

229944

21 J



229944

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO DE ISO-
XAZOLIDONA", a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA
ROCHE & CIE., SOCIÉTÉ ANONYME, residente en BASILEA (Suiza)
Grenzacherstrasse, nº 124.

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedi-
miento para la preparación de un compuesto de isoxazolidona
conocido, caracterizado por el hecho de que se acila el grupo
amino de un ácido alfa-amino-beta-cloro-propiónico por medio
de ácido acético halogenado, se transforma el ácido alfa-halo-
genacetamina-beta-cloro-propiónico obtenido en el halogenuro
de ácido correspondiente, porque se transforma este último
por medio de hidroxilamina en ácido hidroxámico, porque se
cicliza el mismo por medio de agentes ligeramente básicos y
porque se saponifica por medio de álcalis la halogenacetamino-

5.

10.



21J
229944

-isoxazolidona obtenida.

5. En el primer paso del procedimiento, se une el radical ácido del ácido acético halogenado, por ejemplo del ácido cloro-, tricloro-, bromo-, dibromo-, fluor-, difluor- o, de preferencia, trifluoracético, a la agrupación amino del ácido alfa-amino-beta-cloro-propiónico. La acilación es efectuada ventajosamente mezclando el ácido alfa-amino-beta-cloro-propiónico con anhídrido del ácido halogenacético correspondiente sin empleo de disolventes, siendo calentada la mezcla durante algunos instantes. En el segundo paso del procedimiento, se trata el ácido alfa-halogenacetamino-beta-cloro-propiónico con un agente de halogenación, ventajosamente con pentacloruro de fósforo en cloruro de acetilo o éter. La transformación del halogenuro de ácido obtenido en ácido hidroxámico, por medio de hidroxilamina, es efectuada ventajosamente en agua o en un disolvente orgánico tal como el éter, el dioxano, etc. Para purificar el ácido hidroxámico formado se le puede transformar en su sal cúprica, que luego es aislada y purificada, y se libera el ácido de esta última por medio de sulfuro de hidrógeno o de ácido sulfúrico diluido. Se transforma el ácido alfa-halogenacetamino-beta-cloro-propionhidroxámico en el derivado de isoxazolidona correspondiente por ciclación mediante agentes ligeramente básicos; para efectuar esto es particularmente ventajoso utilizar una solución acuosa de bicarbonato sódico y trabajar a una temperatura situada entre 20 y 50°C. La 4-(alfa-halogenacetamino)-3-isoxazolidona obtenida no debe ser aislada necesariamente; la eliminación de la agrupación halogenacetilo puede ser efectuada muy bien, por saponificación mediante álcalis, en la propia mezcla de ciclación. Como agente alcalino se utilizará ventajosamente soluciones acuosas diluidas
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



22944

de hidróxidos de álcalis o de amoníaco; se puede, por ejemplo añadir amoníaco diluido a la solución de ciclación y dejar el todo en reposo a temperatura ambiente durante cierto tiempo. Así se forma la 4-amino-3-isoxazolidona que es muy fácilmente soluble en agua. A fin de aislar y purificar el producto de saponificación, se conduce la solución a través de una columna intercambiadora de cationes en la que la 4-amino-3-isoxazolidona queda fijada. Luego se eluye la columna con una solución acuosa ligeramente amoniacal y se puede precipitar la 4-amino-3-isoxazolidona del eluido por medio de un disolvente orgánico miscible al agua, en el cual la 4-amino-3-isoxazolidona no es más que ligeramente soluble, por ejemplo el alcohol.

Como sustancia de partida, se puede utilizar tanto el ácido alfa-amino-beta-cloro-propiónico racémico como asimismo sus antípodas ópticamente activos.

E J E M P L O

Se introduce, a pequeñas porciones y sacudiendo, 8 g de ácido alfa-amino-beta-cloro-propiónico en 24 g de anhídrido trifluoracético, y el todo se disuelve casi totalmente. Luego se calienta aún durante 10 minutos a 60°C y se elimina los compuestos volátiles por evaporación al vacío de la trompa de agua. Se disuelve en éter y se filtra; así se puede recuperar un poco de materia de partida. Concentrando el filtrado se obtiene un aceite viscoso. Después de adición de un poco de benceno y de enfriar, el aceite cristaliza al cabo de unas horas. Recristalizado en una mezcla de benceno y de éter de petróleo, el ácido alfa-trifluoracetamino-beta-cloro-propiónico funde a 68-70°C.

Se disuelve 12.4 g de ácido alfa-trifluoracetamino-beta-cloropropiónico en 120 cc de éter seco y se enfría la solu-

21 JUL



229944

- ción a 0°C. Luego se añade, de una vez, 12.5 g de pentacloruro de fósforo y se sacude durante dos horas a la temperatura ambiente. Luego se separa por filtración un poco de compuesto resinoso, y se concentra completamente al vacío de la trompa de agua, a la temperatura ambiente. Como residuo se obtiene un aceite viscoso que se solidifica cuando se lo deja en reposo durante cierto tiempo en el refrigerador. El cloruro de ácido alfa-trifluoracetamino-beta-cloro-propiónico es utilizado sin otra purificación.
- 5.
10. Se disuelve 11.7 g del cloruro de ácido bruto así obtenido en 150 cc de éter seco y se enfría la solución a 0°C. Se adiciona, gota a gota y removiendo, una solución de 3 g de hidroxilamina en solución en 50 cc de dioxano, después se elimina el hidrocloreto de hidroxilamina que se separa al cabo de 30 minutos. El filtrado es concentrado al vacío de la trompa de agua y sacudido con 100 cc de agua, disolviéndose la mayor parte de él. Se separa la parte resinosa por filtración y se adiciona la solución acuosa de una solución de acetato cúprico en exceso, y de esta manera se separa la sal cúprica del ácido hidroxámico. Se centrifuga, se decanta, se disuelve la sal en 200 cc de alcohol y se conduce, durante 30 minutos, una fuerte corriente de sulfuro de hidrógeno a través de la solución alcohólica. Después de adición de 5 g de carbón animal, se separa el sulfuro cúprico por filtración y se concentra la solución a aproximadamente 40°C al vacío de la trompa de agua. El residuo se presenta bajo la forma de un jarabe viscoso incoloro (ácido alfa-trifluoracetamino-beta-cloro-propionhidroxámico), que toma una coloración rojo vivo cuando se le añade cloruro férrico.
- 15.
- 20.
- 25.
30. Se disuelve 1.5 g del ácido alfa-trifluoracetamino-

229944

21



5. -beta-cloro-propionhidroxámico así obtenido, en 10 cc de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se calienta durante 10 minutos a 40-50°C; se añade en seguida 30 cc de amoníaco normal, después se deja la solución en reposo durante 15 horas a la temperatura ambiente. Después se concentra a 40°C y al vacío de la trompa de agua, a un volumen de aproximadamente 10 cc, después se filtra en seguida la solución a través de una columna intercambiadora de cationes (Amberlite IR 120). La 4-amino-3-isoxazolidona así formada es eluida con una solución amoniacal 0.2N y la solución amoniacal es concentrada a aproximadamente 10 cc al vacío de la trompa de agua, a una temperatura máxima de 50°C. Se añade un poco de carbón animal, luego se filtra, se adiciona alcohol y se concentra al vacío a una temperatura máxima de 40°C; de esta manera se separan copos. Se filtra aún una vez, se adiciona de nuevo alcohol y se concentra al vacío, separándose así la 4-amino-3-isoxazolidona bajo la forma de agujas afeltradas. Punto de fusión 141-143°C.
- 10.
- 15.

20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios, tiempos y temperaturas más convenientes por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

25. Descrito el objeto de la presente invención, se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza n° 22 450, del 22 de Julio de 1955.

229944

21 JUL



- 5. 1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de isoxazolidona, caracterizado porque se acila la agrupación amino de un ácido alfa-amino-beta-cloro-propiónico por medio de un ácido acético halogenado, se transforma el ácido alfa-halogenacetamino-beta-cloro-propiónico obtenido en el halogenuro de ácido correspondiente, se transforma este último por medio de hidroxilamina en ácido hidroxámico, se cicliza éste por medio de agentes ligeramente básicos y se saponifica por medio de álcalis la halogenacetamino-isoxazolidona obtenida.
 - 10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como agente de acilación el anhídrido trifluoracético.
 - 15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma el ácido alfa-halogenacetamino-beta-cloro-propiónico en el cloruro de ácido correspondiente por medio de pentacloruro de fósforo.
 - 20. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza para la ciclación una solución de bicarbonato de álcalis como agente ligeramente básico.
 - 25. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la saponificación es efectuada por medio de amoníaco diluido.
 - 30. 6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de isoxazolidona.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Julio de 1956

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S. A.

P.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

0/mr.