

28



195592

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA OXAZOLINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S. A., domiciliada en Basilea (Suiza).

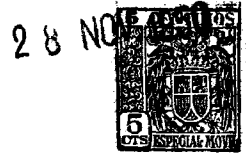
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la oxazolina, particularmente de la DL-treo-2-metil-4-hidroximetil-5-fenil-oxazolina.

5 La síntesis de nuevos derivados de oxazolina, tal como es efectuada según la presente invención, puede ser representada por el esquema siguiente:

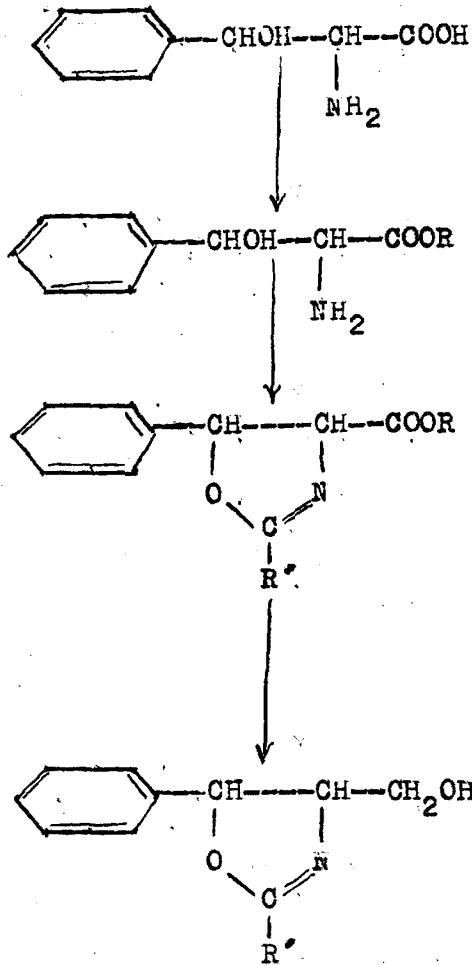
195592



5

10

15



R y R' = radicales alcoilo

La DL-treo- β -fenilserina es esterificada, por ejemplo con ayuda de alcohol etílico, y el éster obtenido es transformado por la acción de un iminoeter, tal como el acetimino-etileter, en la DL-treo-2-alcóil-4-carbalcoiloxi-5-fenil-oxazolína. Reduciendo este éster de oxazolína, por ejemplo por medio, aproximadamente, de 0,5 molécula de hidruro de litio-aluminio, se obtiene la forma treo de la 2-alcóil-4-hidroxi-metil-5-fenil-oxazolína, y particularmente la DL-treo-2-metil-4-hidroxi-metil-5-fenil-oxazolína, con un rendimiento alrededor del 65 al 70% de la teoría.

La DL-treo-2-metil-4-hidroxi-metil-5-fenil-oxazolína forma cristales incoloros y funde a 115 - 118° C. Este compuesto es útil como producto intermedio para la síntesis de sustancias farmacéuticas activas, tal como el cloroanfenicol.

28 NO



1 5592

Ejemplo.

Se introduce una fuerte corriente de cloruro de hidrógeno en una suspensión de 100 partes en peso de DL-treo- β -fenilserina (Annalen der Chemie, volumen 284 (1895), página 41) en 1000 partes en volúmen
5 de alcohol etílico, hasta que este último se ponga a hervir. Se hace entonces enfriar la mezcla reaccional en hielo y se continúa introduciendo cloruro de hidrógeno hasta la saturación. Se deja reposar durante 12 horas en enfriamiento, después se elimina completamente el ácido clorhídrico alcohólico bajo presión reducida en un baño de va-
10 por. El residuo consiste en el hidrocioruro del DL-treo- β -fenilserina-etilester bajo forma de torta, cristalizada. Se le reocrystaliza en una mezcla de alcohol-éter y funde entonces a 140 - 143° C.

Se hacen disolver 200 partes en peso del hidrocioruro de DL-treo- β -fenilserina-etilester en 265 partes en volumen de agua y se hace en-
15 friar a 0° C.

Durante este tiempo, se prepara una suspensión de 135 partes en peso de hidrocioruro de acetimino-etilester en 800 partes en volumen de éter, se añade una solución acuosa, saturada en frío y enfriada a 0° C., de 160 partes en peso de carbonato de potasio, después se agi-
20 ta todo enérgicamente durante 5 minutos aproximadamente. Se separa la solución eterificada conteniendo el acetimino-etilester libre y se la vierte en la solución acuosa del hidrocioruro del DL-treo- β -fenilserina-etilester. Esta mezcla es enérgicamente agitada durante 20 horas a la temperatura ambiente. Se separa entonces la capa eterificada, se
25 la lava con una solución diluida de bicarbonato de sodio, después con agua, y se la seca sobre sulfato de sodio. Después de haber hecho evaporar el éter, se obtienen 156 partes en peso de un aceite. Este último es destilado en el vacío y la DL-treo-2-metil-4-carboxi-5-fenil-oxazolina pasa, a 124-132° C. bajo presión de 0,4 mm. Hg, bajo
30 forma de un líquido límpido. Rendimiento: 137 partes en peso.



28 NO

105592

30 partes en peso de DL-treo-2-metil-4-carboetoxi-5-fenil-oxazolina son colocadas en un frasco de 3 aberturas, provisto de un refrigerante, de un embudo de llave de gran seccion y de un agitador, disueltas en 300 partes en volumen de éter absoluto y enfriadas a 0° C. Se añaden en una hora 2,9 partes en peso de hidruro de litio-aluminio en pequeñas porciones. Cuando la agregación es completa, se aleja el baño de hielo y se agita durante una hora todavía a la temperatura ambiente. Se hace enfriar de nuevo a 0° C. y se descompone la mezcla reaccional con 20 partes en volumen de agua. Después de otros 30 minutos, se dejan reposar las sales inorgánicas y se decanta el éter. El residuo es extraído tres veces con 200 partes en volumen de acetato de etilo de cada vez.

La solución eterificada y las soluciones en el acetato de etilo son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. Se disuelven los residuos en un poco de alcohol absoluto y se añade a la solución obtenida una mezcla de éter y de éter de petróleo de bajo punto de ebullición, lo que provoca la separación de la DL-treo-2-metil-4-hidroximetil-5-fenil-oxazolina bajo una forma bien cristalizada. Rendimiento: 16 partes en peso.

Después de haber sido recristalizada en una mezcla de acetato de etilo y de éter de petróleo, el alcohol oxazolínico funde a 115-118° C.

El invento, dentro de su esencialidad, puede ser objeto de variantes de detalle, yá que el ejemplo descrito antes solo tiene caracter ilustrativo, mas nó limitativo, pudiéndose por lo tanto variar las dosificaciones y temperaturas dentro del espíritu que informa a las reivindicaciones que a continuación se relacionan.

28 N



195592

N O T A

Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a los beneficios de prioridad de la patente suiza Nº 51.845 depositada en 22 de Diciembre de 1949, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

5
1. - Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la oxazolina, caracterizado por el hecho de que, se esterifica la DL-treo- β - fenilserina, que el éster obtenido es condensado con un iminoéter y que el compuesto resultante de la condensación es reducido para formar la DL-treo-2-alcooil-4-hidroximetil-5-fenil-oxazolina.

10
2. - Procedimiento, según se reivindica en la 1, caracterizado por el hecho de que, la DL-treo- β -fenilserina es esterificada con alcohol etílico, que se hace reaccionar el éster obtenido con el acetimino-etiléter y que la DL-treo-2-metil-4-carboxi-5-fenil-oxazolina formada es reducida con hidruro de litio-aluminio para producir la DL-treo-2-metil-4-hidroximetil-5-fenil-oxazolina.

3. - Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la oxazolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a veintinueve de Noviembre de mil novecientos cincuenta.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S. A.

p.a.

JOSE M. ISENN MARALLER