

P - 10.188.-

Br. 41.

204951



204951

11 AGO. 1951

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de LEFETIT, S.p.A., entidad italiana, establecida en 32 - 34 Via Carlo Tenca, Milan, Italia, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE HIDROXI-AMINO COMPUESTOS AROMATICOS N-ACILADOS "-

5 La presente invención se refiere a un procedimiento químico para la preparación de hidroxí-amino compuestos N-acilados entre los cuales se encuentran sustancias con propiedad antibiótica y productos intermedios útiles para su síntesis. La invención se refiere, más particularmente, a un procedimiento para obtener compues-

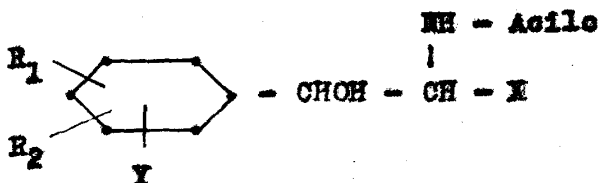
204951



1952

tos que corresponden a la siguiente fórmula general:

5



10

en la que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos inferiores, o radicales alcóxílicos inferiores, Y es hidrógeno o un nitrógrupo, y X puede ser un grupo carboxílico o un grupo carboalcóxílico, o bien puede representar un grupo oximetílico. En el término "acilo" pueden estar incluidos radicales acílicos alifáticos inferiores halógeno-sustituidos o no y radicales acílicos de la serie aromática sustituidos o no.

15

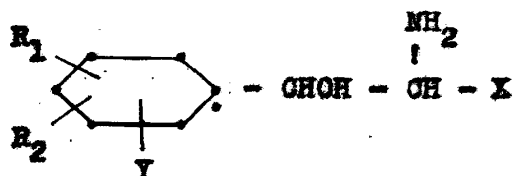
20

Como puede observar fácilmente el perito en la materia los compuestos correspondientes a la citada fórmula pueden existir en forma de isómeros estructurales y ópticos, es decir, como isómeros racémicos de forma estructural treo o eritro, y como isómeros (+)-treo, (-)-treo, (+)-eritro y (-)-eritro.

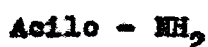
25

Se ha hallado que los productos finales, mencionados anteriormente se obtienen fácilmente por eliminación de amoniaco, cuando se hacen reaccionar hidroxi-amino compuestos aromáticos correspondientes a la fórmula:

204951



5 en la que R_1 , R_2 , X, e Y tienen el mismo significado que anteriormente, con una amida acilada de la fórmula



en la que el término "acilo" incluye un radical acílico alifático inferior halógeno-sustituido o no, o un radical acílico de la serie aromática sustituido o no.

10

Esta reacción se efectúa, bien por simple fusión de los dos compuestos de partida o bien por calentamiento de estos últimos en un disolvente anhidro adecuado, por ejemplo, un alcohol alifático inferior absoluto, a una temperatura comprendida entre los 70° C. y 120° C, hasta que no se desarrolle más amoniaco.

15

El producto final puede aislarse después con los métodos corrientes de separación, bien por cristalización fraccionada desde un disolvente adecuado o por extracción con un disolvente orgánico adecuado inmiscible con agua.

20

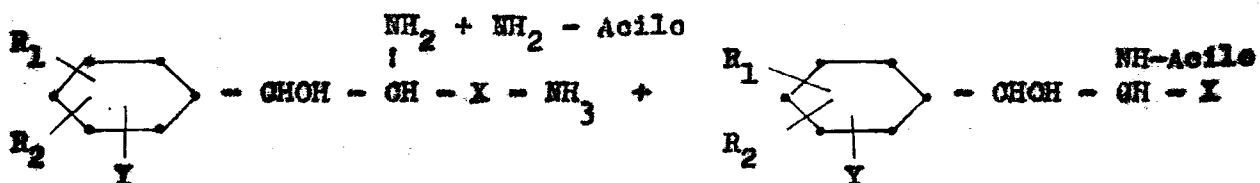
En el caso en que R_1 y R_2 son hidrógenos, Y es un nitrogrupo en posición para, X representa un grupo oximetílico y el compuesto es de forma estructural trece ópticamente levogiro, el procedimiento de la presente invención es de particular interés, en cuanto que tales sustancias con dicloroacetamida pueden transformarse fácilmente en el importante antibiótico cloroamfenicol.

25

204951



La presente invención puede ilustrarse con el siguiente esquema:



10 y después, mediante los siguientes ejemplos, los cuales, no obstante, no tienen la intención de indicar los límites de la invención.

EJEMPLO I

20 10,6 g. de treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol racémico y 6,4 g. de dicloroacetamida se calientan lentamente hasta unos 70° C. Ahora empieza a desarrollarse NH₃. Después se eleva a 100 - 105° C. y se deja a esta temperatura hasta que no se desarrolle más amoniaco.

25 La masa vítrea que se obtiene se trata en frío con HCl dil. Después se extrae la totalidad con éter acético. El extracto del éter acético se separa, se lava, con Na₂CO₃ y después se seca con Na₂SO₄.

Por evaporación del éter acético en vacío hasta pequeño volumen y subsiguiente enfriamiento de la solución concentrada se obtiene el deseado producto, el



1911 AGO 19

204951

treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-1,3-propanodiol
racémico, que funde a 151 - 153° C. Recristalizado desde
H₂O; p.f. 153 - 155° C.

EJEMPLO 2.

10 10,6 g. de (-)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-
-1,3-propanodiol y 6,4 g. de dicloroacetamida en 40 c.c.
de alcohol etílico absoluto se calientan a reflujo hasta
que no se desarrolle más NH₃. Después se seca en vacío y
el residuo semicristalino se disuelve en caliente con 20
c.c. de alcohol metílico al 50%, se filtra el cristal y
se lava con poco alcohol metílico frío al 50%. Así se ob-
tiene el (-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-1,3-
15 propanodiol, de p.f. 150 - 151° C.

EJEMPLO 3.

20 Una mezcla compuesta de 10,4 g. de treo-fe-
nilserinato de etilo racémico y 6,4 g. de didloroacetamida
se eleva lentamente a unos 70 - 90° C. Se mantiene a esta
temperatura hasta que no se desarrolle más NH₃. Después
se enfría y se extrae con éter acético. El treo-fenilse-
rinato de etilo no reaccionado se separa por extracción
25 con ácido HCl del extracto etéreo. La disolución en éter
acético se separa entonces, se lava con Na₂CO₃ y se enjuga
con Na₂SO₄. Por evaporación del disolvente se obtiene el
deseado treo- α -dicloroacetamino- β -hidroxi- β -fenil-pro-

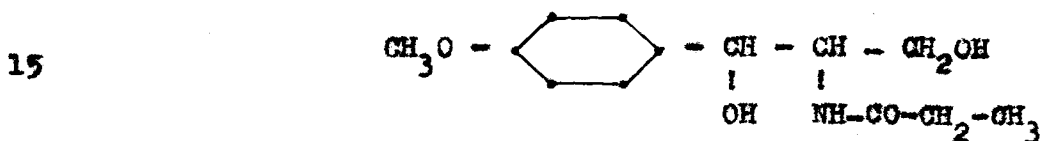
204951



pionato de etilo, que funde a 153 - 154° C.

E J E M P L O 4.

5 Una mezcla compuesta de 10 g. de eritro-1-
 -p-metoxi-2-amino-1,3-propanodiol racémico y 3,7 g. de
 propionamida se calienta a reflujo con 50 c.c. de alcohol
 butílico absoluto (por ejemplo, 117° C.) hasta que no se
 desarrolle más NH₃. Después se evapora en vacío hasta
 10 sequedad. Actuando como se ha descrito en el ejemplo I,
 se obtiene el desecado eritro-1-p-metoxi-2-propionamido-1,3-
 propanodiol racémico de la fórmula

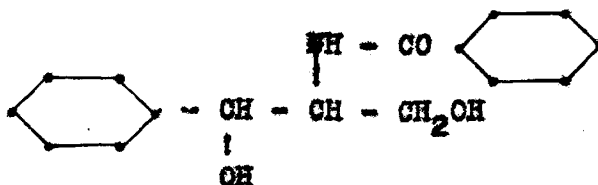


E J E M P L O 5.

20 Una mezcla compuesta de 8,4 g. de treo-1-
 -fenil-2-amino-1,3-propanodiol racémico y 6,0 g. de benza-
 mida se elevan lentamente a 85 - 90° C. y se mantiene a
 esta temperatura hasta que no se desarrolle más NH₃. Se
 enfría y después se prosigue como se ha descrito en el
 25 ejemplo nº 1.

El producto así obtenido es el treo-1-fenil-
 -2-benzamido-1,3-propanodiol racémico, con punto de fusión
 de 163 - 165° C. correspondiente a la fórmula:

204951



E J E M P L O 5.

10 Se mantiene en agitación una mezcla compues-
ta de 10 g. de acetamida y 3 g. de fenilserina racémica a
110 - 115° C. hasta que no se desarrolle más NH₃.

15 Después se enfría y se extrae con cloroformo que contiene amoníaco. La parte insoluble en cloroformo se separa y después se disuelve en un poco de agua. La solución se acidifica con ácido acético. Se seca en vacío y el residuo se recristaliza desde una pequeña cantidad de H₂O. Se obtiene así el N-acetil-derivado de la fenilserina racémica de punto de fusión de 152° C.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Italia con fecha 16 de Febrero de 1.952, bajo el número IV. 16.773 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- o o o O o o o -

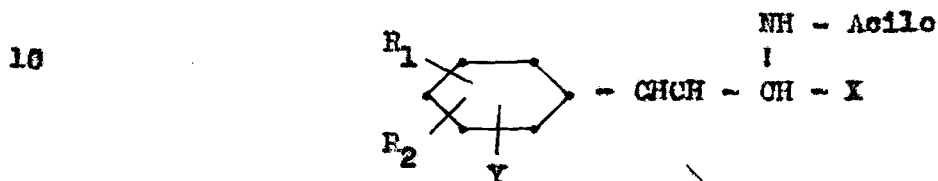
204951



- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

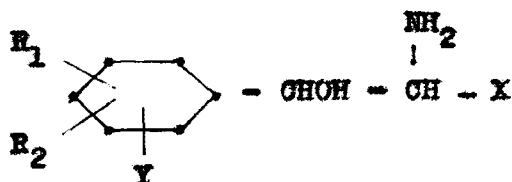
5 1a.- Procedimiento para la preparación de hidroxil-amino-compuestos aromáticos N-acilados correspondientes a la fórmula



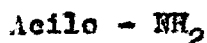
15 en la que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcóxicos inferiores, Y es hidrógeno o un nitrogrupo, y X es un grupo carboxílico o carboalcóxílico o bien puede representar un grupo oximético, el acilo es un radical acílico alifático inferior halógeno-sustituido o no, o un radical acílico de la serie aromática sustituido o no, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar en caliente un compuesto de la fórmula

20

204951



5 en la que R_1 , R_2 , X y Y tienen el mismo significado que anteriormente, con una amida acilada de la fórmula



10 en la que el término acilo puede incluir un radical acílico alifático inferior halógeno-sustituido o no, o bien un radical acílico de la serie aromática sustituida o no, hasta que no se desarrolle más amoniaco, y aislar el producto N-acilado.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción de los compuestos de partida se efectúa sin ningún disolvente.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro.

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la reacción se efectúa en un alcohol alifático inferior conteniendo 2,4 átomos de carbono en la molécula.

25 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la reacción se efectúa en alcohol etílico absoluto.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la temperatura de reacción está comprendida entre los 70° y 120° C.

204951



1952

7^o.-- Procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el compuesto de partida sometido a la N-acilación es el *treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol* y la amida acilada empleada es la *dicloroacetamida*.

5 8^o.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 7^a, en el que el producto final aislado es el *clorocamfenicol*.

10 9^o.-- Procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el compuesto de partida a N-acilar es el ester del ácido *-amino- -hidroxi-aril-propionico*.

10^o.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 9^a, en el que el compuesto de partida sometido a la N-acilación es el *treo-fenilserinato de etilo*.

15 11^o.-- Procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el material de partida es el ácido *-amino- -hidroxi-arilpropiónico*.

12^o.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 11^a, en el que el compuesto de partida es la *treo-fenilserina*.

20 13^o.-- Un procedimiento para la preparación de *hidroxi-amino* compuestos aromáticos N-acilados.

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

25 La presente Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

17 AGO. 1952

P. A.

Álvaro de Elizaburu
P. A. P. A.