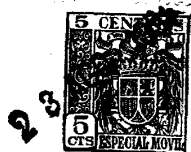


199300

PATENTE DE INVENCION

CASE 135.

199300



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la producción de compuestos  
"orgánicos".

SOLICITANTES: MAY & BAKER LIMITED, residentes en Dagenham,  
Essex, Inglaterra.

Este invento se refiere a ciertos derivados de  
amino-alcoholes orgánicos que son compuestos de la fórmula



5. (en la que R representa un grupo acilamido, tal como un



10. <sup>alifático</sup> acilamido/inferior, un acilamido alifático inferior halógeno-sustituido, un benzoin-amido, e un radical análogo. Esta estructura contiene dos átomos de carbono asimétricos, y por tanto representa ambas formas estructurales (eritro y threo) e isómeras ópticas (dextro- y levo-) y los racematos de ambas series estructurales (esto es, eritro y threo).

15. Un objeto de este invento es proporcionar un procedimiento para la epimerización de las formas eritro de estos compuestos. Otro objeto, conseguido de acuerdo con una característica preferida de este invento, es proporcionar un procedimiento comercialmente adecuado para la conversión de las formas eritro DL- y L- (dextro-levo y levo) del 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, en las formas threo correspondientes DL- y D- que son compuestos de valor terapéutico; el isómero threo D, es el antibiótico conocido con el nombre de "Cloramphenicol".

20. Este invento, en términos generales, consiste en un procedimiento para la epimerización de las eritro-formas de dioles de la fórmula convencional

25.

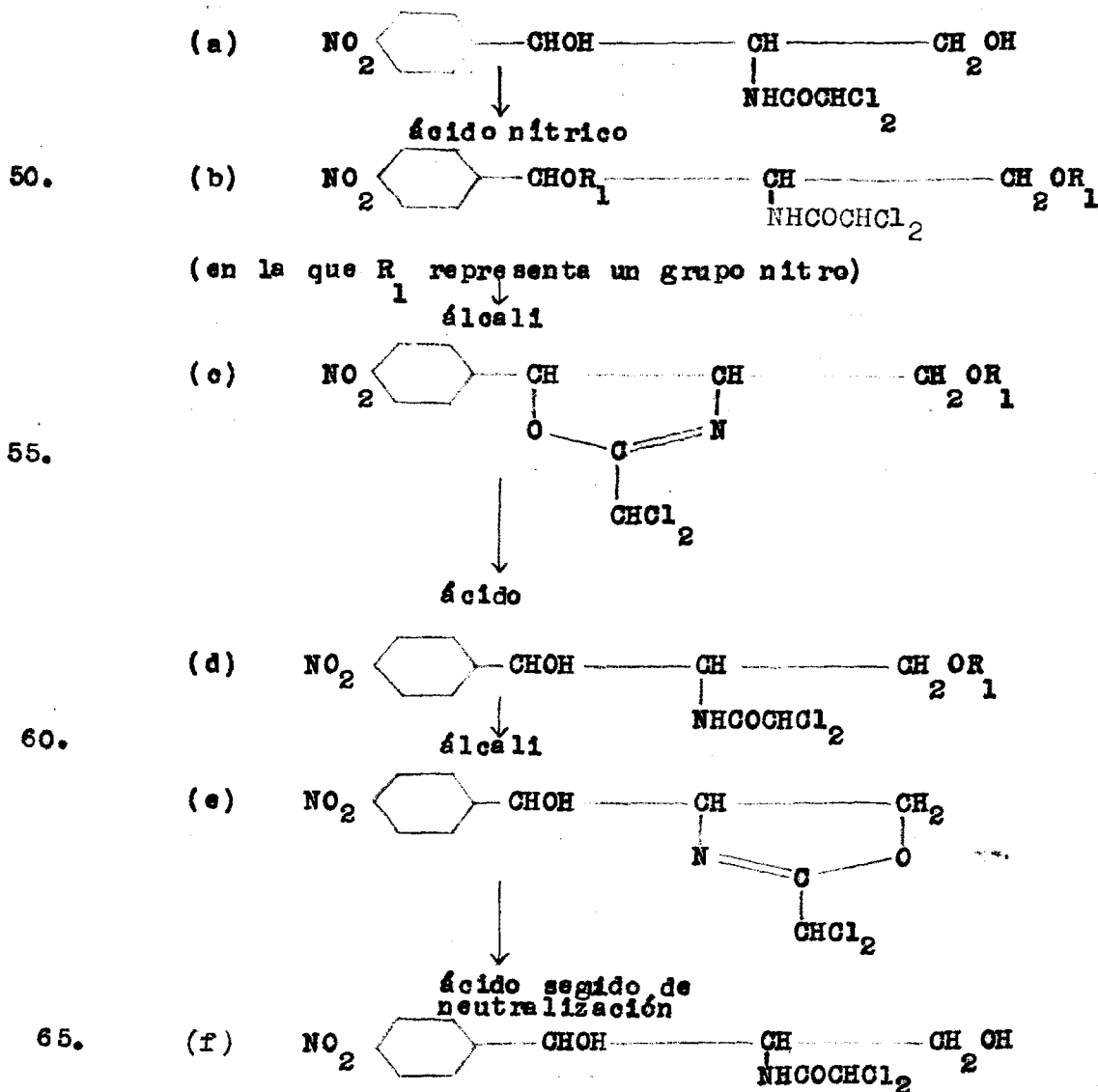


30. esto es, eritro-2-acilamido-1-nitrofenilpropano 1:3-dioles, proceso que comprende el esterificar un isómero óptico o racemato de la eritro forma de un diol de esta índole para formar el éster 1:3-di-nítrico del mismo; el tratar el di-éster con álcali en condiciones que favorezcan la hidrólisis selectiva del grupo 1-éster (en oposición a la eliminación de ambos grupos éster) con ciclización simultánea a una oxazolina; el tratar la oxazolina, producto de
35. reacción, con un ácido, para de este modo provocar la



40. fisión o ruptura del anillo oxazolínico, para formar un propanol; el tratar el propanol, producto de reacción, con un álcali, por cuyo medio el grupo 3-éster se hidroliza con ciclización simultánea a una oxazolína; y el tratar la oxazolína resultante con un ácido, por cuyo medio se produce la fisión o ruptura del anillo oxazolínico, y el neutralizar a continuación la mezcla de reacción.

45. Este invento se relaciona especialmente con la epimerización del eritro 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenil 1:3-diol y, en este caso, la serie de reacciones puede representarse del modo siguiente:





La inversión de la estructura a la forma three se realiza en la etapa de formación de la 1:2-oxazolina indicada por (e), a diferencia de la formación de la 2:3-oxazolina, indicada por (e).

70. La etapa inicial de formación del éster di-nítrico, se lleva a cabo tratando el eritro-diol con ácido nítrico de densidad 1,5 a una temperatura de aproximadamente 0° C. y, con preferencia, no superior a unos 5° C. La segunda etapa, que es la conversión del di-éster en mono-éster oxazolinico
75. por tratamiento con álcali, se realiza con preferencia en frío, en solución o suspensión en un medio adecuado tal como alcohol acuoso, convenientemente metanol ó etanol. Normalmente el álcali escogido es el hidrato sódico. La fisión o ruptura de la oxazolina resultante, por ejemplo
80. la que antes se ha designado por (c), o sea la tercera etapa del procedimiento se realiza, como ya se indicó, por tratamiento con ácido, con preferencia un ácido mineral, tal como el ácido clorhídrico y, preferentemente, en frío.
- En el caso de desear aislar el producto resultante,
85. por ejemplo, el anteriormente indicado por (d), la mezcla de reacción se neutraliza con una base adecuada y el producto sólido así obtenido se trata luego con álcali en las mismas condiciones anteriormente indicadas para la segunda etapa, o sea la conversión del di-éster en un mono-éster oxazolinico.
90. Como variante, la solución ácida resultante de la tercera etapa del procedimiento puede tratarse directamente con un exceso de álcali, con la consiguiente conversión in situ del producto de reacción del tipo (d) en hidroxí-oxazolína del tipo (e).
95. La etapa final de la reacción se lleva a cabo por



tratamiento de la hidroxí-oxazolína del tipo (e) con un ácido, preferentemente en frío, usando ácido clorhídrico concentrado, y neutralizando a continuación la mezcla de reacción con una base adecuada, tal como amoníaco o bicarbonato sódico. Debe evitarse el exceso de base enérgica, ya que el diol resultante es sensible a ella. La etapa de neutralización se lleva a cabo, con preferencia, a la temperatura ambiente aproximadamente.

105. El procedimiento a que este invento se refiere, permite la fácil transformación de la serie eritro en la serie threo. Una característica preferida de este invento consiste por tanto en tratar el DL-eritro o el L-eritro 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol por las etapas del procedimiento anteriormente descritas y en aislar de la mezcla de reacción el correspondiente DL-three o D-three diol, respectivamente. Este procedimiento preferido, hace posible, de un modo relativamente sencillo y eficiente, la preparación de los compuestos threo, mencionados, partiendo de las formas DL- y L-eritro del 2-amino-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol; que son fácilmente convertibles en las formas DL- y L-eritro del 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, por el procedimiento descrito en las patentes españolas Nos. 187.917 y 198.862.

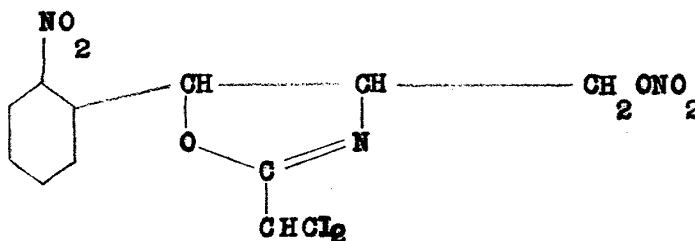
120. El procedimiento de este invento ofrece varias ventajas comerciales. Así, por ejemplo, todas las etapas de la reacción pueden realizarse en condiciones de temperatura suave, que dan lugar a productos relativamente no contaminados por subproductos, <sup>por</sup> lo cual es conveniente, y desde luego preferido como se indica en los Ejemplos siguientes, aislar pero no purificar los productos intermedios.



Otra ventaja es la obtención de rendimientos elevados por este procedimiento.

El procedimiento de este invento se aclara por los Ejemplos siguientes:

130. EJEMPLO I.- En 50 cc. de metanol se suspendieron 6,8 g. de éster dinitrico, finamente pulverizado, de DL-eritro 2-dicloracetamido-1-o-nitrofenilpropano 1:3-diol (punto de fusión 152<sup>a</sup> C. con descomposición) y se añadieron 10 cc. de solución 2N de hidrato sódico. Después de reposar
135. durante una hora a la temperatura del laboratorio, el producto se hizo precipitar <sup>más</sup> completamente por la adición de agua. El sólido amarillo pálido se separó por filtración y se lavó primero con ácido acético diluido y luego con agua. El rendimiento (5,5 g.) fué el 95% del teórico. El punto de
140. fusión era de 95-7<sup>a</sup> C., mientras que el material puro funde a 103<sup>a</sup> C. El producto tiene la estructura



145.

Este producto se pulverizó con ácido clorhídrico concentrado (90 cc.) y después de reposar durante una hora a la temperatura del laboratorio, el cloruro sólido se separó por filtración y se lavó con ácido clorhídrico ligeramente con-

150. centrado. El cloruro húmedo se suspendió en 50 cc. de agua y se añadió bicarbonato de sodio, sólido, hasta que el medio se hizo alcalino para el tomasol. Después de reposar durante algún tiempo se separó por filtración el producto (5,6 g.) y se lavó con agua. El producto bruto de reacción



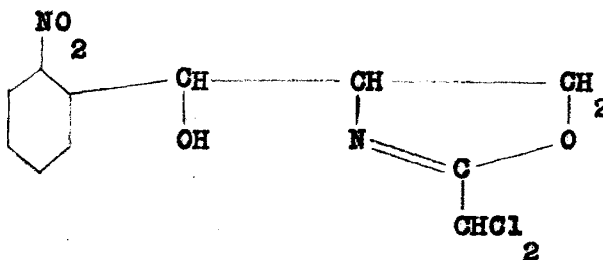
155. fundía a 127-34° C. (punto de fusión del material puro 139-40° C.). Se utilizó directamente para la etapa siguiente:

El producto obtenido de la última etapa se disolvió en 45 cc. de metanol y se añadió hidrato sódico (1,45 cc.) al 50% w/v. La solución se conservó a 30-40° C. durante

160. dos horas en cuyo tiempo el medio de reacción se coloreó en amarillo y se depositaron cristales. La suspensión se diluyó con agua y el sólido se separó por filtración y se lavó primero con ácido acético diluido y luego con agua.

El punto de fusión era de 166° C. mientras que el material

165. puro funde a 169° C. El rendimiento (3,9 g.) fue el 83% del teórico. El producto tenía la estructura siguiente:



170.

La etapa final fue el hidrolizar el anillo oxazolinico con ácido clorhídrico pulverizando el producto anterior con 9 cc. de ácido clorhídrico concentrado y dejando reposar la suspensión durante 10 minutos a la temperatura del laboratorio.

175. El exceso de ácido clorhídrico se neutralizó luego con bicarbonato de sodio sólido en la mezcla de reacción diluida. El aceite que se precipitó, se solidificó dejándolo reposar durante 4 horas a la temperatura del laboratorio.

Se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Fundía a 116-117° C. mientras que el material puro funde a 121° C.

180. El rendimiento de DL-threo 2-dicloroacetamido-1-o-nitrofenilpropano 1:3-diol (3,7 g.) fue el 89% del teórico. El rendimiento total en inversión, fue el 70% del teórico.



185. El éster dinitrico, material de partida, se obtuvo del modo siguiente:

Durante más de media hora se añadieron 25g. de DL-eritro 5-dicloracetamido-4-fenil-2-metil 1:3-dioxano a 75 cc. de ácido nítrico agitado (densidad 1,5) enfriado a  $-40^{\circ}$  C. La suspensión se dejó agitar y calentar espontáneamente a  $0^{\circ}$  C. y luego se mantuvo a esta temperatura durante media hora. La solución resultante se vertió en una mezcla agitada de hielo machacado y agua. El sólido, así obtenido, se separó por filtración y se lavó perfectamente con agua. Dos cristalizaciones en metanol proporcionaron 1:3-dinitrato de DL-eritro 2-dicloracetamido-1-o-nitrofenilpropano, de punto de fusión  $152^{\circ}$  C., con descomposición.

195.

EJEMPLO II.

Durante unos 10 minutos se añadieron 6,46 g. de DL-eritro 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol pulverizado, a 12 cc. de ácido nítrico agitado (densidad 1,5) a unos  $-30^{\circ}$  C. El ácido nítrico se había tratado previamente con ácido sulfámico para eliminar el ácido nitroso. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a  $+10^{\circ}$  C. La solución incolora y transparente resultante se vertió en una mezcla agitada de hielo y agua que precipitó el producto en forma de un sólido blanco y granular. El dinitrato bruto de DL-eritro 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. El rendimiento de este material bruto fué el 97,5% del teórico (8,05 g.) y fundía a  $133-6^{\circ}$  C., mientras que el material recrystalizado funde a  $145-6^{\circ}$  C. Sin embargo, este material bruto es suficientemente puro para la etapa siguiente.

200.

205.

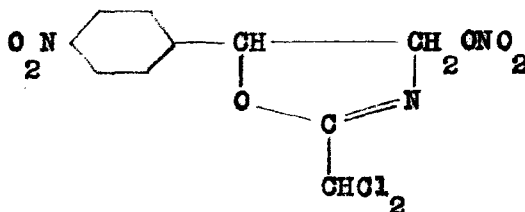
210.

El dinitrato bruto de DL-eritro 2-dicloracetamido-1-p-



215. nitrofenilpropano 1:3-diol (4,03 g.) se suspendió en 25 cc. de metanol a 10° C. A la suspensión agitada se le añadieron 6 cc. de hidrato sódico 2N que hizo que la suspensión se diluyera considerablemente, y después de pocos minutos se precipitaron los cristales cúbicos de color amarillo pálido del producto de reacción. La suspensión amarillo-pálida se dejó reposar durante una hora a 0° C. y los cristales se separaron por filtración, se lavaron con un poco de agua fría y luego con metanol. El producto de reacción se obtuvo con un rendimiento del 91% con respecto al teórico (3,12 g.) y fundía a 101-2° C. mientras que el producto recristalizado fundía a 104-5° C. Se cree que este producto es éster nítrico de DL-threo 2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina, de la estructura siguiente:
- 220.
- 225.

230.



235.

El material bruto es suficientemente puro para emplearse en la etapa siguiente sin purificación ulterior alguna. Para eliminar las trazas de ácido nítrico pueden emplearse como agentes el hidrato potásico, el carbonato potásico, la trietilamina, etc., pero el rendimiento no es tan elevado como cuando se emplea el hidrato sódico.

240.

El éster nítrico bruto de DL-threo 2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolina (3,12 g.) obtenido como antes se indica, se trituró con 20cc. de ácido clorhídrico concentrado y la suspensión cremosa del cloruro se dejó reposar a la temperatura del laboratorio, durante

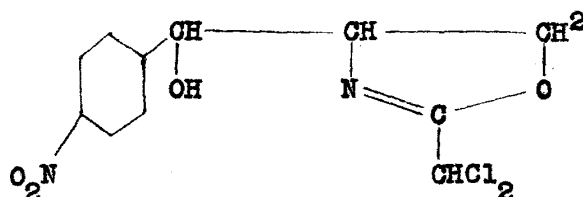


- media hora. El sólido se separó por filtración, y se lavó con unas gotas de ácido clorhídrico concentrado y frío.
245. El cloruro se suspendió nuevamente en 40 cc. de agua fría y se añadió un exceso de bicarbonato de sodio sólido, para alcalinizar el medio. El producto bruto de reacción se separó por filtración, se lavó con un poco de agua y se secó al aire. El rendimiento (3,22 g.) fué el 98% del teórico. El
250. éster 3-nítrico bruto de DL-threo 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, funde a 115-120° C, mientras que el material recristalizado funde a 119° C. Este material bruto es suficientemente puro para la etapa siguiente.

- En 6 cc. de metanol se disolvieron 2,46 g. de
255. éster 3-nítrico bruto de DL-threo 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, obtenido como antes se indica, y luego se añadieron 3,5 cc. de hidrato sódico 2N. Esta solución depositó cristales de DL-threo 2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina, por reposo a la
260. temperatura normal durante media hora. Después de reposar 2,5 horas, la suspensión espesa se diluyó con un poco de metanol y los cristales color amarillo pálido se separaron por filtración y se lavaron con metanol. La DL-threo 2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina
265. bruta, se obtuvo con un rendimiento del 82% del teórico (1,7 g.) y fundía a 159-61° C. mientras que la oxazolina pura funde a 162-3° C. El material puede emplearse sin purificación ulterior, para la próxima etapa.

Se cree que tiene la estructura siguiente:

270.

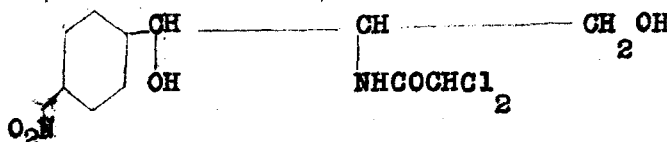




23 AGO 1955

- La etapa final de la inversión se llevó a cabo disolviendo en 5 cc. de ácido clorhídrico concentrado y frío, 1,5 g. de DL-threo 2-diclorometil-4-p-nitrofenil-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina bruta. Después de reposar dos minutos, se depositó un cloruro cristalino. Después de reposar media hora, se obtuvo una pasta sólida y densa para facilitar la filtración se diluyó la masa con ácido clorhídrico concentrado, y el cloruro se separó por filtración y se lavó con ácido ligeramente más concentrado. El cloruro húmedo se disolvió en la menor cantidad de agua destilada, se filtró y luego se neutralizó con amoníaco o bicarbonato sódico. La suspensión se dejó reposar hasta realizarse la cristalización completa, separándose por filtración el cloranfenicol racémico obtenido, que se secó. El rendimiento de cloranfenicol racémico fue del 94,5% del teórico (1,5 g.) y tenía un punto de fusión de 149-50<sup>o</sup> C. El producto tiene la estructura:

290.



que es la misma que la del material de partida, excepto que pertenece a la serie threo y no a la eritro.

- El rendimiento total para la sucesión completa de reacciones de inversión es el 68% del teórico.

### EJEMPLO III.

- Durante un poco mas de dos minutos se añadieron 4 g. de L-eritro-2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol ( $\alpha$ )  $[\alpha]_D^{26} = -20,6^{\circ}$  ( $c = 4\%$  en acetona), a 7,45 cc. de ácido nítrico agitado (densidad 1,5) a -40<sup>o</sup> C. aproximadamente. El ácido nítrico se había tratado con ácido sulfúrico para

300.



- eliminar las trazas de ácido nitroso. La agitación prosiguió mientras la suspensión se dejó calentar hasta 0° C. durante unos 40 minutos. A 0° C. se obtuvo una solución completa e incolora que se sumergió en hielo y agua en agitación.
305. Después se reposar durante la noche, el sólido ligeramente viscoso se endureció por completo; se separó por filtración y se secó en vacío. El rendimiento de éster dinitrico bruto de L-eritro 2-dicloroacetamido 1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol (4,8 g.) fué el 93,5% del teórico. Fundía a 126-8° C. y tenía una rotación óptica de +8,92° (c = 4% en acetona).
310. En 21 cc. de metanol a 10° C. se suspendieron 3,57g. de éster dinitrico bruto obtenido tal como antes se indica, y se añadieron 4,02 cc. de hidrato sódico 2N. El éster se disolvió rápidamente y después de reposar durante 40 segundos se depositó un aceite. Después de reposar durante una hora a 0° C., se vertió el líquido flotante y se sustituyó por 17,8 cc. de ácido clorhídrico concentrado. La trituración hizo que se precipitara un cloruro blanco. Después de reposar durante media hora se separó el sólido por filtración y se lavó con un poco de ácido clorhídrico. El cloruro se suspendió en agua y el medio se hizo alcalino por el tornasol. El éster 3-nitrico de D-threo 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol se separó en forma de un aceite que se convirtió directamente en la oxazolina después de separar la capa acuosa. El aceite se disolvió en 6 cc. de metanol y se añadieron 3,6 cc. de hidrato sódico 2N, que hizo que la solución enrojeciera un poco. Después de reposar durante 2,5 horas a la temperatura normal, se separaron por filtración las agujas largas de color amarillo
315. 320. 325. 330.



23 AGO.

pálido que se habían formado, y se lavaron con un peso de metanol enfriado con hielo. El producto bruto, D-three 2-diclorometil-4-p-nitrofenil-hidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolína, fundía a 136-9<sup>o</sup> C. y tenía una rotación óptica de -169,9<sup>o</sup> (c = 1% en acetato etílico). La cristalización en metanol proporcionó un material con un punto de fusión 140-2<sup>o</sup> C. y ( $\alpha$ )<sub>D</sub> 20 = -172<sup>o</sup> (c = 1% en acetato de etilo).

335. Con 2,5 cc. de ácido clorhídrico concentrado, se mezcló 0,5 g. de oxazolína bruta y la suspensión blanca, que se formó rápidamente, se dejó reposar en hielo durante una hora. El sólido se separó por filtración y se lavó con 1 cc. de ácido clorhídrico concentrado. El residuo se disolvió en 5 cc. de ácido clorhídrico N/2 a 30<sup>o</sup> C. y se filtró la solución que se alcalinizó para el tornasol, por la adición de bicarbonato de sodio sólido. Después de concentrar a la mitad de volumen, a presión reducida, el cloranfenicol formado se separó por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo, y se secó en vacío. El cloranfenicol fundía a 150-2<sup>o</sup> C. y la rotación óptica era ( $\alpha$ )<sub>D</sub> 4 = -19,81<sup>o</sup> (c = 4% en acetato de etilo).

#### EJEMPLO IV.

EL DL-eritro 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, se convirtió en el dinitrato, como se describe en el Ejemplo II. El dinitrato bruto de DL-eritro 2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol (2,06 g.) se suspendió en 20 cc. de metanol a 10<sup>o</sup> C. y se añadieron 2,75 cc. de hidrato sódico 2N. El sólido blanco se redisolvió, y después de un minuto, se separaron los cristales color amarillo pálido de éster nítrico de DL-three 2-dicloro-360. metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil- $\Delta^2$ -oxazolína. Después

23 AGO



de media hora a 10<sup>2</sup> C., la suspensión se dejó calentar a la temperatura del laboratorio durante media hora. La suspensión era justamente alcalina para el amarillo brillante.

370.

La suspensión se neutralizó para el tornasol, por la adición de ácido clorhídrico 2N (se necesitaron 0,3 cc.) y luego se añadió otra cantidad (2,75 cc.) de ácido clorhídrico 2N. La suspensión, al principio, se aclaró (diluyó) considerablemente, pero luego se hizo algo más espesa con separación

375.

de agujas de ester 3-nítrico de DL-threo 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol. La hidrólisis de esta oxazolina se dejó proseguir durante una hora a la temperatura del laboratorio.

380.

La suspensión se neutralizó con hidrato sódico 2N, y luego se añadió otra cantidad igual. La solución se dejó reposar a la temperatura del laboratorio toda la noche, durante cuyo periodo se formaron los cristales color amarillo pálido de DL-threo-2-diclorometil-4-p-nitrofenilhidroximetil- $\Delta^2$ -oxazolina. La suspensión ya no era alcalina para el amarillo Clayton, y se añadió una nueva cantidad (0,5 cc.)

385.

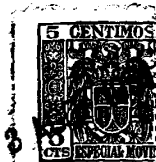
de hidrato sódico 2N. La suspensión se dejó reposar una hora más.

390.

En esta etapa, es a veces conveniente aislar la oxazolina lo cual supone una purificación eficiente, dado que la oxazolina es poco soluble en este medio. Sin embargo en esta experiencia, la suspensión color naranja se neutralizó con ácido clorhídrico 2N y luego se añadieron otros 2,5 cc. del mismo. Después de agitar (sacudir) durante 10 minutos, el sólido se redisolvió para dar una solución turbia anaranjada. El cloranfenicol racémico así obtenido se

395.

extrajo con acetato etílico y se dejó cristalizar en este



disolvente después de concentración y adición de éter de petróleo.

N O T A

400. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en
405. Inglaterra con fecha 25 de agosto de 1950, nº 21.119, accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicite Patente de Invención, por 20 años en España:
410. "Procedimiento para la producción de compuestos orgánicos"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1º.- Procedimiento para la producción de compuestos orgánicos, fundado en la epimerización de eritro-2-acilamido-1-nitrofenilpropano 1:3-dioles y caracterizado por esterificar un isómero óptico o racemato de la eritro-forma de
415. uno de estos dioles o glicoles, para formar el éster di-nitrico 1:3, del mismo; por tratar el di-éster con álcali para hidrolizar el grupo 1-éster, con ciclización simultánea para una oxazolína; por tratar la oxazolína, producto de
420. reacción, con ácido, para dar lugar con ello a la fisión o ruptura del anillo oxazolínico, con objeto de formar un propanol producto de reacción; por tratar este propanol producto de reacción con álcali, por cuyo medio se hidroliza el grupo 3-éster, con ciclización simultánea para una
425. oxazolína, y por tratar la oxazolína resultante con un



ácido y neutralizar luego la mezcla de reacción por tratamiento con una base.

430. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por que el material de partida es el DL- o el L-eritro 2-dicloracetamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol.

435. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el éster dinítrico mencionado se forma tratando el eritro-diol con ácido nítrico de densidad 1,5.

4ª.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque el ácido mencionado es ácido clorhídrico concentrado.

440. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque cada una de las distintas etapas del mismo se realiza en condiciones de temperatura suave, con aislamiento, pero sin purificación de los productos de reacción intermedios.

445. 6ª.- Procedimiento para la producción de compuestos orgánicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 AGO. 1951

MAY & BAKER, LIMITED.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET