

196955

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

196955

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

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente procedimiento se refiere a la preparación de nuevos derivados de la oxazolina, particularmente de la D-(+)-treo-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina, un producto intermedio para la obtención de cloroamfenicol.

5.

Se ha llegado a conocer varios procedimientos para la preparación de dicloroacetamino-propan-dioles, particularmente el hidrólisis selectivo de los grupos O-acilo de aminodioles poliacilados, o la dicloroacetilación en el nitrógeno de aminodioles, a cuyo efecto la dicloroacetilación se lleva a cabo, o con acetato de dicloroetilo, anhídrido dicloroacético, o cloruro de dicloroacetilo.

10.

Ahora bien, se ha encontrado que la D-(+)-treo-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina, puede prepararse de una manera sencilla, haciendo reaccionar D-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1.3-propan-diol con éster dicloroaceti

15.

196955

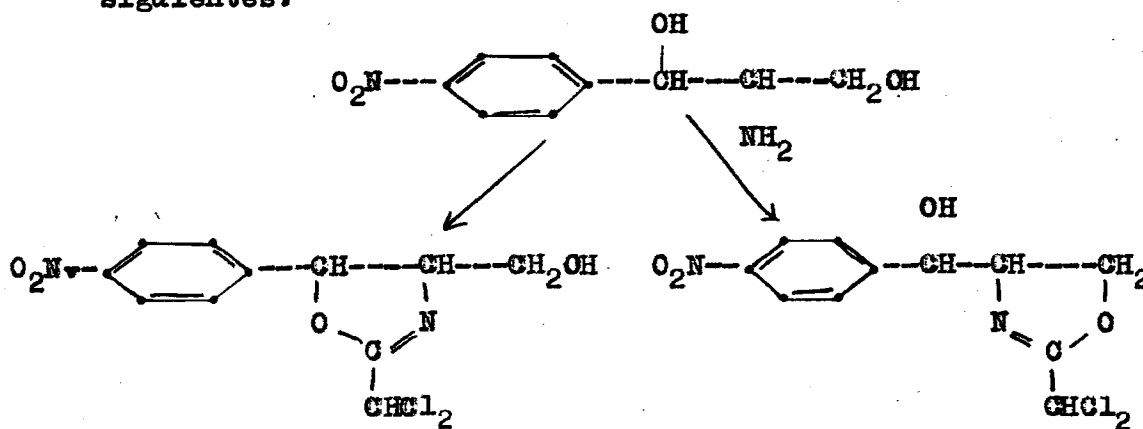


mídico, para obtener el correspondiente derivado de la oxazolina.

Al llevar a cabo la nueva reacción, se obtiene principalmente D-treo-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina, juntamente con un poco de D-treo-p-nitrofenil-4-(2-diclorometil-oxazolinil)-carbinol. Los dos productos pueden separarse por cristalización fraccionada.

La reacción puede ilustrarse mediante las fórmulas siguientes:

10.

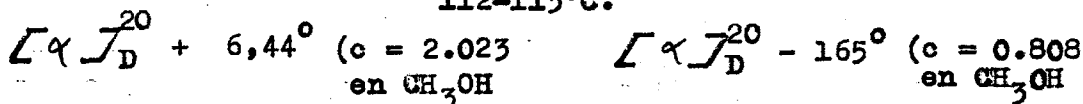


15.

Punto de fusión 135-136° C. Punto de fusión 135-136° C.

Punto de fusión de la mezcla
112-113° C.

20.



El d-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1.3-propan-diol usado como material de partida, puede obtenerse, haciendo reaccionar éster elítico de DL-treo-beta-fenil-serina (preparado por esterificación de la DL-treo-p-fenil-serina, tal como es obtenida de acuerdo con "Liebigs Annalen der Chemie", Vol.284, año 1895, página 41) con éter acetimidoetilico, reduciendo el compuesto de oxazolina que se ha formado, mediante hidruro de litio-aluminio, acetilando la DL-treo-2-metil-4-hidroximetil-5-fenil-oxazolina obtenida, nitrando el deri

30.



196955

vado de acetilo desacetilando y tratando el compuesto formado con ácido d-tartárico, seguido por cristalización fraccionada y hidrólisis del tartrato de D-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1-acetoxi-3-hidroxi-propano obtenido.

5.

EJEMPLO 1.

- 5 partes en peso de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1.3-propan-diol son disueltas en caliente, en 200 partes en volumen de alcohol absoluto, adicionando después de enfriada a temperatura interior la solución a 4.6 partes en peso de hidrocioruro de éter dicloro-acetimido-etílico, por cuya operación resulta una solución clara. Se deja reposar dicha solución durante 20 horas a temperatura ambiente, expulsando seguidamente el alcohol bajo presión reducida a 30-40° C. El residuo es alcalinizado con amoníaco diluido, y extraído tres veces con cada vez 100 partes en volumen de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo es lavado con agua y secada sobre sulfato sódico. Después de la concentración de la solución de acetato de etilo bajo presión reducida a aproximadamente 80 partes en volumen, empieza a cristalizarse D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1.3-propan-diol no entrado en reacción. La mezcla reaccional es enfriada a 0°C., pudiendo obtenerse 1.1 partes en peso del mismo por filtración. Por concentración completa de la lejía madre, se obtiene un jarabe viscoso, el cual es disuelto en un poco de acetato de etilo. Después de enfriar la solución y adicionar éter de petróleo, se van precipitando 2.8 partes en peso de D-(+)-treo-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina en forma de cristales parecidos a fieltro, que después de su recristalización en éter de alcohol-petróleo, funden a 112-113°C. La concentración de la lejía madre da un rendimiento de 1.2

196955



partes en peso de D-(+)-treo-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina en forma de agujas finas, que después de su recristalización en éter de alcohol petróleo, funden a 135-136°C.

EJEMPLO II

5. 100 partes en peso de D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1.3-propan-diol, son disueltas en 2000 partes en volumen de alcohol absoluto caliente. Después del enfriamiento de esta solución a 20°C., se adicionan 100 partes en peso de hidrocioruro de éter dicloroacetimido-etílico, sacudiendo la
10. mezcla reaccional durante 15 horas. El cloruro amónico precipitado seguidamente es separado por filtración mediante aspiración, evaporando el alcohol completamente en un baño de vapor bajo un vacío de bomba de chorro de agua. El residuo es agitado en 1000 partes en volumen de acetato de etilo y 100
15. partes en volumen de amoníaco diluido, la solución de acetato de etilo es lavada bien con agua y, seguidamente, secada sobre sulfato sódico. El acetato de etilo es expulsado en el vacío, después de lo cual el residuo se va solidificando en forma cristalina. El mismo es disuelto en, lo menos posible
20. de alcohol., la solución es filtrada y enfriada, adicionando éter de petróleo, después de lo cual la cantidad principal, es decir, la D-(+)-treo-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina, se va separando por cristalización con un rendimiento de 61 partes en peso. Después de la recristalización de éter de alcohol-petróleo, la D-(+)-treo-2-dicloro-
25. metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina, funde a 135-136°C., presentando una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = + 6.44^\circ$ (c = 2.023 en CH₃OH). El nuevo compuesto acusa en los ensayos con animales, una actividad bactericida similar
30. a la de cloroanfenicol.



196955

5. La concentración de la lejía madra da un rendimiento de residuo cristalino con un punto de fusión de 112-113°C., el cual, aparentemente, consiste en una mezcla de D-(+)-treo-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina con D-(-)-treo-p-nitrofenil-4-(2-diclorometil-oxazolinil)-carbinol. Después de la cristalización fraccionada repetida de éster de alcohol-petróleo, es obtenido el D-(-)-treo-p-nitrofenil-4-(2-diclorometil-oxazolinil)-carbinol de similar actividad bactericida, presentando un punto de fusión de 135-136°C., y una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = -165^\circ$ (c = 0.808 en CH₃OH).

10. La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes de ejecución que la indicada a título de ejemplo en la descripción, empleando en cada caso las proporciones, tiempos y temperaturas más adecuados: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

15. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 54.768, depositada el día 24 de marzo de 1950, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

20. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la oxazolina, que consiste en hacer reaccionar D-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1.3-propan-diol con éster dicloroaceti

25.

196955



médico, para obtener la D-treo-2-diclorometil-4-hidroximetil-
-5-p-nitrofenil-oxazolina.

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados
de la oxazolina.

5.

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

Madrid, a 12 de marzo de 1951.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIA.

p.a. JUAN BERN

[Handwritten signature]