

P-8896.-

Case nº 37.735

197608

26 ABR 1951



BR. 1951

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar

197608

PATENTE DE INVENCION
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 Amé-
rica, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER COMPUESTOS HETE-
ROCICLICOS"

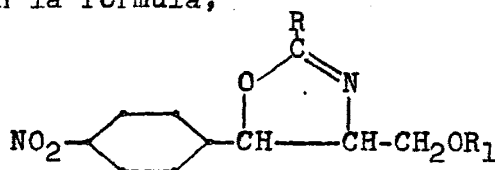
Spain

P8896

197 608



El presente invento se relaciona con un nuevo procedimiento para producir compuestos heterocíclicos. Más en particular, el presente invento se relaciona con un nuevo procedimiento para producir compuestos de Δ^2 -oxazolina correspondientes con la fórmula,



donde R representa un radical alcoilo inferior, alcoilo inferior halogenado, fenilo, fenalcoilo, fenilo alcoholado, alcoxi fenílico, fenilo nitrado o fenilo halogenado y R_1 representa hidrógeno o un radical acilo tal como un radical acilo alifático inferior, un radical acilo alifático inferior halogenado, un radical benzoilo, benzoilo substituído, acilo aralifático u otro radical similar.

Resultará evidente a los expertos en la materia que los productos del presente invento, como también los amino diol compuestos que se emplean como materiales iniciales para su producción, existen en forma isomérica estructural o diastereoisomérica, aparte de existir como la forma isomérica óptica. La expresión de forma o isómero "estructural", tal como se la emplea en la presente memoria descriptiva y en

197608



las reivindicaciones adjuntas, se refiere a la forma cis o trans, es decir, la relación en los planos de los grupos fenilo y $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ con respecto al plano del anillo de oxazolina. Para diferenciar entre estos dos diastereoisómeros se mencionará de aquí en adelante a los compuestos cis como la forma o serie "regular" (reg.) y los diastereoisómeros trans como la forma o serie "pseudo" (ψ). Dichos compuestos cis son aquellos productos en los cuales los grupos fenilo y $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ se hallan ambos al mismo lado del plano del anillo de oxazolina. Inversamente, los compuestos trans o pseudo son aquellos en los cuales ambos grupos se hallan a costados opuestos del plano del anillo de oxazolina.

Tanto la forma regular como la forma pseudo existen como racematos de los isómeros ópticamente activos dextro (d) y levo (l) rotatorios, además de existir en la forma de los isómeros ópticos dextro (d) y levo (l) rotatorios individuales o separados.

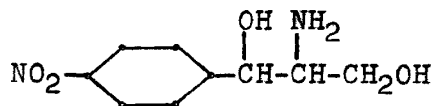
Debido a la dificultad de representar estas diferencias estructurales en fórmulas gráficas se empleará las fórmulas estructurales comunes en tanto la presente memoria descriptiva como en las reivindicaciones adjuntas, y se colocará una indicación por debajo o al costado de la fórmula para indicar la configuración óptica y estructural 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, la fórmula debe ser interpretada en su sentido genérico, es decir, como representando los isómeros (l)- ψ , (d)- ψ , (l)-reg. o (d)-reg.

197 608

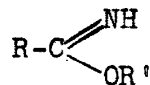


en forma separada además de los racematos ópticos (dl)- ψ o (dl)-reg. o la mezcla total no resuelta de los isómeros estructurales y ópticos. Dicha fórmula no representa meramente la mezcla no resuelta de los isómeros.

De acuerdo con el presente invento, Δ^2 -oxazolina compuestos que corresponden con la fórmula precedentemente indicada, donde R_1 representa hidrógeno, son producidos al hacer reaccionar un amino diol compuesto correspondiente con la fórmula,



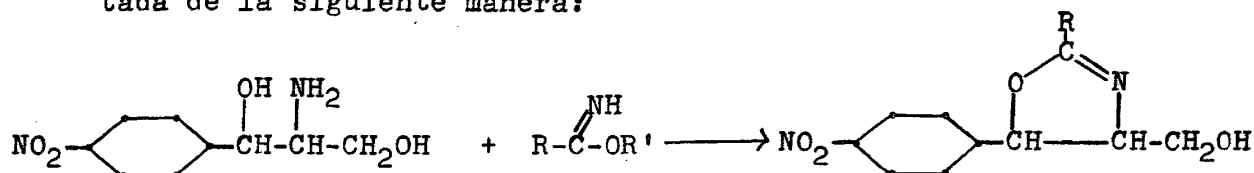
con un imino eter compuesto correspondiente con la formula,



o una sal del mismo; donde R' representa un radical alcoilo, fenilo o fenalcoilo y R tiene el mismo significado arriba indicado. La reacción es efectuada a una temperatura menor que aproximadamente 50°C ., y preferiblemente a alrededor de 20°C a 35°C . Puede emplearse una amplia variedad de disolventes tales como agua, alcoholes alifáticos inferiores, tanto acuosos como anhidros, cloroformo, éter y otros similares. Dado que en muchos casos las bases libres de los imino éteres son bastante inestables, se prefiere utilizar el imino éter compuesto en la forma de una sal de un ácido mineral. El amino diol compuesto puede ser empleado en ya sea la forma de la base libre o en la forma de sal, aunque, cuando se emplea una sal, debe agregarse a la mezcla de reacción un equivalente de una substancia básica tal como amoníaco acuoso, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio u otra substancia similar, para

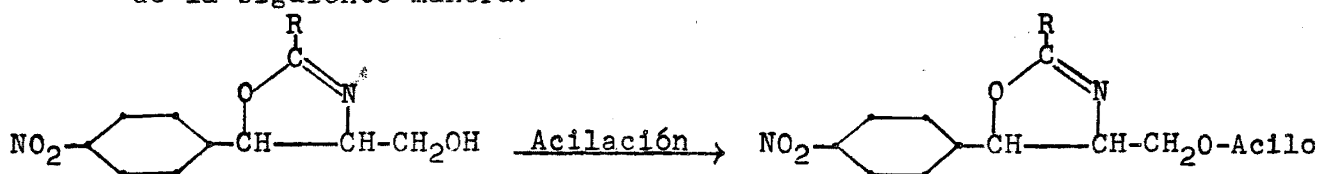


liberar in situ al amino diol compuesto libre. En el caso de los imino éter compuestos más inestables también se prefiere emplear un disolvente anhidro para la reacción. La transformación que se efectúa puede ser esquemáticamente representada de la siguiente manera:



donde R y R' tienen el significado arriba indicado.

Los Δ^2 -oxazolinas productos en los cuales R₁ es un radical acilo son producidos mediante la acilación de la correspondiente 4-hidroximetil Δ^2 -oxazolinas. Esta acilación puede ser efectuada tratando el 4-hidroximetil Δ^2 -oxazolinas compuesto con un exceso del halogenuro o anhídrido de acilo bajo condiciones anhidras. En la mayoría de los casos se prefiere emplear un catalizador básico tal como piridina, N,N-dimetil anilina, N-etil piperidina, trietilamina u otro similar. La acilación también puede ser efectuada en una mezcla de reacción acuosa utilizando el halogenuro o anhídrido de acilo conjuntamente con un catalizador básico tal como un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de un metal alcalino o los catalizadores orgánicos precedentemente enumerados. La reacción que se produce puede ser esquemáticamente ilustrada de la siguiente manera:



donde R tiene el mismo significado arriba indicado.

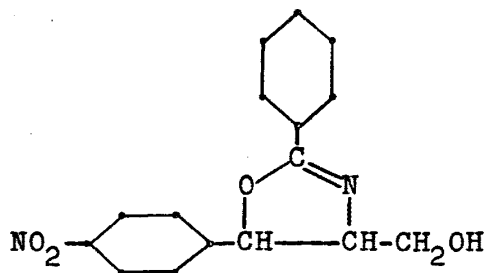


Los productos del presente invento son particularmente valiosos para preparar la substancia antibiótica muy valiosa conocida como cloramfenicol y otros compuestos orgánicos terapéuticamente valiosos estructuralmente relacionados con esta substancia. Algunos de los productos son terapéuticamente valiosos de por sí.

El presente invento queda ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

8,5 gramos de (d)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol y 7,5 gramos de clorhidrato de benzimino etil éter en 56 cm³ de agua son agitados a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción es estacionada durante una noche, diluída con 200 cm³ de agua y el producto cristalino es recogido. Este producto, que es (d)- ψ -2-fenil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina, puede ser recristalizado desde acetato etílico; tiene una temperatura de punto de fusión de 226-227° C. Este producto tiene la siguiente fórmula,



forma (d)- ψ

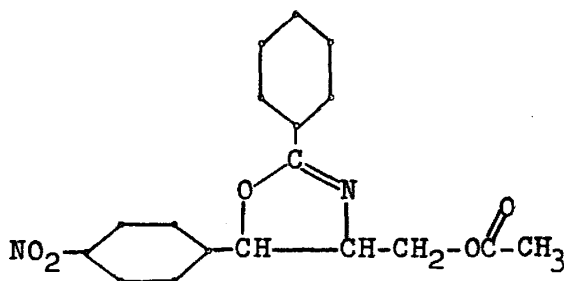
Ejemplo 2.

1 gramo de (d)- ψ -2-fenil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina disuelto en 10 cm³ de piridina anhidra y 2 cm³ de anhídrido acético es estacionado durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es tratada

197 608 25



con una pequeña cantidad de alcohol y evaporada al vacío hasta quedar seca. El aceite residual es agitado con agua hasta que se cristaliza, y el producto cristalino es purificado por recristalización desde metanol o etanol. El producto también puede ser purificado por recristalización desde éter; tiene una temperatura de punto de fusión de 80° C. El producto que se obtiene es (d)- ψ -2-fenil-4-acetoximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina, que tiene la siguiente fórmula,

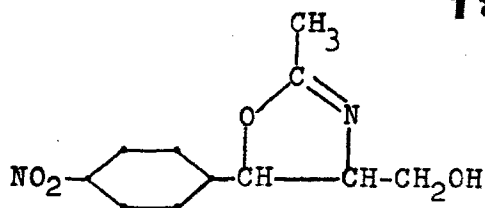
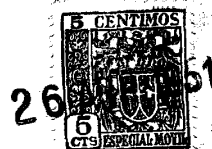
forma (d)- ψ

El correspondiente 4-benzoyloximetil compuesto es obtenido reemplazando el anhídrido acético precedentemente utilizado, con cloruro de benzoilo. El producto funde a 154° C.

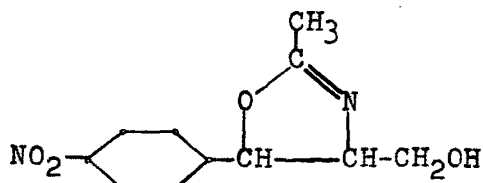
Ejemplo 3.

Una mezcla que consiste en 8,5 gramos de (l)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol, 5 gramos de clorhidrato de acetimino etil éter y 25 cm^3 de agua fría es agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se deja estacionar durante 30 minutos adicionales a la mezcla de reacción y se recoge el sólido cristalino. La recristalización desde acetato etílico brinda la deseada (l)- ψ -2-metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina en forma pura; p.f. 147° C.; $[\alpha]_{25}^D = -58^{\circ}$. Este producto tiene la siguiente fórmula,

197 608

forma (l)- ψ Ejemplo 4.

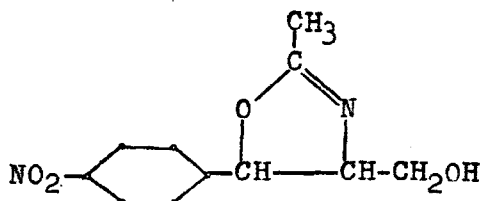
Una mezcla que consiste en 8,5 gramos de (d)- ψ -1-p-nitrofenil-4-aminopropano-1,3-diol, 5 gramos de clorhidrato de acetimino etil éter y 25 cm³ de agua fría es agitada durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se deja estacionar durante 30 minutos adicionales a la mezcla de reacción y se recoge el producto cristalino. Con la recristalización desde acetato etílico se obtiene la deseada (d)- ψ -2-metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina correspondiente con la fórmula,

forma (d)- ψ

en forma pura; p.f. 145° C.; $[\alpha]_{25}^D = +59^\circ$.

Ejemplo 5.

Una mezcla que consiste en 17 gramos de (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol, 14 gramos de clorhidrato de acetimino etil éter y 140 cm³ de etanol es intermitentemente agitada durante un lapso de una hora. La mezcla de reacción es refrigerada y el producto cristalino es recogido. Este producto, que es (dl)- ψ -2-metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina correspondiente con la fórmula,

forma (dl)- ψ

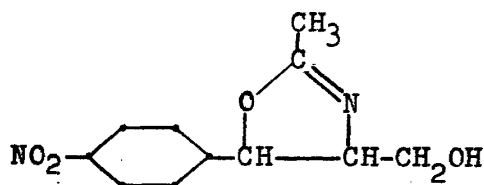
197 60826



puede ser purificado, en caso deseado, mediante una recristalización desde etanol; p.f. 157-158° C.

Ejemplo 6.

Una mezcla que consiste en 8,5 gramos de (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol, 7 gramos de clorhidrato de acetimino etil éter, y 75 cm³ de etanol es agitada a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción es enfriada y la (dl)-reg.-2-metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina cristalina es recogida. Este producto, que tiene la siguiente fórmula,



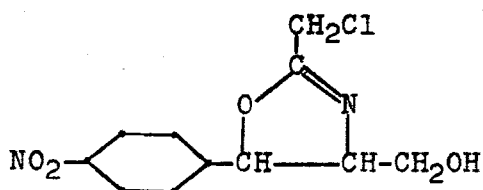
forma (dl)-reg.

puede ser purificado por recristalización desde etanol; p.f. 197° C. a 198° C.

Ejemplo 7.

Una mezcla que consiste en 10,6 gramos de (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol, 7,3 gramos de clorhidrato de cloroacetiminometil éter y 50 cm³ de cloroformo anhidro es agitada a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción es filtrada para extraer el cloruro de amonio insoluble y el cloroformo es separado del filtrado por destilación al vacío. El producto que se obtiene es (dl)- ψ -2-clorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina. Este producto, que tiene la siguiente fórmula,

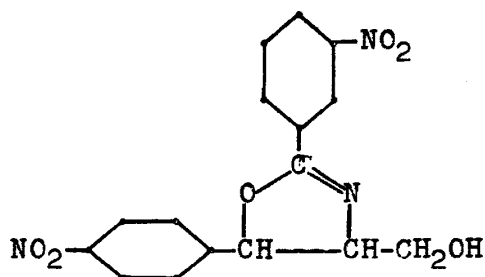
197 608

forma (dl)- ψ

puede ser purificado por recristalización desde acetato etílico.

Ejemplo 8.

Una mezcla que consiste en 7,1 gramos de (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol, 9,2 gramos de bromhidrato de m-nitrobenzimidazole etil éter y 100 cm³ de etanol es agitada a la temperatura ambiente durante una hora. Se deja estacionar durante aproximadamente otra hora a la mezcla de reacción, se la enfría y se recoge la (dl)- ψ -2-m-nitrofenil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- Δ^2 -oxazolina cristalina. Con la recristalización desde etanol se obtiene el producto puro. Este compuesto tiene la siguiente fórmula,

forma (dl)- ψ

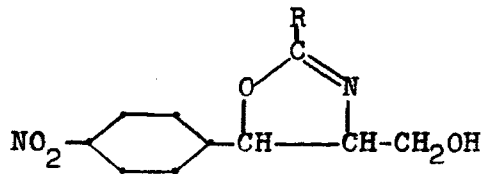
197 608 2



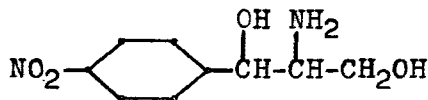
REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto 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:

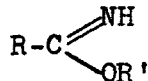
1. Un procedimiento para obtener un Δ^2 -oxazolina compuesto correspondiente con la fórmula,



que comprende hacer reaccionar un amino diol compuesto correspondiente con la fórmula,



con un imino éter compuesto correspondiente con la fórmula,



o una sal del mismo; donde R representa un radical alcoilo inferior, alcoilo inferior halogenado, fenilo, fenalcoilo, fenilo alcoilado, alcoxi fenilo, fenilo nitrado o fenilo halogenado y R' representa un radical alcoilo, fenilo o fenalcoilo.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la reacción es efectuada a una temperatura menor que aproximadamente 50° C.

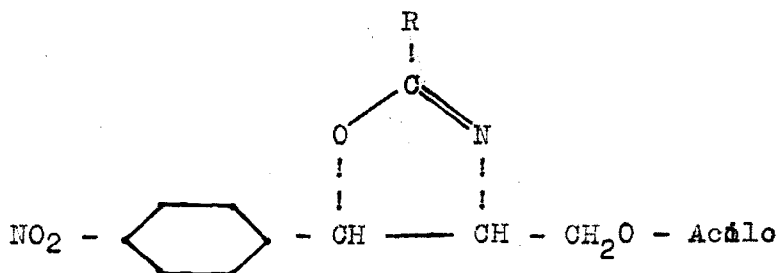
3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el cual el imino éter compuesto es un haloacetimino alcoil éter y el amino diol compuesto tiene la forma estructural pseudo.

- 11 -



1951

4^o. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el cual el Δ^2 -oxazolina compuesto es luego tratado con un exceso de un halogenuro de acilo o anhídrido de acilo bajo condiciones anhidras para obtener un Δ^2 -oxazolina compuesto acilado correspondiente con la fórmula,



donde R representa un radical alcoilo inferior, alcoilo inferior halogenado, fenilo, fenilalcoholo, fenilo, alcoholado, alcoxi fenilo, fenilo nitrado o fenilo halogenado.-

15 5^o. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el cual la preacción con el halogenuro de acilo o anhídrido de acilo es efectuada en la presencia de un catalizador básico.-

20 6^o. Un procedimiento para obtener compuesto heterociclicos.-

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

La presente Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid,

4 JUL 1951

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder