

2 0 0 5 4 2

7 D



PATENTE DE INVENCION

Case 241.- OXAZOLINES - INVERSION II.

200542

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de oxazolinás".

=====

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

====

- La presente invención se refiere a la preparación de oxazolinás y, más especialmente, pero no de un modo exclusivo, a la preparación de la *treo*-diclorometilo-2 hidroximetilo-4-*p*-nitrofenilo-5-oxazolina-2 cuyas formas
5. DL y D (-) poseen una actividad terapéutica, pero se utilizan sobre todo como intermedias para la preparación de las formas correspondientes del *treo* *p*-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-propanadiol-1,3, cuya forma D(-) es el antibiótico conocido bajo el nombre de cloranfenicol.
 10. Se sabe que se pueden preparar las formas *treo* de los *p*-nitrofenilo-1-amino-2-propanadiol-1,3 y los



35. El procedimiento según la presente invención consiste en hacer reaccionar el éster nítrico de la fórmula general II con un álcali (de preferencia sosa), preferentemente en frío o a una temperatura moderada (es decir, a una temperatura que no exceda de unos 40º) y de preferencia en un disolvente orgánico tal como el alcohol etílico acuoso.

40. Si el radical R es un grupo fácilmente hidrolizable tal como acetilo, benzilo, succinilo ácido o carboxi, en las condiciones de reacción del éster nítrico de la fórmula II con el álcali, se hidrolizará y el producto de la reacción será una hidroximetilo-4-oxazolina. Sin embargo, cuando se toma un grupo R más estable, el producto de
45. reacción es una aciloximetilo-4 o carboalcoxi-oximetilo-4-oxazolina, cuyo grupo acilo o carboalcoxi, se elimina, ya sea durante la operación siguiente de hidrólisis de la oxazolina, del modo conocido, o ya sea después. Como es natural, pueden elegirse los grupos COR_1 y R de tal
50. modo que en las condiciones de hidrólisis del grupo R, el grupo COR_1 sea hidrolizado igualmente, y si se aplican tales condiciones a la hidrólisis de la oxazolina o el producto de ella resultante, el producto final es el 2-(3-p-nitrofenilo-1-amino-2-propanadiol-1,3) en lugar del derivado acilamino en 2 correspondiente.
55.

60. Se debe citar como un punto importante de la presente invención, la preparación de una oxazolina que se transforma directamente por hidrólisis en cloranfenicol o dá la mezcla DL de la que es el derivado D(-) siendo preferible que R_1 sea el radical diclorometilo y R un grupo



80. un ácido mineral diluido y neutralizado por una base) en DL - o D-treo-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-propanadiol-1,3. En su conjunto, el procedimiento puede considerarse como un procedimiento de epimerización de los eritro -p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-propanadiol-1,3.
85. La presente invención va ilustrada en los siguientes ejemplos:
- EJEMPLO 1.
- Se añade, con agitación, 1,0 g. de DL-eritro-p-nitrofenil-1-dicloracetamido-2-acetoxi-3-propanol-1
90. en 4 cm³ de ácido nítrico (d= 1,50), refrigerado a -60°. Se deja la solución nítrica amarillo pálido recalentarse espontáneamente a 0° durante una hora aproximadamente, con agitación. Se vierte entonces la solución en una mezcla de 25 cm³ de agua y 25 g. de hielo, manteniéndola en agitación y se agita la suspensión obtenida de este modo durante 15 minutos. Se filtra el sólido blanco, se le pulveriza en un mortero y se le lava con agua. El
95. rendimiento en éster nítrico bruto es sensiblemente cuantitativo. Por cristalización en el metanol (15 cm³) el
100. producto bruto da el éster nítrico puro del DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-acetoxi-3-propanol-1, en forma de cubos amarillo pálido que funden a 126-127°. El rendimiento en producto puro es 0,80 g. o sea 71,5% del rendimiento teórico.
105. El DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-acetoxi-3-propanol-1 se obtiene por reacción del DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-propanadiol-1,3 con una cantidad de cloruro de acetilo ligeramente superior a la



cantidad teórica, en presencia de piridina. El producto
110. funde a 116-117°.

Se ponen en suspensión 410 mg. de éster nítrico del
DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-acetoxi-3-
propanol-1 preparado de dicho modo, en 8 cm³ de metanol a 0°.

A la suspensión mantenida en agitación se añade lentamente
115. 1 cm³ de una solución de sosa 2N. Después de tres minutos,
se obtiene una solución amarillo pálido que se calienta
progresivamente a 30-40°. Se mantiene a esta temperatura

durante 10 minutos, después se refrigera la mezcla reaccio-
nal a 10° y se la neutraliza con una solución de ácido

120. acético 2N. Cuando se añade agua destilada, el producto
cristaliza en forma de láminas amarillo pálido. Por crista-
lización en el metanol acuoso, el producto da la DL-treo-
diclorometilo-2-hidroximetilo-4-p-nitrofenilo-5-oxazolina-2
que funde a 128-129°. Si se transforma directamente el

125. DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-acetoxi-3-propanol-
1-bruto en oxazolina, el rendimiento global es de 80% del
rendimiento teórico.

EJEMPLO 2.

Se añade de un modo regular, con agitación, 1,35 g.
130. de L-eritro-p-nitrofenil-1-dicloracetamido-2-acetoxi-3-
propanol-1 a ácido nítrico (d= 1,50) refrigerado a unos -30°.

Se deja que se caliente espontáneamente la mezcla reaccio-
nal a 0° y se vierte la solución límpida e incolora así
obtenida, con agitación, en una mezcla de hielo -agua (20 g.)

135. Se agita durante 10 minutos la suspensión microcristalina
blanca antes de filtrar y de lavar con agua el éster
nítrico del L-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-acetoxi-



3-propanol-1. El rendimiento es de 90% del teórico (1,35 g.) y el punto de fusión del producto, después de cristalización en el metanol 139-140°.

140. Se ponen en suspensión 2,0 g. de éster nítrico L-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-acetoxi-3-propanol-1, así preparado en 10 cm³ de metanol, y se añade entonces un ligero exceso de sosa 2N. Se obtiene primero una solución amarilla, después se separan unos cristales. Después de reposar 3/4 de hora a la temperatura ambiente y de 10 minutos, a 35°, se refrigera la solución a 5° antes de separar por filtración los cristales amarillo pálido.

145. Se obtiene 1,15 g. de D-treo-diclorometilo-2-hidroximetilo-4-p-nitrofenilo-5-oxazolina-2 con un rendimiento igual a 77,5% del rendimiento teórico. El producto funde a 133-135°.

El rendimiento global para las dos operaciones es de 70% del rendimiento teórico.

150. EJEMPLO 3.

Se añaden, de un modo regular, durante cinco minutos y con agitación 0,96 g. de DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-benzoxi-3-propanol-1 a ácido nítrico ($d_4^{20} = 1,50$) a unos 30°. Durante una hora, se deja a la solución amarillo pálido recalentarse espontáneamente a 0°. La solución se vierte entonces en una mezcla de 25 cm³ de agua y 25 g. de hielo manteniéndola en agitación. Se agita durante 15 minutos, después se filtra la suspensión blanca, se lava cuidadosamente el sólido con agua y se le seca en un secador al vacío. El rendimiento (1,10 g.) es 95% puesto que ha habido desnitración y el producto



es el éster nítrico del DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloroacetamido-2-m'-nitro-benzoxi-3-propanol-1. Después de cristalización en el metanol, el punto de fusión del producto es 138,8 a 141,5°.

170. Se pone en suspensión 0,6 g. de éster nítrico del DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloroacetamido-2-m'-nitro-benzoxi-3-propanol-1 en 12 cm³ de metanol a 0°, mantenido en agitación y se añaden 1,5 cm³ de sosa 2N para obtener una solución amarillo pálido. Se calienta después la mezcla reaccional a 30-40° y se la mantiene a dicha temperatura durante 10 minutos. Se refrigera la solución a 10° antes de precipitar la oxazolina por adición de agua destilada. El rendimiento en cristales (0,23 g.) es 64% del rendimiento teórico. La DL-treo-diclorometilo-2-hidroximetilo-4-p-nitrofenilo-5-oxazolina-2 funde a 127-128,5°.

EJEMPLO 4.

185. Del modo descrito en los ejemplos precedentes se transforma 1,98 g. ^{de} DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloroacetamido-2-carbetoxioxi-3-propanol-1 en éster nítrico correspondiente. El rendimiento en éster nítrico del DL-eritro-p-nitrofenilo-1-dicloroacetamido-2-carbetoxioxi-3-propanol-1 (2,05 g.) es 44% del teórico y el punto de fusión del producto 120-123,5°.

190. Se disuelve el éster nítrico bruto obtenido anteriormente en 20 cm³ de metanol a 0° y se añaden 5 cm³ de sosa 2N. Se mantiene la solución en 30-40° durante 10 minutos y se la refrigera a 10°. El producto cristaliza con adición de agua destilada. El rendimiento en DL-treo-



195. diclorometilo-2-hidroximetilo-4-p-nitrofenilo-5-oxazolina-2 es el 60% del teórico y el producto funde a 123,5 - 128°.

EJEMPLO 5.

Del modo descrito en los ejemplos precedentes se transforman 2 g. de DL-eritre-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-succinexi-3-propanol-1 en éster nítrico correspondiente. El éster nítrico bruto, que no se ha obtenido en forma cristalina se transforma directamente en oxazolina por tratamiento de la solución metanólica a 30-40° con sosa 2N, añadida gota a gota y a una velocidad tal que el medio reaccional permanece siempre exactamente alcalino al papel amarillo Clayton. Se mantiene la mezcla reaccional a 30-40° durante 10 minutos después de la última adición de sosa, refrigerándose luego a 10°. La oxazolina se aísla como se ha descrito en los ejemplos precedentes.

210. EJEMPLO 6.

410 mg. del éster nítrico del DL-eritre-p-nitrofenilo-1-dicloracetamido-2-acetoxi-3-propanol-1 (preparado como en el Ejemplo 1) se ponen en suspensión en 8 cm³ de metanol a 0° y se añaden progresivamente 1,5 cm³ de potasa 2N. Se deja reposar la mezcla reaccional durante 1 hora a 0° y se calienta entonces a 30-40° durante 10 minutos. Se aísla el producto refrigerando primero la mezcla reaccional a 10°, y después añadiéndola agua destilada, se obtienen 210 mg. de DL-treo-diclorometilo-2-hidroximetilo-4-p-nitrofenilo-5-oxazolina-2 (P.F. 127-128°) con un rendimiento igual al 76% del rendimiento teórico.



carbono y R2 un átomo de hidrógeno o el grupo R.

245. 2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque en dicho compuesto, R1 ocupa el lugar de un radical diclorometilo y R representa una agrupación de acetilo, benzoilo, succinilo ácido o carbetóxico,

250. 3º.- Procedimiento según reivindicación 2ª, caracterizándose porque el tratamiento con un álcali se realiza por medio de sosa o potasa, en medio hidroalcohólico, a una temperatura que no exceda de unos 40º.

255. 4º.- Procedimiento para la obtención de oxazolinas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 de Noviembre de 1951.

MAY & BAKER LIMITED.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODEI