, la temperatura debe ser mantenida por debajo de aproximadamente  $50^{\circ}$  C. y preferiblemente entre aproximadamente  $20^{\circ}$  C. y  $35^{\circ}$  C. Dado que en muchos casos las bases libres de los imino éteres son bastante inestables, es preferible emplear el imino éter compuesto en la forma de una sal de un ácido mineral. El amino hidroxí compuesto puede ser empleado en ya sea la forma de base libre o la forma de sal, aunque cuando se emplea una sal debe agregarse un equivalente de una sustancia básica, tal como amoníaco acuoso, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio u otras sustancia similar, a la mezcla de reacción para liberar in situ al amino hidroxí compuesto libre. Como medio de reacción puede emplearse una gran variedad de disolventes, tales como agua, alcoholes alifáticos inferiores tanto acuosos como anhidros, cloroformo, éter y otros similares.

La reducción de los compuestos  $\Delta^2$ -oxazolína 4-carboxilados para formar los correspondientes compuestos  $\Delta^2$ -oxazolína 4-hidroximetílicos, representada con B en el esquema precedente, puede ser efectuada ya sea catalíticamente, empleando hidrógeno gaseoso en la presencia de un catalizador metálico de hidrogenación, o empleando hidruro de aluminio y litio. Este último método de reducción es el preferido, y en particular cuando el grupo  $R_3$  es un radical alquílico inferior halogenado. Este método es efectuado en un disolvente orgánico no hidroxílico y substancialmente anhidro tal como éter, benceno, dioxano, tolueno, tetracloruro de carbono y tetrahidrofurano. Una vez que se ha completado la reacción se descompone la cantidad excedente de hidruro de aluminio y litio mediante la adición de agua, y se aísla de la mezcla de reacción al deseado compuesto  $\Delta^2$ -oxazolína

30M



193222

4-hidroximetílico. La cantidad relativa de hidruro de litio y aluminio que se emplea en el procedimiento puede ser variada dentro de límites bastante amplios. En todos los casos, es preferible emplear un poco más que la cantidad teórica que resulta necesaria para provocar la reducción.

La conversión de los 4-hidroximetil  $\Delta^2$ -oxazolina compuestos para formar las correspondientes 4-aciloximetil  $\Delta^2$ -oxazolinas (indicada con C en el esquema precedente) puede ser efectuada tratando al 4-hidroximetil  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto con un halogenuro o anhídrido de acilo. La reacción es efectuada preferiblemente bajo condiciones substancialmente anhidras, empleando una cantidad excedente del agente acilante y un catalizador básico tal como piridina, trimetilamina, anilina dimetílica, N-etil piperidina y otras aminas orgánicas terciarias similares.

La acilación también puede ser efectuada en un medio acuoso de reacción empleando un catalizador básico tal como un hidróxido de un metal alcalino, un carbonato de un metal alcalino, o los arriba mencionados catalizadores orgánicos.

La nitratación del anillo fenílico de los 4-aciloximetil  $\Delta^2$ -oxazolina compuestos (D en el esquema precedente) es lograda tratando al 4-aciloximetil  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto con ácido nítrico al 100%, ácido nítrico fumante o una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados. La temperatura es mantenida durante la reacción a un valor inferior a aproximadamente  $25^{\circ}$  C., y preferiblemente a una temperatura de aproximadamente  $-10^{\circ}$  C. a  $+10^{\circ}$  C. Cuando  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno la nitratación produce principalmente el isómero para. Se prefiere emplear ácido nítrico al 100% o ácido nítrico fumante por el hecho de que estos agentes producen un rendimiento mayor del producto nitrado en la posición para que el que se logra con un ácido mixto.



193222

Según se verá en el esquema precedente, las 4-aciloxi-  
metil  $\Delta^2$ -oxazolininas que contienen un grupo nitro en el anillo  
fenílico pueden ser hidrolizadas, de manera directa o en etapas  
sucesivas, para formar los deseados compuestos amino diólicos  
5 o acilamido diólicos.

La hidrólisis de las 4-aciloximetil-5-nitrofenil- $\Delta^2$ -  
oxazolininas para formar el correspondiente compuesto 4-hidroxi-  
metílico (E en el esquema precedente) es efectuada utilizando  
un agente hidrolítico alcalino a una temperatura inferior a  
10 aproximadamente 35° C. Se obtiene los mejores resultados medi-  
ante el empleo de un medio de reacción compuesto por, o que  
contiene, un disolvente orgánico miscible con agua para aumentar  
la solubilidad de los compuestos de oxazolina. Algunos de los  
medios de reacción que son particularmente útiles para esta  
15 finalidad son el metanol, etanol, isopropanol, dioxano, acetona,  
metil etil cetona y mezclas acuosas de estos medios. Como  
agentes hidrolíticos alcalinos puede emplearse tanto los hidróxidos  
o los carbonatos de metales alcalinos como el hidróxido de amonio  
y los hidróxidos de metales alcalino-térreos. Estos materiales  
20 alcalinos pueden ser utilizados como tales o generados en el  
medio de reacción mediante la interacción del disolvente con el  
agente hidrolítico alcalino. Por ejemplo, puede agregarse  
etilato de sodio a un medio hidroalcohólico de reacción para  
producir hidróxido de sodio y alcohol mediante la interacción  
25 con el agua contenida en el alcohol acuoso.

Las reacciones de hidrólisis F y H del esquema precedente  
son efectuadas tratando al  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto con un ácido  
mineral diluido y neutralizando a la sal del ácido del 1-nitro-  
fenil-1-aciloxi-2-aminopropano-1-ol que se obtiene en esta  
30 forma. Al neutralizar la sal del ácido del 1-nitrofenil-1-  
aciloxi-2-aminopropano-1-ol, la base libre se redispone



1950

193222

espontáneamente para formar el deseado 1-nitrofenil-2-acilamido-  
propano-1,3-diol. Durante el tratamiento con el ácido mineral,  
la mezcla de reacción es mantenida preferiblemente a una temp-  
eratura inferior a aproximadamente 35° C., aunque, si se toman  
5 las precauciones necesarias, la mezcla de reacción puede ser  
calentada a una temperatura mayor durante unos pocos minutos.

Si se continúa el calentamiento durante un lapso demasiado  
prolongado se produce una hidrólisis completa para formar el  
compuesto amino diólico. En el caso del compuesto 4-metil  $\Delta^2$ -  
10 oxazolínico la hidrólisis completa sólo requiere aproximadamente  
30 minutos en ácido clorhídrico al 15% a la temperatura del baño  
de vapor de agua, mientras que el calentamiento durante uno o  
dos minutos brinda el compuesto acilamido diólico. La temperatura  
preferida para la reacción es de aproximadamente 10° C. a 30° C.,

15 Puede emplearse un disolvente orgánico miscible con agua para  
aumentar la solubilidad de los compuestos de oxazolina, en caso  
deseado, aunque esto es en gran parte cuestión de elección.

La reacción de hidrólisis F también puede ser efectuada  
calentando con agua al compuesto de 4-hidroximetil  $\Delta^2$ -oxazolina.

20 La reacción es habitualmente provocada mediante una mera ebullición  
de una mezcla o una solución acuosa de la 4-hidroximetil  $\Delta^2$ -  
oxazolina. El producto hidrolítico, que es el 1-nitrofenil-1-  
aciloxi-2-aminopropano-1-ol correspondiente, se redispone espon-  
táneamente durante el período de calentamiento para formar el  
25 deseado acilamido diol.

La hidrólisis completa para formar los amino dioles (G en  
el esquema precedente) es efectuada calentando la 4-aciloxi-  
metil o 4-hidroximetil  $\Delta^2$ -oxazolina con un ácido mineral. En la  
mayoría de los casos, empleando de 10% a 15% de ácido, alcanza  
30 un período de 30 minutos a una hora a una temperatura de entre  
75° C. y 100° C. para provocar la hidrólisis, aunque en el caso



193222

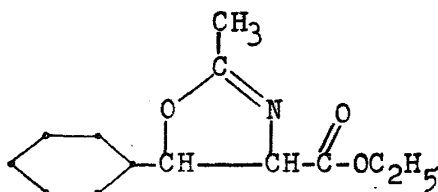
de los derivados más difícilmente hidrolizables, tales como las 2-fenil  $\Delta^2$ -oxazolininas, es a veces necesario prolongar algo el período de calentamiento. Los acilamido dioles son convertidos en los amino dioles bajo las mismas condiciones empleadas para la hidrólisis completa de las  $\Delta^2$ -oxazolininas.

El invento queda ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

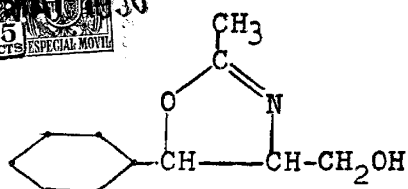
20,9 gramos de etil (dl)- $\psi$  fenil serinato y 11,3 gramos de clorhidrato de acetimino etil éter son conjuntamente agitados en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro durante 30 minutos a 25° C.

La mezcla de reacción es filtrada para separar el cloruro de amonio insoluble, y el cloroformo es destilado al vacío desde el filtrado. El aceite residual que se obtiene es (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-carbetoxi- $\Delta^2$ -oxazolína que tiene la siguiente fórmula,



forma (dl)- $\psi$

11,7 gramos de (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-carbetoxi- $\Delta^2$ -oxazolína en 500 cm<sup>3</sup> de éter anhidro son agregados a una solución de 1 gramo de hidruro de aluminio y litio en 1250 cm<sup>3</sup> de éter anhidro durante un período de aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción es agitada durante aproximadamente una hora y luego la cantidad excedente de hidruro de litio y aluminio es descompuesta mediante la adición cuidadosa de 250 cm<sup>3</sup> de agua fría. La mezcla de reacción es evaporada al vacío hasta quedar seca, y el residuo es exhaustivamente extraído con etanol absoluto frío. La evaporación del alcohol brinda la deseada (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolína. Este producto tiene la siguiente fórmula,



193222

forma (dl)- $\psi$

5 y funde a 114° C. luego de ser recristalizado desde acetato etílico. En lugar de evaporar a la mezcla de reacción hasta que quede seca en la forma arriba descrita, el éter puede ser separado por destilación al vacío y puede extraerse entonces a la deseada (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina desde el residuo acuoso con acetato etílico.

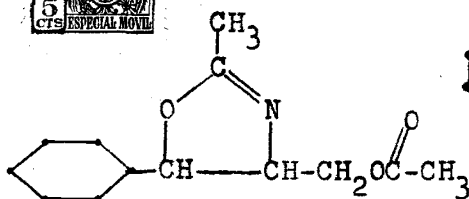
También puede prepararse (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina a partir de (dl)- $\psi$ -1-fenil-2-amino-propano-1,3-diol de la siguiente manera.

10 Una mezcla que consiste en 2,12 gramos de (dl)- $\psi$ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol y 2 gramos de clorhidrato de acetimino etil éter en 25 cm<sup>3</sup> de agua es agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina cristalina es recogida y purificada mediante una recristalización desde acetato de etilo; tiene una temperatura de punto de fusión de 114° C.

15  
20 Una mezcla que consiste en 15 gramos de (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina, 120 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra y 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético es estacionada durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es tratada con agua fría y el aceite que se separa es recogido entonces en acetato etílico. La solución en acetato etílico es secada, el acetato etílico es destilado y el producto cristalino residual es purificado por recristalización desde una mezcla de metanol  
25 y agua; tiene una temperatura de punto de fusión de 160° C. El producto que se obtiene es (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina correspondiente con la fórmula,

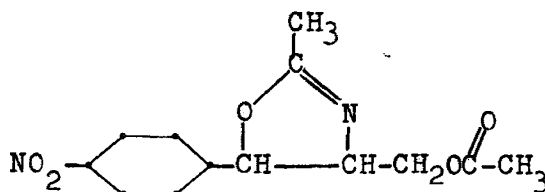


193222



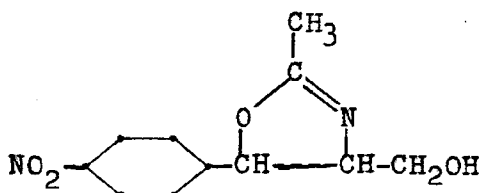
forma (dl)- $\psi$

12 gramos de (dl)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados en pequeñas porciones con agitación a 50 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico al 100%, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 10° C. y preferiblemente a entre 0° C. y 5° C. Una vez que se ha completado la adición la mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos y luego vertida sobre hielo. La (dl)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina bruta insoluble es recogida y purificada por recristalización desde etanol o acetato etílico. Este producto tiene la siguiente fórmula,



forma (dl)- $\psi$

10 gramos de (dl)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son disueltos en una solución que consiste en 185 cm<sup>3</sup> de solución 0,2 N de hidróxido de sodio y 185 cm<sup>3</sup> de acetona a 0° C. Se deja estacionar durante una hora a la mezcla de reacción y luego se la neutraliza exactamente mediante la adición de ácido clorhídrico. La acetona es separada por destilación al vacío y la (dl)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina cristalina es recuperada desde el residuo del alambique. Luego de ser recristalizado desde alcohol, este producto, que tiene la siguiente fórmula,



forma (dl)- $\psi$

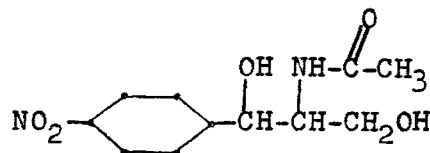


193222

funde a una temperatura de entre 157° C. y 158° C.

En caso deseado, puede efectuarse esta misma transformación utilizando amoníaco alcohólico. Una vez que ha sido completada la reacción, el alcohol es separado por destilación, el residuo es lavado con agua y el producto insoluble es purificado por re-  
5 cristalización desde etanol; p.f. 157 a 158° C.

6 gramos de (dl)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-hidroxi-  
metil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados a 50 cm<sup>3</sup> de solución diluída  
de ácido clorhídrico (que contiene 2,2 cm<sup>3</sup> de ácido concentrado),  
10 y la mezcla de reacción es agitada a la temperatura ambiente  
durante 15 minutos. La mezcla de reacción es evaporada al vacío  
hasta quedar seca para formar el clorhidrato de (dl)- $\psi$ -1-nitro-  
fenil-1-acetoximetil-2-aminopropano-1-ol; p.f. 164° C. a 165° C.,  
luego de una recristalización desde metanol. El clorhidrato  
15 del (dl)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-1-acetoxi-2-aminopropano-1-ol es  
disuelto en agua y la solución es alcalinizada en frío con  
hidróxido de amonio. El (dl)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-2-acetamido-  
propano-1,3-diol que se separa de la solución es recogido y purif-  
icado por recristalización desde acetato etílico; p.f. 166,5° C.  
20 a 167,5° C. Puede obtenerse cantidades adicionales del prod-  
ucto mediante la extracción de los líquidos madre con dicloruro  
de etileno. Este producto tiene la siguiente fórmula,



forma (dl)- $\psi$

Este producto también puede ser obtenido agregando la  
(dl)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina al  
25 agua, hirviendo la mezcla durante aproximadamente una hora,  
enfriando la solución y recogiendo el producto. También se lo

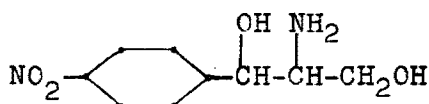


1950

193222

puede obtener empleando (dl)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-acetoxi-  
metil- $\Delta^2$ -oxazolina en el método de hidrólisis ácida arriba  
descripto. El producto proveniente de todas esta fuentes funde  
a una temperatura de entre 166,5° C. y 167,5° C.

5 4,4 gramos de (dl)- $\psi$ -2-metil-4-hidroximetil-5-p-nitro-  
fenil- $\Delta^2$ -oxazolina son calentados en un baño de vapor de agua  
durante 30 minutos con 25 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 5 N. La  
mezcla de reacción es enfriada, alcalinizada con una solución  
al 20% de hidróxido de sodio, y la base libre de (dl)- $\psi$ -1-p-  
10 nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol que se precipita es recogida.  
Luego de ser recristalizado desde etanol, este producto, que  
tiene la siguiente fórmula,

forma (dl)- $\psi$ 

funde a una temperatura de 140,5° C.

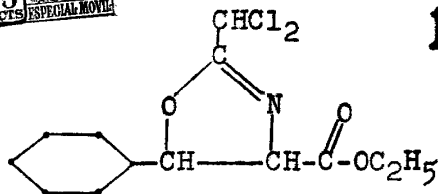
15 Este mismo producto puede ser obtenido reemplazando la  
arriba utilizada 2-metil-4-hidroximetil-5-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina  
con ya sea (dl)- $\psi$ -2-metil-4-acetoximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -  
oxazolina o (dl)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-2-acetamidopropano-1,3-diol.  
Ejemplo 2.

20 20,9 gramos de serinato etil (l)- $\psi$ -fenílico y 18,2 gramos  
de clorhidrato de dicloroacetimino etil éter son conjuntamente  
agitados en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro durante 30 minutos a  
25° C. La mezcla de reacción es filtrada para separar el cloruro  
de amonio insoluble, y el cloroformo es destilado al vacío del  
filtrado. El aceite residual que se obtiene es (l)- $\psi$ -2-di-  
25 clorometil-5-fenil-4-carbetoxi- $\Delta^2$ -oxazolina que tiene la siguiente  
fórmula,

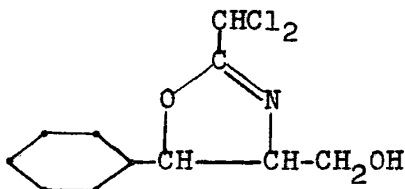


1950

193222

forma (1)- $\psi$ 

15 gramos de (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-fenil-4-carbetoxi- $\Delta^2$ -oxazolina disueltos en 400 cm<sup>3</sup> de éter anhidro son agregados a una solución de 1 gramo de hidruro de aluminio y litio en un litro de éter anhidro durante un período de aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción es agitada durante aproximadamente una hora y luego la cantidad excedente de hidruro de aluminio y litio es descompuesta mediante la adición cuidadosa de 225 cm<sup>3</sup> de agua fría. La mezcla de reacción es evaporada al vacío hasta quedar seca, y el residuo es exhaustivamente extraído con etanol absoluto. Los extractos alcohólicos son secados y el alcohol es separado por destilación para formar la deseada (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina. Este producto, que tiene la siguiente fórmula,

forma (1)- $\psi$ 

15 puede ser purificado, en caso deseado, mediante una recristalización desde acetato de etilo.

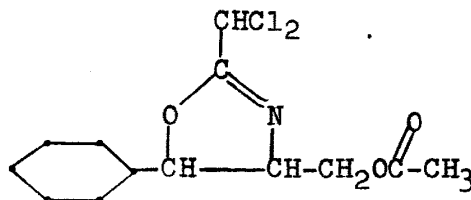
A continuación se indica un método alternativo para preparar (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina.

20 8,3 gramos de (1)- $\psi$ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol son agitados con 9,1 gramos de clorhidrato de dicloroacetimino etil éter en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El cloroformo es destilado al vacío y la (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina cristalina es recogida y purificada por recristalización desde acetato de etilo.



193222

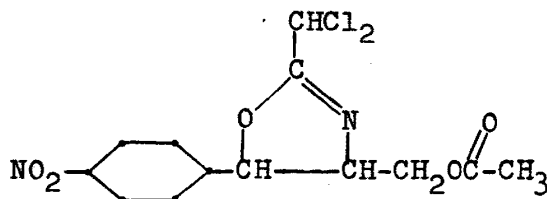
10 gramos de (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados a 75 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra y 15 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Se deja estacionar durante una noche a la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y luego se la trata con agua fría. El aceite que se separa de la solución es recogido en acetato de etilo, la solución en acetato etílico es secada y el acetato de etilo es separado por destilación. El producto residual, que es (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-fenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina correspondiente con la fórmula,



forma (1)- $\psi$

10 es purificado por recristalización desde una mezcla de metanol y agua.

10 gramos de (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-fenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados en pequeñas porciones con agitación a 50 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico al 100%, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 10° C. Una vez que se ha completado la adición, la mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos y luego vertida sobre hielo. La (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina bruta insoluble es recogida y purificada por recristalización desde etanol. Este producto tiene la siguiente fórmula,

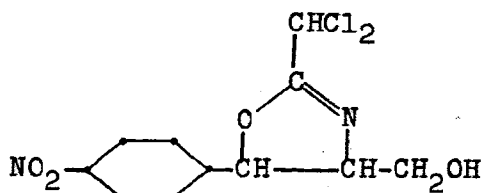


forma (1)- $\psi$



193222

12,5 gramos de (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son disueltos en una mezcla que consiste en 185 cm<sup>3</sup> de solución 0,2 N de hidróxido de sodio y 185 cm<sup>3</sup> de alcohol a 0° C. Se deja estacionar durante una hora a la mezcla de reacción y luego se la neutraliza exactamente mediante la adición de ácido clorhídrico. El etanol es separado por destilación al vacío y la (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina cristalina es recuperada de la solución acuosa. Este producto, que tiene la siguiente fórmula,



forma (1)- $\psi$

puede ser purificado por recristalización desde alcohol.

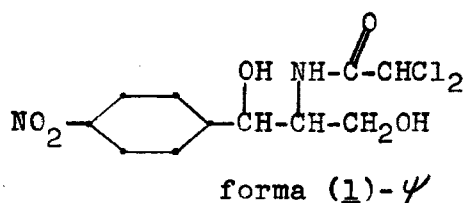
En caso deseado, puede reemplazarse a la mezcla de alcohol e hidróxido de sodio, empleada en el ejemplo precedente, con amoníaco alcohólico. Una vez que se ha completado la reacción, el alcohol es separado por destilación, el residuo es lavado con agua y el producto insoluble es purificado por recristalización desde alcohol.

8 gramos de (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados a 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2 N que contiene una cantidad suficiente de alcohol para asegurar la disolución. Se deja estacionar durante una noche a una temperatura de entre 0° C. y 10° C. a la mezcla de reacción. El alcohol es separado de la mezcla de reacción por evaporación bajo presión reducida, el residuo acuoso es filtrado para separar cualquier cantidad restante del material inicial, y la solución



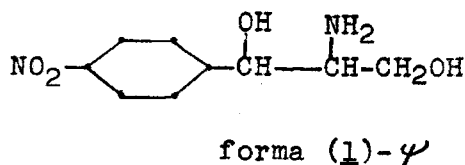
193222

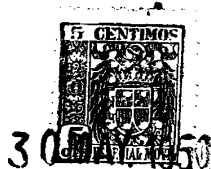
acuosa, que contiene el clorhidrato de (1)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-1-dicloroacetoxi-2-aminopropano-1-ol, es neutralizada con hidróxido de amonio en frío. El (1)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-propano-1,3-diol que se separa de la solución es recogido y  
5 purificado por recristalización desde acetato etílico; p.f. 150° C. a 151° C. Este compuesto, que es comúnmente conocido como cloramfenicol, tiene la siguiente fórmula,



Este mismo producto puede ser obtenido agregando (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina al agua, calentando la mezcla durante aproximadamente una hora, enfriando  
10 a la solución y recogiendo el producto. En este caso no es necesario agregar álcali para efectuar una redistribución del producto hidrolítico.

5 gramos de (1)- $\psi$ -2-diclorometil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina en 25 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 5 N son calentados en un baño de vapor de agua durante aproximadamente 30 minutos, y luego la mezcla de reacción es enfriada y alcalinizada con hidróxido de sodio acuoso al 20%. El (1)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol insoluble que se separa es  
20 recogido y purificado por recristalización desde alcohol; p.f. 162° C. La fórmula de este producto es la siguiente,

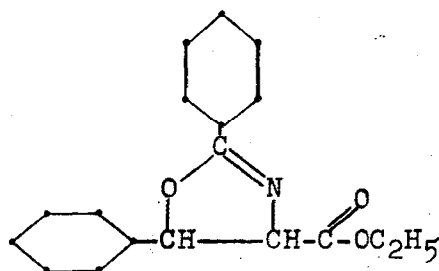




193222

Ejemplo 3.

12,3 gramos de clorhidrato de serinato etil (dl)- $\psi$ -fenílico y 9,3 gramos de clorhidrato de bencimino etil éter son agitados en 50 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto que contienen 3,37 cm<sup>3</sup> de hidróxido de amonio. Casi de inmediato comienza a separarse un precipitado blanco. Luego de 15 minutos la mezcla de reacción es diluída con cuatro volúmenes de agua y el aceite precipitado es extraído con dos porciones de éter. El extracto es secado sobre sulfato de magnesio, decantado y evaporado. El aceite residual se cristaliza con el estacionamiento y es purificado por recristalización desde metanol; p.f. 83°-84° C. El producto que se obtiene es (dl)- $\psi$ -2,5-difenil-4-carbetoxi- $\Delta^2$ -oxazolina correspondiente con la formula,



forma (dl)- $\psi$

2,95 gramos de (dl)- $\psi$ -2,5-difenil-4-carbetoxi- $\Delta^2$ -oxazolina en 100 cm<sup>3</sup> de éter anhidro son agregados a una solución de 0,2 gramos de hidruro de aluminio y litio en 250 cm<sup>3</sup> de éter anhidro durante un período de aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción es agitada durante una hora y descompuesta mediante la adición cuidadosa de 50 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla de reacción es evaporada hasta quedar seca y el residuo es extraído concienzudamente con etanol absoluto frío. La evaporación del extracto alcohólico brinda un sólido blanco que, luego de ser recristalizado desde acetato etílico, funde a 156° C. El producto que se obtiene es (dl)- $\psi$ -2,5-difenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina.

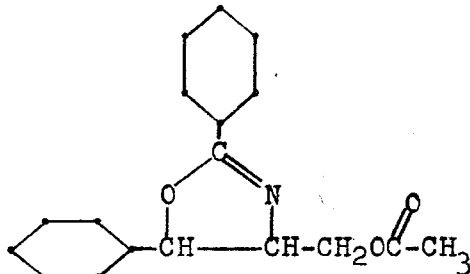
30



193222

Este mismo producto puede ser preparado tratando (dl)- $\psi$ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol con clorhidrato de bencimino etil éter en agua. El producto que se obtiene en esta forma funde a una temperatura de 156-157° C., y no muestra señales de disminuir la temperatura de punto de fusión de la mezcla de este material con el material preparado mediante la reducción del compuesto de carboxi éter oxazolina.

Una mezcla que consiste en 5 gramos de (dl)- $\psi$ -2,5-difenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina, 35 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra y 8 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético es estacionada durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es tratada con agua fría y el aceite que se separa es agitado hasta cristalizarse. El producto cristalino que se obtiene es (dl)- $\psi$ -2,5-difenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina correspondiente con la fórmula,

forma (dl)- $\psi$ 

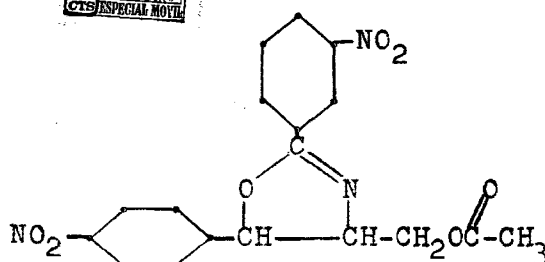
El producto bruto puede ser purificado en caso deseado mediante su recrystalización desde una mezcla de metanol y agua.

7,5 gramos de (dl)- $\psi$ -2,5-difenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados en pequeñas porciones y con agitación a 35 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico al 100%, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 10° C. Luego de haberse completado la adición, la mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos y luego vertida sobre hielo. La (dl)- $\psi$ -2-m-nitrofenil-4-acetoximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina bruta insoluble es recogida y purificada por recrystalización desde etanol. Este producto tiene la siguiente fórmula,



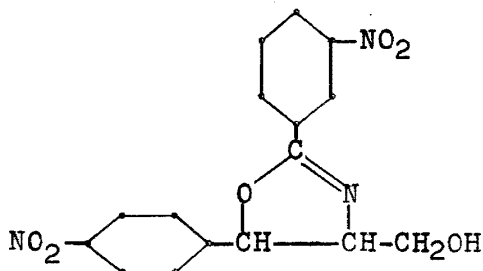
AY. 1950

193222



forma (dl)- $\psi$

13 gramos de (dl)- $\psi$ -2-m-nitrofenil-4-acetoximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina son disueltos en acetona. La solución resultante es agregada a 185 cm<sup>3</sup> de solución 0,2 N de hidróxido de sodio y se agrega acetona hasta haber obtenido una solución límpida. La mezcla de reacción es mantenida a una temperatura de aproximadamente 20° C. durante una hora y luego es exactamente neutralizada con ácido clorhídrico. La acetona es separada por destilación al vacío y la (dl)- $\psi$ -2-m-nitrofenil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina cristalina es recogida. En caso deseado, el producto puede ser purificado mediante una recrystalización desde alcohol. Su fórmula es la siguiente,



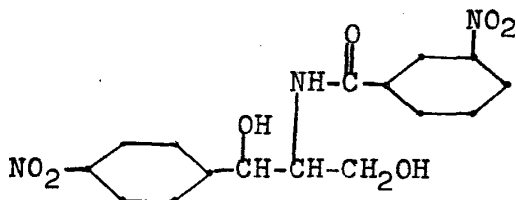
forma (dl)- $\psi$

5 gramos de (dl)- $\psi$ -2-m-nitrofenil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados a 100 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 3 N y una cantidad suficiente de alcohol para lograr la disolución. Se deja estacionar la mezcla de reacción durante una noche a la temperatura ambiente. El alcohol es separado por destilación al vacío, el residuo acuoso es filtrado, y el filtrado es alcalinizado con amoníaco. El (dl)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-2-m-nitrobenzamidopropano-1,3-diol que se separa es recogido



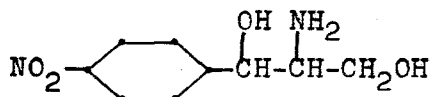
193222

y purificado por recristalización desde alcohol. Este producto tiene la siguiente fórmula,



forma (dl)- $\psi$

5 gramos de (dl)- $\psi$ -2-m-nitrofenil-4-acetoximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina son calentados bajo reflujo durante treinta horas con 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 6 N. La mezcla de reacción es enfriada, el ácido nitrobenzoico es separado por filtración y el filtrado es alcalinizado con solución de hidroxido de amonio. El (dl)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol que se separa es recogido y purificado por recristalización desde alcohol; p.f. 140° C. Este producto tiene la siguiente fórmula,

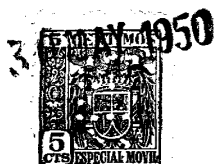


forma (dl)- $\psi$

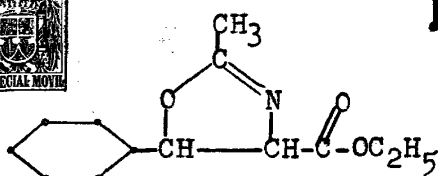
-29-

Ejemplo 4.

20,9 gramos de etil (l)- $\psi$  fenil serinato y 11,3 gramos de clorhidrato de acetimino etil éter son conjuntamente agitados en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es filtrada para separar el cloruro de amonio insoluble, y el cloroformo es separado del filtrado mediante una destilación al vacío. El aceite residual que se obtiene es (l)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-carbetoxi- $\Delta^2$ -oxazolina que tiene la siguiente fórmula,



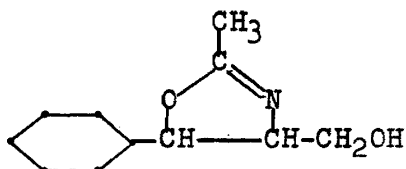
193222



forma (1)- $\psi$

10 gramos de (1)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-carbetoxi- $\Delta^2$ -oxazolina en 400 cm<sup>3</sup> de éter anhidro son agregados a una solución de 1,1 gramos de hidruro de aluminio y litio en un litro de éter anhidro durante un período de aproximadamente tres horas.

5 La mezcla de reacción es agitada durante aproximadamente una hora y luego la cantidad excedente de hidruro de aluminio y litio es descompuesta mediante la adición cuidadosa de 200 cm<sup>3</sup> de agua fría. La mezcla de reacción es evaporada al vacío hasta quedar seca, y el residuo es exhaustivamente extraído con etanol absoluto frío. La evaporación del alcohol brinda la deseada (1)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina. Este compuesto puede ser adicionalmente purificado mediante una recristalización desde acetato de etilo. Tiene la siguiente fórmula,

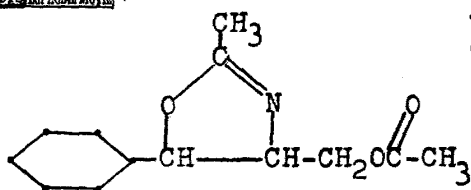


forma (1)- $\psi$

15 15 gramos de (1)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados a una mezcla compuesta por 100 cm<sup>3</sup> por piridina anhidra y 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Se deja estacionar durante una noche a la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y luego se la trata con agua. El aceite que se separa es extraído con acetato de etilo, los extractos en acetato etílico son secados y el acetato de etilo es separado por destilación al vacío. El producto residual es purificado por recristalización desde una mezcla de metanol y agua. El producto que se obtiene es (1)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina que tiene la siguiente fórmula,

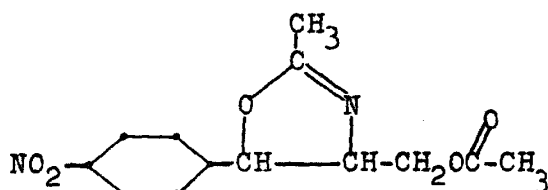


193222



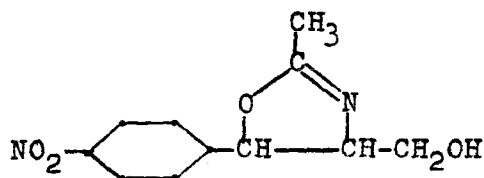
forma (1)- $\psi$

10 gramos de (1)- $\psi$ -2-metil-5-fenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son agregados en pequeñas porciones y con agitación a 40 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico al 100%, manteniendo a la temperatura por debajo de aproximadamente 10° C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción es agitada durante 30 minutos y luego vertida sobre hielo. La (1)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina insoluble es recogida y purificada por recristalización desde etanol. Tiene la siguiente fórmula,



forma (1)- $\psi$

10 gramos de (1)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-2-acetoximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son disueltos en una solución compuesta por 185 cm<sup>3</sup> de hidróxido de sodio 2 N y un volumen igual de acetona. Se deja estacionar durante una hora a la mezcla de reacción a una temperatura de 0° C. y luego se la neutraliza exactamente mediante la adición de ácido clorhídrico. La acetona es separada por destilación al vacío y la (1)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina cristalina es recogida. La recristalización desde acetato etílico brinda el producto deseado en forma pura; p.f. 147° C.;  $[\alpha]_{25}^D = -58^\circ$ . Este producto tiene la siguiente fórmula,



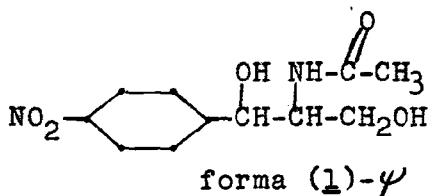
forma (1)- $\psi$



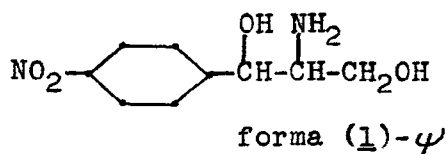
1950

193222

5 gramos de (1)- $\psi$ -2-metil-5-p-nitrofenil-4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina son agitados con 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico al 2%, durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción es evaporada al vacío hasta quedar seca, y el residuo es recogido en una pequeña cantidad de agua, y luego la solución resultante es alcalinizada con hidróxido de amonio. El (1)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-2-acetamidopropano-1,3-diol que se separa es recogido y purificado por recristalización desde acetato de etilo; p.f. 125-126° C. Este producto tiene la siguiente fórmula,



10 Una mezcla que consiste en 2 gramos de (1)- $\psi$ -2-metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina y 15 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 5 N es calentada en un baño de vapor de agua durante 30 minutos. La mezcla de reacción es enfriada, alcalinizada con una solución fuerte de hidróxido de sodio, y el sólido que se separa es recogido. El producto que se obtiene es (1)- $\psi$ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol correspondiente con la fórmula,



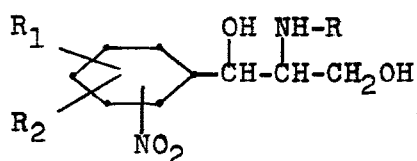
En caso deseado, este producto puede ser purificado por recristalización desde alcohol; temperatura de punto de fusión 162° C.



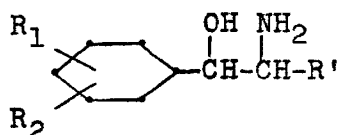
## REIVINDICACIONES 193222

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza del presente invento y la forma en que el mismo puede ser llevado a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

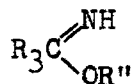
- 5 1. Un procedimiento para producir derivados de amino dioles correspondientes con la fórmula,



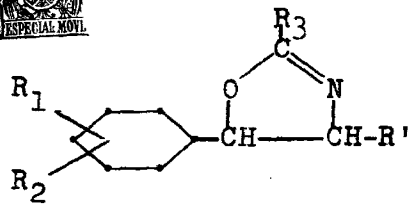
donde  $R_1$  y  $R_2$  son iguales or distintos y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquilo inferiores o radicales alcóxilo inferiores, y R representa hidrógeno o un radical acilo; que comprende hacer reaccionar un amino hidroxil compuesto correspondiente con la fórmula,



donde R' representa un grupo hidroximetilo o un grupo carboxilo esterificado; con un imino éter compuesto correspondiente con la fórmula,

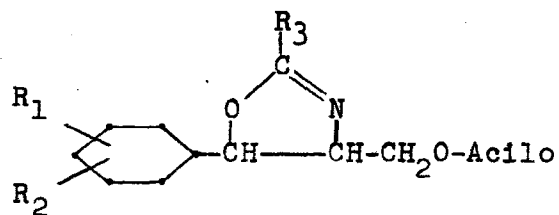


- 15 donde  $R_3$  y  $R''$  son iguales o distintos y representan un radical alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, fenilo, fenilo sustituido, fenalquilo u otro radical similar; o una sal del mismo para obtener un  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto correspondiente con la fórmula,

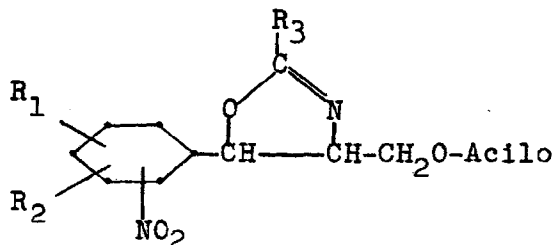


193222

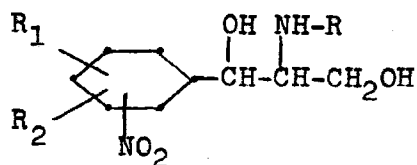
y, en el caso en que R' representa un grupo carboxilo esterificado, reducir dicho grupo a un grupo hidroximetilo; acilar el grupo hidroxilo del 4-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolona compuesto para obtener una 4-aciloximetil- $\Delta^2$ -oxazolona correspondiente con la fórmula,



5 nitratar el anillo fenilo del 4-aciloximetil- $\Delta^2$ -oxazolona compuesto para obtener un 4-aciloximetil-5-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolona compuesto correspondiente con la fórmula,



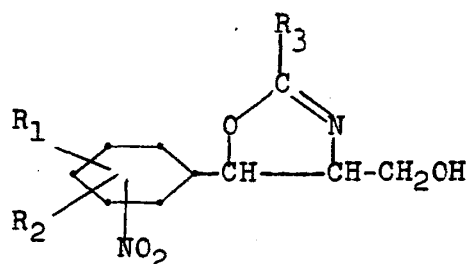
e hidrolizar el 4-aciloxi-5-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolona compuesto, ya sea directamente o en etapas sucesivas, para obtener un  
10 derivado de un amino diol correspondiente con la fórmula,



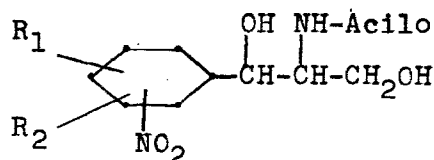


19 32 22

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar al 4-aciloximetil-5-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina compuesto con un agent hidrolítico alcalino a una temperatura inferior a aproximadamente 35° C. para obtener el correspondiente 4-hidroximetil-5-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina compuesto correspondiente con la fórmula,



10 y el 4-hidroximetil-5-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina compuesto que se obtiene en esta forma es convertido en el correspondiente 1-nitrofenil-2-acilamidopropano-1,3-diol compuesto correspondiente con la fórmula,



ya sea mediante el tratamiento con un ácido mineral diluido seguido por la neutralización del producto de reacción, o mediante un calentamiento con agua; donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

15 3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la reducción del grupo carboxilo esterificado  $R'$  es efectuada utilizando hidruro de aluminio y litio en un disolvente orgánico substancialmente anhidro y no hidroxílico.

20 4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el que la acilación del 4-hidroximetil  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto es efectuada bajo condiciones anhidras con un halogenuro de acilo o un anhídrido de acilo en la presencia de un catalizador básico.



19 3222

5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el que se efectúa la nitratación del anillo fenilo del 4-aciloximetil  $\Delta^2$ -oxazolina compuesto utilizando ácido nítrico al 100% a una temperatura inferior a aproximadamente 25° C.

6. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el que  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno y se emplea, como el material inicial, la forma estructural pseudo del amino hidroxí compuesto.

10 7. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el que se emplea, como material inicial, al (1)-pseudo amino hidroxí compuesto.

8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, donde  $R_3$  es un radical alquílico inferior dihalogenado.



19 32 22

9º. Un procedimiento para obtener derivados amino-diólicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas por una sola cara.

Madrid a - 1 SEP. 1950

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

*Alto*

m/L/L.