

AÑO 1958

Expediente núm. _____



244874

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

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

Suiza domiciliado en BASILEA (Suiza)

calle de - - - - - núm. - - - - -

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO

ALFA-CLORO-BETA-AMINOCARBOXÍLICO"

Nº 10231

Agente Sr. JAIMÉ ISERN MIRALLES



244874

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO ALFA-CLORO-BETA-AMINO-CARBOXÍLICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de derivados del ácido alfa-cloro-beta-amino-carboxílico que poseen la fórmula general



5. en la cual R_1 representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, y

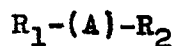
R_2 representa ciano, carboxilo, carbamida, N-hidroxicarbamida o carbalcoxi,

24487424



y sales de los mismos con grandes rendimientos.

El procedimiento que es objeto de este invento comprende el hacer reaccionar un compuesto cloro que tenga la fórmula general



II

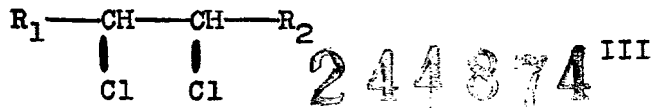
5. en la cual A representa un radical monocloro-etileno en el cual el átomo de cloro está ligado al átomo de carbono adyacente a R_2 o bien un radical 1,2-dicloro-etileno, y

10. R_1 y R_2 presentan el mismo significado indicado antes, con amoníaco líquido y, si se desea, el convertir el producto resultante en un éster y/o en una sal de adición ácida.

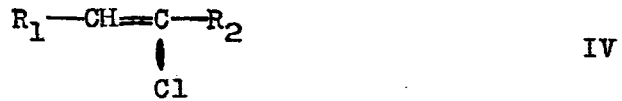
15. Los radicales típicos representados por R_1 incluyen grupos alquilo tales como los de bajo peso molecular, por ejemplo grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares; grupos cicloalquilo tales como el ciclopentilo y el ciclohexilo; grupos arilo monocíclicos tales como el fenilo, el p-nitrofenilo, etc.; y grupos alquilo fenilados de bajo peso molecular tales como el bencilo y similares. Grupos preferentes representados por R_2 son los grupos carbalcoxi de bajo peso molecular tales como el carbometoxi, el carbetoxi, el carbopropoxi, el carbisopropoxi, el carbobutoxi, etc.

20. Materiales iniciales son de preferencia los ésteres alquílicos de bajo peso molecular del ácido alfa-cloroacrílico y el ácido alfa-clorocrotónico, en especial los ésteres metílico, etílico e isopropílico. Los compuestos alfa,beta-dicloro de

25. la fórmula general



5. en la cual R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes, son particularmente convenientes como compuestos iniciales por cuanto son fáciles de adquirir. Cuando se les trata con amoníaco líquido, estos compuestos alfa,beta-dicloro se convierten primeramente en los correspondientes compuestos alfa-monocloro de la fórmula



10. en la cual R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes. A medida que prosigue la reacción, estos compuestos alfa-monocloro se convierten en los compuestos de la fórmula I.

15. Si el símbolo R_2 de la fórmula II representa un grupo carbometoxi, el principal producto de la reacción es la amida de ácido. Sin embargo, en el caso de los ésteres homólogos de alto peso molecular, tales como los ésteres etílico, propílico, isopropílico o butílico, el grupo éster se mantiene por lo general invariable durante la reacción.

20. Los compuestos obtenidos por medios del invento que se presenta forman sales de adición ácidas por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como los ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; o ácido oxálico, ácidos arilsulfónicos, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, etc.

En tanto que los productos no sean ésteres, pueden ser

244874



esterificados por tratamiento con un agente esterificante, tal como los ácidos minerales alcohólicos, por ejemplo ácido clorhídrico en etanol, ácido sulfúrico en metanol, etc.

5. A fin de impedir la polimerización durante la reacción con el amoníaco líquido, pueden agregarse a la mezcla reaccionante inhibidores de la polimerización tales como la hidroquinona, la p-fenilenediamina, la difenilamina, la fenil-beta-naftilamina, etc.

10. Los compuestos que resultan de este invento son útiles como intermediarios para la preparación de ácidos alfa-amino-beta-hidroxicarboxílicos o ésteres de los mismos, por ejemplo serina o éster metílico de la serina, ácidos alfa-amino-beta-clorocarboxílicos, por ejemplo ácido alfa-amino-beta-cloropropiónico, y 4-amino-3-isoxazolidona así como derivados de los mismos substituídos en 5.

15. Los ejemplos que se dan a continuación tienen por objeto ilustrar el invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

20. Se agregaron lentamente, gota a gota, en un litro de amoníaco líquido 78 g de alfa,beta-dicloropropionato metílico. Se removió la mezcla reaccionante durante un período de 3 horas y luego se evaporó hasta sequedad. Luego se trató el residuo, enfriado a 0°, con 150 cc de ácido clorhídrico en solución alcohólica fría al 30%. Después de dejar reposar durante 15 horas

25. la mezcla reaccionante, se la trató con 250 cc de alcohol absoluto al mismo tiempo que se la agitaba, y luego se filtró. Se extrajo el residuo varias veces con alcohol absoluto en ebullición. De los filtrados combinados se obtuvo por concentración

30. clorhidrato de alfa-cloro-beta-amino-propionamida, la cual fue



244874

cristalizada del alcohol; punto de fusión, 145-146°.

Tomando por materia prima el alfa,beta-dicloro-propionato etílico se obtuvo de manera análoga clorhidrato de alfa-cloro-beta-amino-propionato etílico, el cual fundió a 104-106°.

5. Empleando como material inicial alfa,beta-dicloro-propionato isopropílico se obtuvo clorhidrato de alfa-cloro-beta-aminopropionato isopropílico, de punto de fusión 91-92°.

10. Se trataron al reflujo durante 4 horas en 300 cc de metanol absoluto 32 g de clorhidrato de alfa-cloro-beta-amino-propionamida, introduciendo al mismo tiempo ácido clorhídrico. Se evaporó la solución hasta 150 cc y se separó por filtración el cloruro de amonio precipitado. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, se le recogió en 35 cc de metanol absoluto y luego se le filtró. Se trató el filtrado con 300 cc de éter absoluto y se le refrigeró hasta -15°. Se obtuvo clorhidrato cristalino de alfa-cloro-beta-amino-propionato metílico, el cual, después de la recristalización, fundió a 101-103°.

15. Se trataron al reflujo con 400 cc de ácido clorhídrico 4n 10 g de clorhidrato de alfa-cloro-beta-amino-propionamida. Se evaporó la solución hasta la sequedad. Luego se disolvió el residuo en 6 cc de agua y se le neutralizó con solución 4n de hidróxido de litio. El ácido alfa-cloro-beta-amino-propiónico formado fue precipitado por adición de 150 cc de etanol; punto de fusión, 161-162°.

25. E J E M P L O 2.

30. A un litro de amoníaco líquido se agregaron 41 g de alfa-cloro-acrilato metílico y se dejó reposar la mezcla hasta el día siguiente. Luego se la evaporó hasta sequedad. Al mismo tiempo que se refrigeraba con hielo, se agregaron 90 cc de ácido clorhídrico en solución alcohólica al 30% y se continuó remo-

244874



viendo durante 30 minutos. El residuo cristalino, que comprendía clorhidrato de alfa-cloro-beta-amino-propionamida, fue filtrado y recristalizado de alcohol-éter.

5. Tratando alfa-cloro-acrilato etílico de la misma manera con amoníaco líquido, se obtuvo alfa-cloro-beta-amino-propionato etílico.

Tomando por materia prima el alfa-cloro-acrilato isopropílico, se obtuvo alfa-cloro-beta-amino-propionato isopropílico.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada 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 y aparatos más adecuados, por quedar todo ello
15. comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

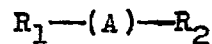


N O T A

244874

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 51.969 del 25 de Octubre de 1957.

5. 1. Procedimiento para la fabricación de derivados del ácido alfa-cloro-beta-aminocarboxílico y sales de los mismos, el cual comprende el hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general



10. en la cual A representa un radical monocloro-etileno en el que el átomo de cloro está ligado al átomo de carbono adyacente a R_2 o bien un radical 1,2-dicloro-etileno,

R_1 representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, y

15. R_2 representa un grupo ciano, carboxilo, carbamida, N-hidroxicarbamida o carbalcoxi,

con amoníaco líquido y, si se desea, el convertir el producto resultante en un éster y/o en una sal de adición ácida.

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un inhibidor de la polimerización.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 está constituido por hidrógeno o un radical alquilo de bajo peso molecular y R_2 es un grupo carbalcoxi de bajo peso molecular.



244874

2405

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar con amoníaco líquido alfa,beta-dicloropropionato metílico y se convierte en éster la amida de ácido resultante.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar con amoníaco líquido alfa-cloroacrilato metílico y se convierte en éster la amida de ácido resultante.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto cloro que se emplea es alfa, beta-dicloropropionato etílico.
7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto cloro que se emplea es alfa, beta-dicloropropionato isopropílico.
8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto cloro que se emplea es alfa-cloro-acrilato etílico.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto cloro que se emplea es alfa-cloro-acrilato isopropílico.
10. Procedimiento para la fabricación de derivados del ácido alfa-cloro-beta-amino-carboxílico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 24 de Octubre de 1958

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

p.a.

JUAN BERNABÉ
P. B.

tr:sb
mr.