

205656



205656

- 4 OCT. 1952

205656

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 LEENTIT, S.p.A., entidad italiana, establecida en 32 - 34 Vía Carlo Tenca, Milan, Italia, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TREONI-TROFENIL-N-ACILAMINO-PROPANODIOLES ".-

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de treo-1-nitrofenil-2-N-acilamino-1,3-propanodíoles, entre los cuales se hallan substancias con importantes propiedades antibióticas, por ejemplo, el coramfenicol, D(+)-treo-1-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol, (J.A.C.S., 71. 2463 (1949))

5

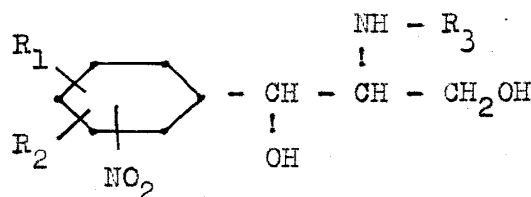


1952

206656

y que pueden representarse por la siguiente fórmula

5



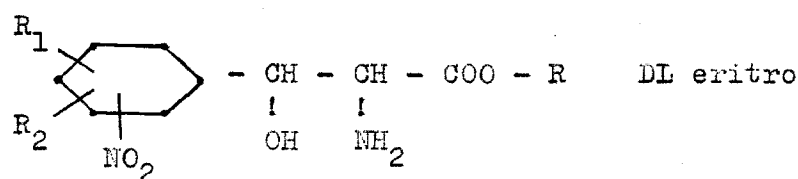
10

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alquilos inferiores o alcoilos inferiores,  $R_3$  es un radical acílico alifático inferior halógeno-sustituido o no.

15

Ahora hemos hallado que los compuestos correspondientes a la citada fórmula pueden prepararse con buen rendimiento empleando como materiales de partida un DL-eritro-nitrofenilserinato de alquilo de la fórmula

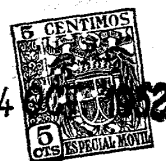
20



25

en la que R representa un grupo alquílico inferior y  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que antes, el cual se obtiene fácilmente por condensación del correspondiente nitrobenzaldehído con el relativo éster de glicina según el mé-

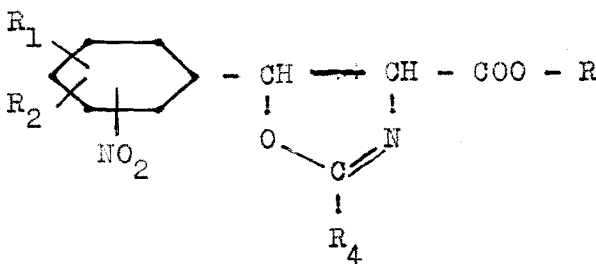
205656



todo empleado por Bergmann y Coll (J. Chem. Soc. 2673 1951)).

En el caso en que se desee un producto final ópticamente activo de forma treo, se puede escindir fácilmente el DL-eritro-nitrofenilserinato de alquilo en sus antípodas ópticos por medio de un ácido dibenzoil-tartárico ópticamente activo según el método descrito en nuestra solicitud de Patente número 205.513.

Transformado pues el racémico o el isomero adecuado ópticamente activo del eritro-nitrofenilserinato de alquilo en el oxazolincarbonato de alquilo de la fórmula



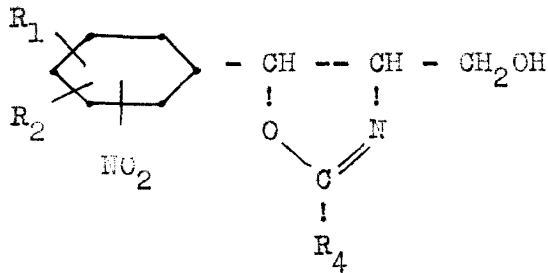
en la que  $R_4$  representa un radical alquílico halógeno-sustituido o no, mediante un acil amino eter o, después de la N-acilación, tratando el eritro-N-acil-nitrofenilserinato de alquilo racémico u ópticamente activo con ácido sulfúrico concentrado y con cloruro de tionilo, sometiendo después el oxazolincarbonato de alquilo de la citada fórmula a una reducción selectiva con  $\text{LiAlH}_4$  o con  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$  a fin de tomar el correspondiente oxazolin-alcohol de la fórmula

205656



mula

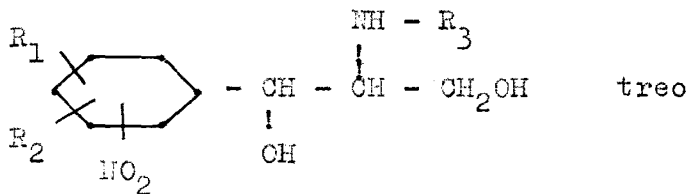
5



e hidrolizando este último en frío o a temperatura ambiente,; por ejemplo, con agua conteniendo algunas gotas de ácido mineral o de un ácido graso alifático inferior, se obtiene el deseado producto final de forma estructural treo de la fórmula

15

20

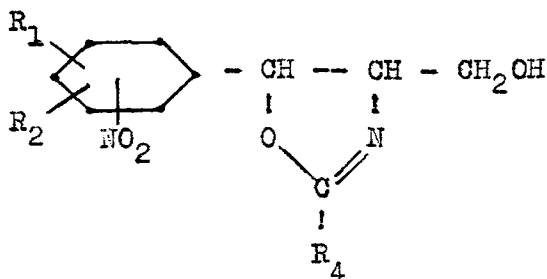


en la que  $R_3$  representa un radical acílico alifático inferior halógeno-sustituído o no.

25

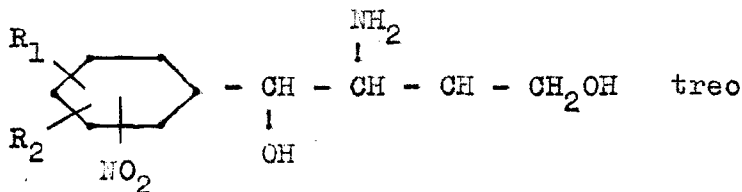
Sin embargo, hemos hallado, según la presente invención, que se pueden obtener los treo-1-nitrofenil-2-N-acilamino-1,3-propanodiolos del arriba mencionado oxazolin-alcohol, de la fórmula

205656



siguiendo los siguientes pasos:

10 Por hidrolisis y simultánea saponificación  
 efectuada haciendo hervir el oxazol-alcohol con ácido halo-  
 genhídrico diluido, se obtiene el halogenhidrato del treo-  
 -1-nitroemil-2-amino-1,3-propanodiol (racémico u óptica-  
 mente activo, según el material de partida empleado), el  
 15 cual, después de la alcalinización de su disolución en agua,  
 produce la nitrobase libre de forma estructural treo, de  
 la fórmula



25 Sometiendo esta última a la N-acilación, por ejemplo, me-  
 diante dicloroacetamida según el método descrito en nues-  
 tra solicitud de Patente número 204.951, se obtiene, en el  
 caso en que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son hidrógeno y el nitrogrupo está en



205656

- 4 000 1962

posición para, con buen rendimiento el DL-treo-respectivamente, el D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-1,3-propanodiol.

5 El procedimiento de la presente invención, que se refiere a un nuevo método para la fabricación del antibiótico cloramfenicol y de determinados derivados del mismo, ofrece grandes ventajas frente a los conocidos hasta ahora, ya que, como fácilmente puede observar el perito en la materia, hay que seguir pocos pasos para obtener el producto final deseado; además, pueden emplearse materiales de 10 partida que son muy convenientes, poco costosos y muy fáciles de preparar (por ejemplo, el DL-eritro-p-nitrofenilserinato de alquilo).

15 Otra ventaja del procedimiento de esta invención es que solo deben emplearse aproximadamente 0,5 moles de  $\text{LiAlH}_4$  para reducir selectivamente 1 mol de oxazolin-carbonato de alquilo; las otras cantidades de  $\text{LiAlH}_4$ , es decir, 0,25 + 0,5 mols, que serían necesarios para la reducción del correspondiente nitrofenilserinato de alquilo, 20 no se emplean.

25 El uso del  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$ , que es equivalente al  $\text{LiAlH}_4$ , por sus propiedades reductoras, comprende otra ventaja económica, siendo el  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$  mucho más barato que el  $\text{LiAlH}_4$ .

E J E M P L O 1.

25,4 g. de L(-)-eritro-p-nitrofenilserinato

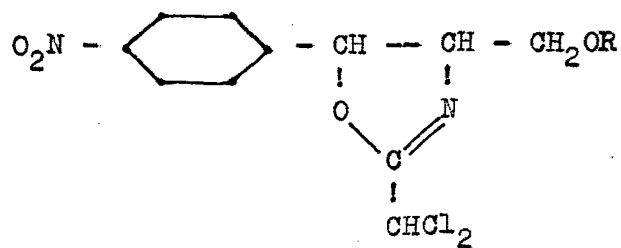




205656

acetato de etilo, el filtrado etéreo separado se añade a los extractos y la mezcla se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtra; el filtrado se seca en vacío. El residuo obtenido es la deseada D-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina bruta de la fórmula.

5



10

15,0 g. de D-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina bruta se agitan en frío con una disolución compuesta de 350 ml. de agua y algunas gotas de ácido clorhídrico concentrado hasta que se obtenga la disolución completa. Después se alcaliniza, en frío, con amoníaco acuoso; se separa el D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol en forma de cristales blancos, los cuales se recogen por filtración y se purifican recristalizando desde alcohol acuoso.

15

20

p.f.: 151-152° C  $(\alpha)_D^{20} = +19,4^\circ$  (en etanol).

EJEMPLO 2.

7,3 g. de D-2-metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina, obtenida con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo nº 1, de L(-)-eritro-p-nitrofenilserinato de etilo y clorhidrato de acetamino etil

205656



eter, se hacen hervir lentamente con 130 c.c. de ácido clorhídrico diluido 5% durante unas 2 horas, y la disolución obtenida se evapora a sequedad en vacío. El residuo, que es el clorhidrato de D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol, se disuelve en una pequeña cantidad de agua y la disolución se alcaliniza con hidrato de sodio a pH 9,5. Después se extrae con 75 c.c. de acetato de etilo por vez durante tres veces. Se reúnen los extractos con un acetato de etilo y se evapora a sequedad, obteniéndose un producto cristalizado que es el deseado D(-)-treo-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol.

p.f.: 160-162° C;  $(\alpha)_D^{27} = -23^\circ$  (en metanol).

5,8 g. de la nitrobase arriba obtenida y 3,2 g. de dicloro-acetamina se disuelven en 40 c.c. de alcohol etílico anhidro y se calienta hasta que no se desarrolle más  $\text{NH}_3$ . Se evapora después a sequedad y el residuo se trata con 10 c.c. de metanol caliente (50%); se filtra y se lavan los cristales sobre el filtro con una pequeña cantidad de metanol frío (50%). Recristalizando los cristales del agua se obtiene el producto final deseado en forma pura, es decir, el D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloro-acetamino-1,3-propanodiol. Punto de fusión: 151-152° C.

La etapa de la dicloroacetilación puede efectuarse también en ausencia de disolvente, calentando, es decir, una mezcla de la nitrobase ópticamente activa y de dicloroacetamida a unos 100-105°, dejando la mezcla a esta temperatura hasta que no se desarrolle más  $\text{NH}_3$ , tratando el residuo en frío con un poco de ácido clorhídrico dilui-



205656

do y extrayendo el total con acetato de etilo. Por evaporación de los extractos con acetato de etilo secos se obtiene el D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol, teniendo las características descritas anteriormente.

5

E J E M P L O 3.

36,6 g. de L(-)-eritro-N-dicloroacetil-p-nitrofenilserinato de etilo se agitan a temperatura ambiente durante unas 12 horas con 50 c.c. de ácido sulfúrico concentrado. Se obtiene una disolución que se enfría a 0° C. y se echa en hielo. El precipitado que se forma se separa, se lava con 500 c.c. de agua fría y después se seca sobre CaCl<sub>2</sub>. La L-2-diclorometil-4-carboxatoxi-5-p-nitrofeniloxazolina ópticamente activa, así obtenida, se transforma después en cloramfenicol siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo número 1.

10

15

20

E J E M P L O 4.

A 3,0 g. de L(-)-eritro-N-acetil-p-nitrofenilserinato de etilo se agregan 35 g. de cloruro de tionilo y se calienta la mezcla a 55-60° C. durante unas dos horas, agitándola continuamente. Se evapora después a sequedad a presión reducida. El residuo semicristalino que se obtiene es la L-metil-4-carboxatoxi-5-p-nitrofeniloxazolina bruta, que se transforma después en cloramfenicol se-

25





205656

5 Esta DL-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxa-  
zolina bruta se somete después al procedimiento descrito en  
el Ejemplo número 1. El producto final obtenido es el clo-  
ramfenicol racémico DL-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroaceta-  
mino-1,3-propanodiol. Punto de fusión: 150-151° C.

10 Se sobreentiende, que en la descripción de  
los citados ejemplos y en las siguientes reivindicaciones,  
se hace referencia a la configuración de los nitrofenil-ami-  
no-propanodiolos ópticamente activos (comprendidos los  
15 cerrados en el anillo) por analogía a la configuración del  
treosio, esto significa que los compuestos diólicos desig-  
nados como D- tienen la misma configuración que el D-treosio,  
mientras los esteres de la p-nitrofenilserina (comprende-  
dos los cerrados en el anillo) ópticamente activos a los  
20 cuales se atribuye la configuración L- tienen la misma con-  
figuración que la L-treonina. Después, el paso desde, por  
ejemplo, una L-fenilserina a un D-diol no implica en rea-  
lidad ningún cambio de configuración, porque en el sistema  
de nomenclatura del que se hace uso, el D-treosio y la L-  
treonina tienen la misma configuración.

La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en Italia con fecha 3 de Abril de 1.952, bajo  
el número P.V. 17.128, se acoge a los beneficios del artí-  
culo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- ooo OO ooo -

205656 - 40



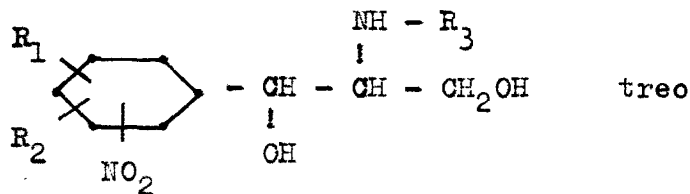
- N O T A -

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

12.- Procedimiento para la preparación de treo-1-nitrofenil-2-N-acilamino-1,3-propanodiolos de la fórmula

10

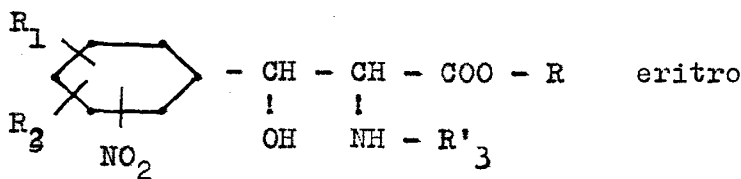


15

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, un radical alquílico inferior o un radical alcoílico inferior y  $R_3$  es un radical acílico alifático inferior halógeno-sustituido o no, caracterizado por transformar un ester de la eritro-nitrofenilserina de la fórmula:

20

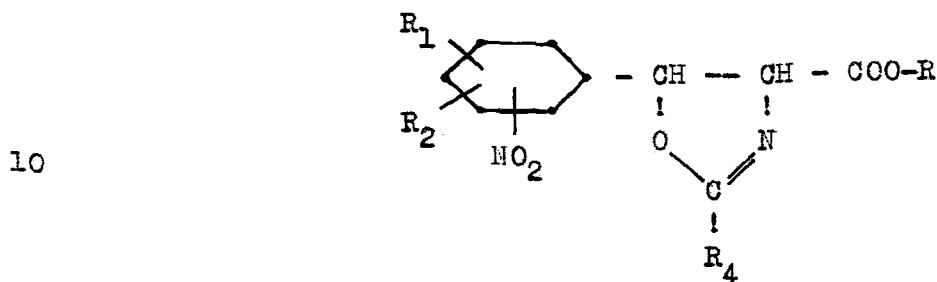
25



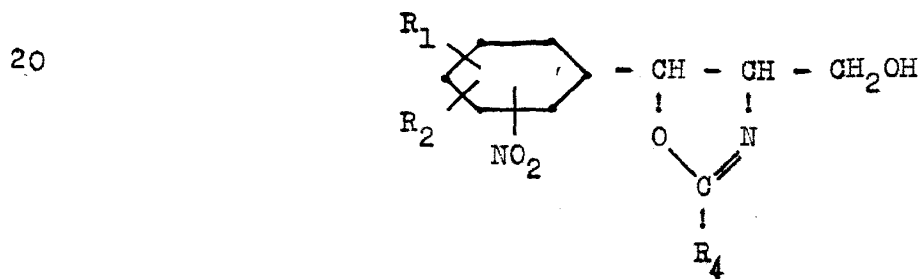
205656



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que anteriormente,  $R_3$  es hidrógeno o un grupo acílico alifático inferior halógeno sustituido o no, y R es un radical alquílico inferior, en el oxazolincarbonato de alquilo de la fórmula



15 en la que  $R_4$  representa un radical alquílico inferior halógeno sustituidos o no, reducir selectivamente este último a fin de obtener un oxazolin-alcohol de la fórmula



en la que  $R_4$  tiene el mismo significado que anteriormente y transformar este compuesto en el deseado producto final.

29.- Procedimiento según la reivindicación



205656

1<sup>a</sup>, en el que el material de partida empleado es L(-)-eritro-p-nitrofenilserinato de etilo, el cual se transforma en la L-2-diclorometil-4-carbetoxi-5-p-nitrofenil-oxazolina mediante el clorhidrato del dicloro-actimino etil eter en ambiente etéreo-acuoso.

5

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el material de partida empleado es el DL-eritro-p-nitrofenilserinato de etilo, el cual se transforma en la DL-2-diclorometil-4-carbetoxi-5-p-nitrofenil-oxazolina mediante el clorhidrato del dicloroacetimino etil eter en ambiente etéreo acuoso.

10

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el material de partida es el L(-)-eritro-N-acetil-p-nitrofenilserinato de etilo, el cual se transforma en la L-2-metil-4-carbetoxi-5-p-nitrofenil-oxazolina por calentamiento durante unas dos horas a 55-60° C. con cloruro de tionilo.

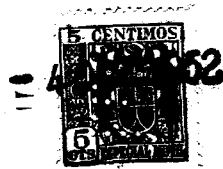
15

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el material de partida empleado es el L(-)-eritro-N-dicloroacetil-p-nitrofenilserinato de etilo el cual se transforma en la L-2-diclorometil-4-carbetoxi-5-p-nitrofenil-oxazolina por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente durante unas 12 horas, echando la disolución en hielo y separando después el precipitado.

20

25

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que la reducción selectiva se efectúa en eter anhidro con  $\text{LiAlH}_4$ , empleando aproximadamente 4 moles de



205656

$\text{LiAlH}_4$  por 1,0 mol de sustancia.

7<sup>o</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que la reducción selectiva se efectúa en éter anhidro con  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$ , empleando, aproximadamente, 0,25 moles de  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$ , por 1,0 mol de sustancia.

5

8<sup>o</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup>, en el que la transformación en el D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloro-acetamino-1,3-propanodiol se efectúa por hidrólisis de la D-2-diclorometil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina, en frío y a temperatura ambiente, con agua que contenga pocas gotas de ácido clorhídrico, alcalinizando la disolución obtenida y filtrando el precipitado.

10

9<sup>o</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup>, en el que la D-2-metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina ópticamente activa se transforma en el D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloro-acetamino-1,3-propanodiol por hidrólisis y simultánea saponificación, hirviendo con ácido clorhídrico diluido (5%) para obtener el clorhidrato del D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol, descomponiendo en disolución acuosa este clorhidrato con hidrato de sodio, extrayendo la nitrobase libre ópticamente activa con acetato de etilo, evaporando el disolvente, y sometiendo el D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol separado de la N-dicloroacetilación mediante dicloroacetamida según el método descrito en nuestra solicitud de Patente número 204.951.

15

20

25

10<sup>o</sup>.- Procedimiento según las reivindicacio-

205656



nes 1ª y 3ª, en el que la DL-2-diclorometil-4-carbetoxi-5-p-nitrofenil-oxazolina se reduce selectivamente con  $Mg(AlH_4)_2$  en éter anhidro.

5 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el L-2-diclorometil-4-carbetoxi-5-p-nitrofenil-oxazolina se reduce con  $Mg(AlH_4)_2$  en éter anhidro.

10 12ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 3ª, 10ª, en el que la transformación en el DL-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol se efectúa por hidrólisis de la DL-2-dicloro-metil-4-hidroximetil-5-p-nitrofenil-oxazolina, en frío y a temperatura ambiente, con agua que contiene algunas gotas de ácido clorhídrico, alcalinizando la disolución y filtrando el precipitado.

15 13ª.- Un procedimiento para preparar treo-nitrofenil-N-acilamino-propanodiolos.

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

20 La presente Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 4 OCT. 1952  
P. A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder

*Alberto de Elizaburu*