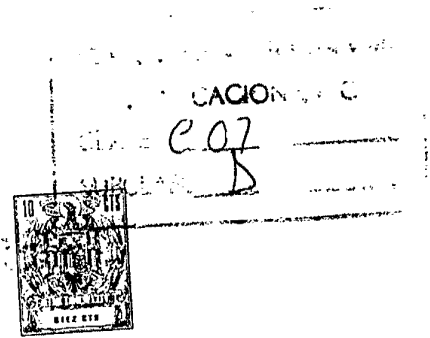


385525



**Memoria descriptiva**

**385525**

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FISONS LIMITED

entidad / ~~de origen británico~~ británica.

con domicilio en Harvest House, Felixstowe, Suffolk, Inglaterra.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE 3-AMINO-2-OXAZOLIDONA"

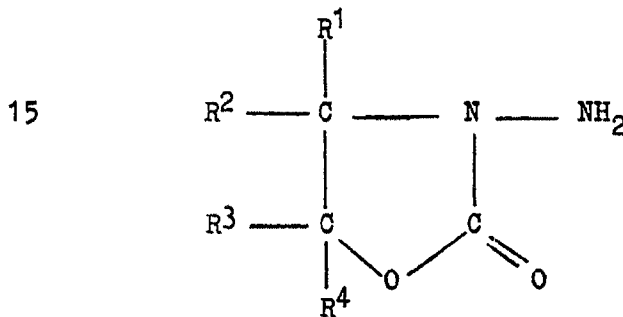
(Clase Internacional C07d)



La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de 3-amino-2-oxazolidonas.

El compuesto 3-amino-2-oxazolidona es útil, entre otras aplicaciones, como producto intermedio en la preparación del compuesto veterinario N-(5-nitro-2-furfurilideno)-3-amino-2-oxazolidona. La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 3-amino-2-oxazolidona y alcohol-derivados de la misma a partir de las correspondientes beta-hidroxietil-hidrazinas.

Conforme a ello, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una 3-amino-2-oxazolidona de la fórmula general



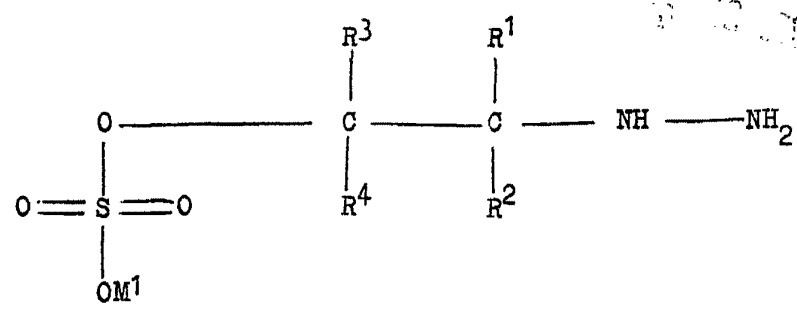
20 donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno o alcohol inferior (por ejemplo alcohol de 1 a 5 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo o butilo), procedimiento que comprende tratar una sal de metal alcalino o de amonio de un derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo que tiene la fórmula:

25

385525

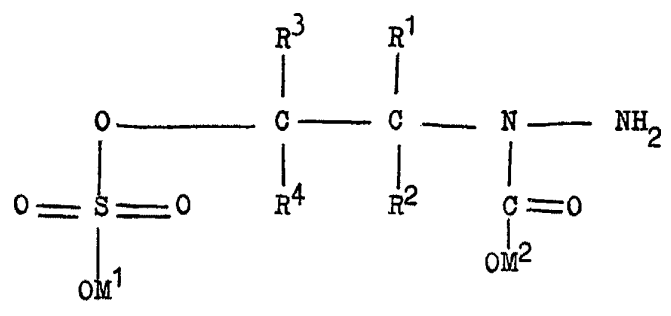


5



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen la definición dada arriba,  
 y M<sup>1</sup> es un catión de metal alcalino o el ión amonio, con  
 10 un bicarbonato de metal alcalino o de amonio, o con dióxido  
 de carbono en presencia de un hidróxido de metal alcali-  
 no o de amonio, para formar el correspondiente carbazato  
 de la fórmula:

15



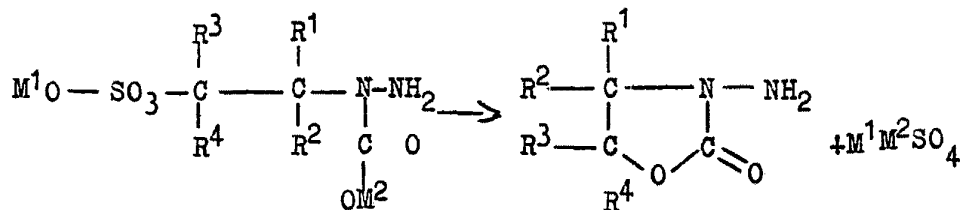
20

donde M<sup>2</sup> es un catión de metal alcalino o el ión amonio,  
 que puede ser igual o diferente de M<sup>1</sup>, y calentar al car-  
 bazato para originar la ciclización a la correspondiente  
 3-amino-2-oxazolidona.

25

La ciclización del carbazato tiene lugar con la  
 eliminación del sulfato de metal alcalino o sulfato de amo-  
 nio de acuerdo con la ecuación:

385525



5

Preferiblemente,  $M^1$  y  $M^2$  son, ambos, sodio.

En una realización preferida de la presente invención, la sal de metal alcalino o de amonio del derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se forma neutralizando el correspondiente sulfato de beta-hidrazinoetilo con un álcali que contiene iones de metal alcalino o de amonio, tal como  $M^1\text{OH}$ ,  $M^1_2\text{CO}_3$  ó  $M^1\text{HCO}_3$ . La sal de metal alcalino o de amonio del sulfato de beta-hidrazinoetilo se hace reaccionar luego adecuadamente in situ con el bicarbonato de metal alcalino o de amonio  $M^2\text{HCO}_3$ , o con dióxido de carbono en presencia del hidróxido de metal alcalino o de amonio  $M^2\text{OH}$ .

10

15

Si el sulfato de beta-hidrazinoetilo se neutraliza con una solución de hidróxido de metal alcalino o de amonio  $M^1\text{OH}$ , el bicarbonato  $M^2\text{HCO}_3$  se puede añadir directamente a la solución en forma de una solución acuosa o en forma sólida.

20

Por adición de un exceso del hidróxido  $M^1\text{OH}$ , el bicarbonato se puede formar in situ haciendo pasar una corriente de  $\text{CO}_2$  a través de la solución.

25

La neutralización por el carbonato  $M^1_2\text{CO}_3$  da lugar a bicarbonato, como sigue:

385525



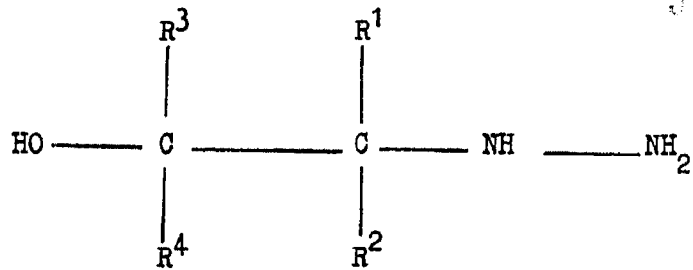


de acuerdo con esta realización puede hacerse simultáneamente o después de la adición del bicarbonato necesario para la neutralización. En el primer caso, la neutralización y el tratamiento de acuerdo con la invención pueden efectuarse tratando 1 mol de sulfato de beta-hidrazinoetilo con 4 a 11 moles de un bicarbonato de amonio o de metal alcalino.

La ciclización del carbazato puede llevarse a cabo sin la separación del carbazato de la solución en la que se forma. La solución se calienta preferiblemente hasta por encima de 60° C pero no por encima de 80° C, preferiblemente no por encima de 70° C, durante un periodo de por ejemplo 0,5 a 5 horas, y convenientemente durante un periodo de aproximadamente una hora. Alternativamente, la solución puede calentarse a una temperatura intermedia a 30 a 50° C, por ejemplo de 35 a 45° C, durante aproximadamente una hora, y calentarse después a una temperatura de 60 a 80° C, por ejemplo de 65 a 75° C, durante aproximadamente una hora más.

En una realización preferida de la invención, el derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se prepara calentando el correspondiente sulfato de beta-hidroxietilhidrazina en una atmosfera inerte tal como nitrógeno, a una temperatura de 100 a 120° C, y a presión reducida, por ejemplo a una presión de 0,5 a 5 mm. Hg, tal como aproximadamente de 1 mm. Hg, hasta que cesa prácticamente el desprendimiento de agua. El sulfato de beta-hidroxietilo se prepara preferiblemente tratando una beta-hidroxietilhidrazina de la fórmula:

385525



5

con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  del 40-60%. La temperatura de la reacción nopa-  
rece ser crítica y puede variar desde la ambiente hasta  
el punto de ebullición de la solución.

10

En una realización particularmente preferida,  
en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son hidrógeno, el sulfato de  
beta-hidrazinoetilo se prepara tratando beta-hidroxietyl-  
hidrazina con ácido sulfúrico en un medio acuoso, y sepa-  
rando el agua libre y el agua de reacción por destilación  
azeotrópica con un disolvente inerte para formar sulfato  
de beta-hidrazinoetilo.

15

20

Se prefiere utilizar la beta-hidroxietyl-hidra-  
zina y el ácido sulfúrico en proporciones sustancialmente  
estequiométricas, pero puede utilizarse, si se desea, un  
exceso de ácido sulfúrico. Los reactivos se mezclan con-  
venientemente en forma de sus soluciones acuosas; por ejem-  
plo, una solución acuosa que contiene 30 a 70%, preferible-  
mente 40 a 60%, en peso, de beta-hidroxietyl-hidrazina, pue-  
de mezclarse con ácido sulfúrico acuoso que contiene 30 a  
70%, preferiblemente 40 a 60%, en peso, de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

25

30

La destilación azeotrópica se efectúa añadiendo  
a la mezcla de reacción un disolvente inerte que forma un  
azeotropo con el agua, y destilando. El disolvente se pue-  
de añadir a la mezcla de reacción en cualquier etapa antes  
del mezclado o durante el mismo, pero se añade conveniente-



mente después del mezclado. En una realización preferida,  
el disolvente añadido es inmisible con el agua, y se se-  
para del azeótropo condensado de dos fases, por ejemplo  
en un colector de destilado de Dean y Stark, haciéndolo  
5 regresar al recipiente en ebullición que contiene la mezcla  
de reacción. La destilación se lleva a cabo preferiblemente  
a la presión atmosférica, pero se pueden utilizar, si así  
se desea, presiones mayores o menores.

Preferiblemente, el disolvente y el agua forman  
10 un azeótropo que tiene un punto de ebullición de 70° a  
115°C. Disolventes adecuados incluyen ciclohexano e hidro-  
carburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno;  
prefiriéndose el tolueno.

Después de terminada la destilación azeotrópica,  
15 el producto sulfato de beta-hidrazinoetilo queda general-  
mente en forma de un aceite. Puede disolverse en agua pa-  
ra separarlo del disolvente, y la solución acuosa así for-  
mada se puede utilizar como tal en procedimiento subsiguien-  
tes o bien se puede precipitar a partir de la misma el sul-  
20 fato de beta-hidrazinoetilo.

Los ejemplos que siguen se dan únicamente a tí-  
tulo de ilustración.

#### Ejemplo 1

25 Se disolvió beta-hidroxiethylhidrazina (15,2 g,  
0,2 moles) en 15 ml de agua y se enfió a 10°C. Se añadió  
gota a gota ácido sulfúrico (50%) hasta que el pH llegó  
a 5, y se agregó después una cantidad igual de ácido. Se  
calentó la solución a 80°C bajo una presión de 15 mm Hg  
30 para separar el agua. El producto se calentó luego a 110°C



75 210 1911  
en atmósfera de nitrógeno puro seco a la presión de 1 mm Hg hasta que se hubo separado la totalidad del agua formada.

5 Se dejó enfriar el sulfato de beta-hidrazinoetilo, y se disolvió luego en 35 ml de agua, enfriándolo a 10°C. Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico al 37,5% peso/volumen (18,5 ml) mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 14°C. Se añadió bicarbonato sódico (15,7 g, 0,18M) y la mezcla se agitó a la temperatura  
10 ambiente hasta que todo el bicarbonato se hubo disuelto y luego durante 2 horas más.

Se calentó la solución a 40°C durante 1 hora, y después a 70°C durante 1 hora. Se separó un precipitado blanco de sulfato sódico. La solución se evaporó a sequedad y el sólido se extrajo con etanol caliente. La separación del etanol dió un líquido viscoso del cual cristalizó por enfriamiento, 3-amino-2-oxazolidona cruda (11,5 g).  
15 La 3-amino-2-oxazolidona cruda contenía 5,8 g de 3-amino-2-oxazolidona; un rendimiento del 29%.

20

### Ejemplo 2

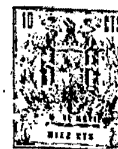
Se añadieron 19,6 partes de ácido sulfúrico del 50% a 7,6 partes de beta-hidroxietil-hidrazina en 8 partes de agua. Se añadieron 50 ml de tolueno y se destiló la mezcla, a la presión atmosférica, utilizando un colector de  
25 destilado de Dean y Stark, para separar el agua del destilado de dos fases, haciéndose regresar la fase más ligera de tolueno al recipiente de ebullición. La reacción se completó en 2 horas.

30

El producto aceitoso se disolvió en 15 ml de

1.12.70

385525



agua, se separó del tolueno, y se precipitó el sulfato de beta-hidrazinoetilo por adición de metanol. El rendimiento de sulfato de beta-hidrazinoetilo fué 85%.

5 Se añadieron gota a gota 10 g del sulfato de beta-hidrazinoetilo, disueltos en 15 ml de agua, en el transcurso de 0,5 horas, a 29,61 g de bicarbonato sódico en 150 ml de agua destilada a 30°C. La solución se agitó a esta temperatura durante 0,5 horas más y se trató luego a 70° durante 1 hora. La solución se evaporó a sequedad y el sólido  
10 se extrajo con etanol caliente. La separación del etanol dió un líquido viscoso a partir del cual se cristalizó por enfriamiento 3-amino-2-oxazolidona cruda (10,0 g). El material crudo contenida 4,9 g de 2-amino-2-oxazolidinona; un rendimiento de 75%.

15

### Ejemplo 3

Se disolvió beta-hidroxiethylhidrazina (228 g, 3M) en agua destilada (228 g) y se enfrió a 15°C. Se añadió lentamente ácido sulfurico (50% peso/peso 822 g), manteniendo  
20 la temperatura por debajo de 20°C. Se añadió tolueno (300 ml) y se calentó la mezcla a reflujo. El azeótropo agua/tolueno se recogió en un colector de Dean y Stark, del cual se recogió el agua y se hizo volver el tolueno al recipiente de reacción. Durante la reacción se hizo borbotear lentamente nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Cuando  
25 ya no destilo más agua como azeótropo, la mezcla se enfrió a 90°C y se añadió agua (690 ml) para disolver el sulfato de beta-hidrazinoetilo. La capa acuosa se separó luego de la capa de tolueno.

30

Se agitó bicarbonato amónico (1374 g) con agua



(1.420 g) y se calentó a 30° C. La solución de sulfato de beta-hidrazinoetilo se añadió al bicarbonato durante 30 minutos, manteniéndose la mezcla de reacción a 30° C durante todo este tiempo. La mezcla de reacción se agitó luego a 30° C durante 30 minutos más y se calentó luego a 70° C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con ácido sulfúrico concentrado (500 g). Por análisis, se comprobó que la solución resultante contenía sulfato de 3-amino-2-oxazolidinona (295 g), lo que representa un rendimiento de 65 % basado en la beta-hidroxiethylhidrazina.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 14 de Noviembre de 1.969 con el número 55805/69; el 30 de Enero de 1.970 con el número 4474/70 y el 19 de Febrero de 1.970 con el número 7915/70, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

#### N O T A

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

1º.- Un procedimiento para la preparación de un derivado de 3-amino-2-oxazolidona de la fórmula general:

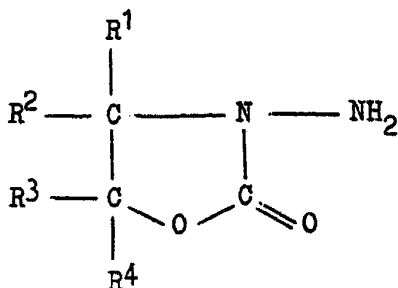
1.12.70

- 11 -

385525

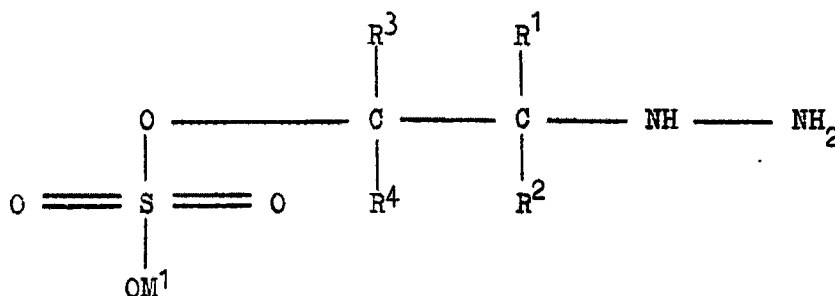


5



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno o alcoholo inferior, procedimiento que comprende tratar una sal de metal alcalino o de amonio de un derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo que tiene la fórmula:

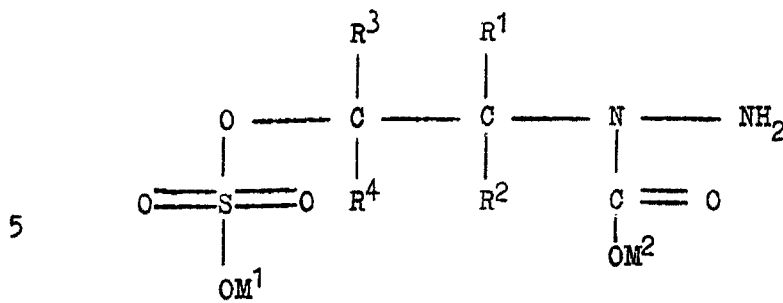
15



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen la definición dada arriba, y M<sup>1</sup> es un catión de metal alcalino o amonio, con un bicarbonato de metal alcalino o de amonio, o dióxido de carbono en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de amonio para formar el correspondiente carbazato de la fórmula:

1.12.70

385525



donde  $M^2$  es un catión de metal alcalino o amonio, que puede ser igual o diferente de  $M^1$ , y calentar el carbasato  
 10 para causar la ciclización a la correspondiente 3-amino-2-oxazolidona.

2º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la sal de metal alcalino o de amonio del derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se forma  
 15 neutralizando el correspondiente sulfato de beta-hidrazinoetilo con un álcali que contiene iones de metal alcalino o de amonio.

3º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se neutraliza con un hidróxido de fórmula  $M^1OH$ ,  
 20 donde  $M^1$  es metal alcalino o amonio.

4º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en el que se añade un exceso del hidróxido al derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo y se hace pasar  
 25 dióxido de carbono a través de la solución para formar in situ el bicarbonato para su reacción con la sal del derivado de beta-hidrazinoetilo que se forma.

5º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se neutraliza con un carbonato de fórmula  $M_2^1CO_3$ ,  
 30

1.12.70



donde M<sup>1</sup> es metal alcalino o amonio.

5 6<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que se añade un exceso del carbonato al derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo para formar in situ el bicarbonato para su reacción con la sal del sulfato de beta-hidrazinoetilo que se forma.

7<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se neutraliza con un bicarbonato de fórmula  
10 M<sup>1</sup>HCO<sub>3</sub>, donde M<sup>1</sup> es metal alcalino o amonio.

8<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la neutralización del derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se efectúa a una temperatura comprendida entre 10<sup>o</sup> C y la ambiente.

15 9<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 ó la reivindicación 5 en el que la neutralización del sulfato de beta-hidrazinoetilo se efectúa a temperatura inferior a 15<sup>o</sup> C.

20 10<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la reacción de la sal del derivado de beta-hidrazinoetilo con el bicarbonato se efectúa a una temperatura de 10<sup>o</sup> C hasta 40<sup>o</sup> C.

25 11<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en el que dicha reacción se efectúa a 30<sup>o</sup>C aproximadamente.

30 12<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la sal del derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se hace reaccionar con el bicarbonato en una proporción molar de 1 : 3 a

1.12.70

385525



10.

13<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 en el que la proporción molar es 1 : 4 a 6.

14<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el carbazato se cicla sin su separación de la mezcla de reacción.

15  
10 15<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el carbazato se cicla calentando a una temperatura de 60<sup>o</sup> C a 80<sup>o</sup> C durante 0,5 a 5 horas.

16<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 en el que la temperatura es de 60<sup>o</sup> C a 80<sup>o</sup> C.

15 17<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el carbazato se cicla calentando a 30<sup>o</sup> C hasta 50<sup>o</sup> C durante aproximadamente 1 hora, y calentando luego a 60<sup>o</sup> hasta 80<sup>o</sup> C durante una hora más.

20 18<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el derivado de sulfato de beta-hidrazinoetilo se prepara calentando el correspondiente sulfato de beta-hidroxietilhidrazina a una temperatura de 100<sup>o</sup> a 120<sup>o</sup> a presión reducida.

25 19<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que se prepara sulfato de beta-hidrazinoetilo tratando beta-hidroxietilhidrazina con ácido sulfúrico en un medio acuoso, y separando el agua libre y el agua de reacción por destilación azeotrópica con un disolvente inerte.

30 20<sup>o</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17 en el que el disolvente inerte es ciclohexano

1.12.70



o un hidrocarburo aromático.

21<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la preparación de un derivado de 3-amino-2-oxazolidona.

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

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

12.70  
MTR/.

385525