

410174

CASE G.301



Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>C07C//A61K</u>

410174

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETAMBUTOL", a favor de la firma italiana Societa Farmaceutici Italia S.p.A., residente en MIAN (Italia).

- o -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de etambutol.

- El etambutol, nombre genérico correspondiente al (+)-2,2'-(etilendimino)-di-butan-1-ol, es un producto conocido desde 1961 (J. Am. Chem. Soc. 83, 1961, pág. 2212) que tiene notable actividad antituberculosa. Se han descrito diversos métodos para preparar el etambutol, tanto en la literatura científica como en la de patentes; por ejemplo, R. G. Wilkinson y col., J. Am. Chem. Soc. 83, 1961, pág. 2212, y patente norteamericana N<sup>o</sup> 3.176.040, de la American
- 5.
- 10.



Cyanamid y patente japonesa nº 15165/65 de Kaken Kagaku. Los procedimientos descritos y reivindicados en estas patentes para la preparación del 2,2'-(etilendiimino)-di-butan-1-ol consisten fundamentalmente, o bien en hacer reaccionar

5. 2-amino-1-butanol en gran exceso con un di-halo-etano, o bien en condensar 2-amino-1-butanol con glioxal en condiciones reductoras. A pesar del gran exceso de 2-amino-1-butanol, la reacción principal, que proporciona el 2,2'-(etilendiimino)-di-butan-1-ol, se acompaña siempre de reacciones secundarias indeseadas; como la amina es primaria, se forman piperacinas, aziridinas y productos de condensación lineal (polímeros), y debido a la presencia de una función alcohólica, que puede reaccionar asimismo, se forman éteres y morfolinós. En este caso, por lo tanto, la síntesis proporciona, con bajo rendimiento, el producto final mezclado con productos indeseados y a menudo tóxicos.
- 10.
- 15.

20. Se sabe, en efecto, por la literatura que el 2,2'-(etilendiimino)-di-butan-1-ol en forma racémica y "meso" manifiesta, además de actividad antituberculosa, toxicidad potencial que afecta al aparato visual (véase, por ejemplo, R. Carr y col., Arch. Ophtal. 67, 1962, pág. 566, y 68, 1962, pág. 718). Ahora bien, el producto final que se obtiene a partir de 2-amino-1-butanol racémico según los métodos descritos y reivindicados en todas las patentes citadas antes, está siempre representado por las formas racémicas y "meso".
- 25.

Es evidente que este hecho limita el empleo extenso del producto tal cual se obtiene por los procedimientos de dichas patentes. Además, el rendimiento medio de todos estos procedimientos es bastante bajo y por lo tanto no muy

410174



económico.

- Ahora se ha descubierto, y este es el objeto del invento que aquí se expone, un nuevo y útil procedimiento para preparar etambutol con rendimientos elevados y sin que
5. lleve productos secundarios ni de la forma racémica, a partir de 1,2-epoxi-3-buteno, o sea, a partir de un producto de la industria química básica, mucho mas accesible que el 2-amino-1-butanol, empleando una serie de reacciones de fácil aplicación industrial, con lo que se logra una efectiva
10. reducción del coste del producto final.
- El 2-amino-butan-1-ol puede obtenerse a partir de 1-nitro-propano, preparado industrialmente mediante nitración en fase vaporosa de hidrocarburos inferiores; este proceso es muy peligroso y requiere precauciones y plantas
15. apropiadas.
- Luego se hace reaccionar el 1-nitro-propano con formaldehido para obtener una mezcla de 2-etil-2-nitropropan-1,3-diol y de 2-nitro-1-butanol, que se separa por destilación en una planta apropiada debido a lo arriesgado de
20. la operación, y posteriormente se reduce a 2-amino-1-butanol.
- Una desventaja ulterior del empleo de 2-amino-1-butanol para producir etambutol consiste en la dificultad existente en la recuperación del exceso de dicho reactivo necesario para la reacción debido a que es completamente
25. miscible en agua, mientras que, según el procedimiento del presente invento, se utiliza 1,2-epoxi-3-buteno, que puede recuperarse fácilmente merced a su insolubilidad en agua.
- Un objeto ulterior del presente invento radica en un procedimiento ventajoso para la preparación de interme-

410174



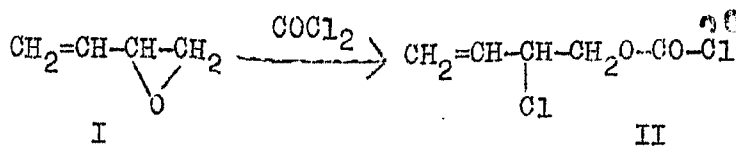
5. diarios insaturados de etambutol, de conformidad con el es-  
quema que se expone más adelante, como el cloroformato de  
2-cloro-3-buten-1-ol (II), el N-benziluretano correspondien-  
te (III), el 4-vinil-3-bencil-oxazolidin-2-ona (IV), el 2-  
-bencilamino-3-buten-1-ol (V) y el (+)-2,2'-(N,N'-dibencil-  
-etilendiimino)-di-3-buten-1-ol (VI) que son nuevos compues-  
tos no descritos en la literatura.

10. El nuevo procedimiento para preparar etambutol,  
que se ilustrará con detalle a continuación, comprende el  
hacer reaccionar 1,2-epoxi-3-buten-1-ol (I), producto industrial  
fácilmente obtenible del butadieno económico, con fosgeno  
para obtener el cloroformato de 2-cloro-3-buten-1-ol (II),  
que se hace reaccionar con una bencilamina  $R-C_6H_4-CH_2NH_2$  pa-  
ra obtener un N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol (III);  
15. tratando este producto con un hidróxido alcalino se forma  
el 4-vinil-3-bencil-oxazolidin-2-ona (IV) el cual, a tempe-  
ratura elevada y en presencia de un exceso de hidróxido al-  
calino da 2-bencil-amino-3-buten-1-ol (V) que luego se di-  
socia para obtener sus antípodos ópticos. El antípoda  
20. (+)-2-bencil-amino-3-buten-1-ol se condensa con un derivado  
de etano elegido del grupo constituido por 1,2-dihaloetano  
y 1,2-ditosiloxietano para obtener (+)-2,2'-(N,N'-dibencil-  
-etilendiimino)-di-3-buten-1-ol (VI) que, mediante hidroge-  
nación catalítica, da (+)-2,2'-(etilendiimino)-butan-1-ol,  
25. o sea, etambutol.

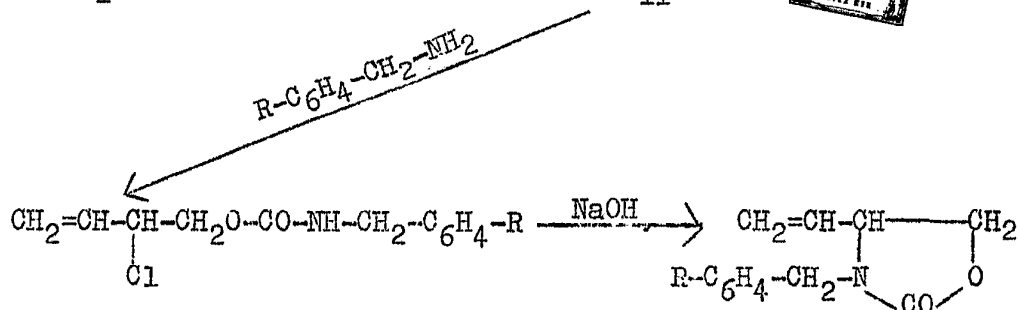
El procedimiento del presente invento puede re-  
presentarse mediante el esquema siguiente:

---

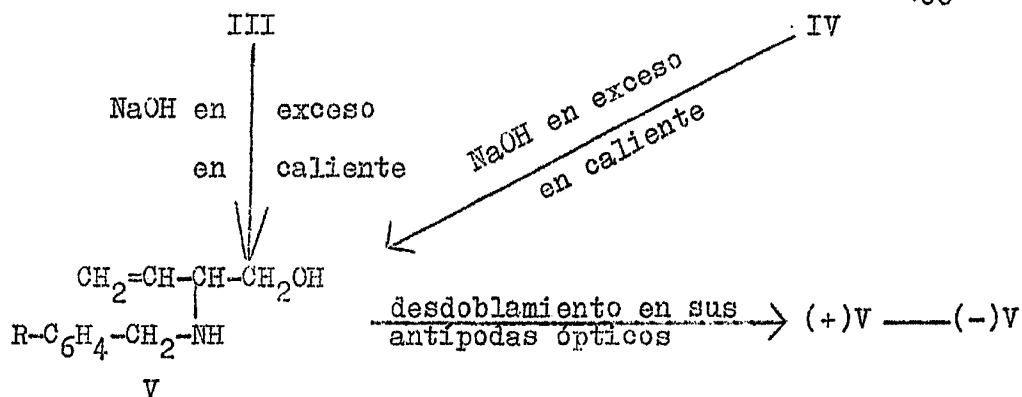
410174



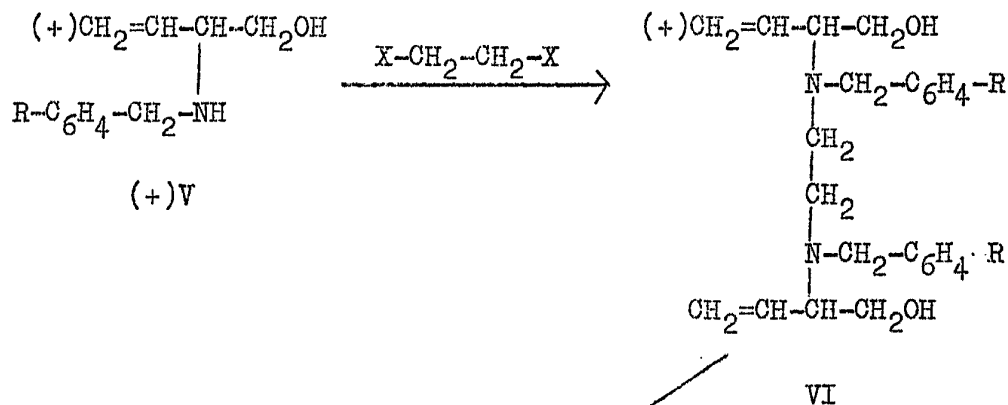
5.



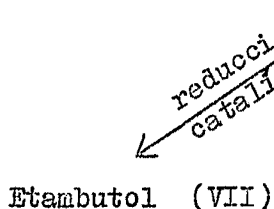
10.



15.



25.



410174

29 Dic



en donde R representa un sustituyente elegido del grupo constituido por hidrógeno, metilo, halógeno, nitro y amino, y X es halógeno.

5. El producto de partida 1,2-epoxi-3-buteno (I) del procedimiento según el presente invento es un líquido que hierve a 66°C. Este producto, solo o disuelto en un disolvente apropiado, se adiciona, con agitación a baja temperatura -40 ÷ -20°C, a 1 ÷ 2 equivalentes de fosgeno líquido o disuelto en un disolvente apropiado del grupo de los éteres alifáticos o cíclicos, como el éter etílico, el dioxano, el tetrahidrofurano o los hidrocarburos halogenados como el diclorometano o el dicloroetano, en presencia de una cantidad catalítica de una base nitrogenada terciaria como la piridina y análogos.

10. La reacción se produce ya a la baja temperatura antes citada, sin embargo, se completa de preferencia a la temperatura ambiente durante un período que oscila entre las 12 y las 24 horas.

15. Una vez completada la reacción se separa, bajo presión reducida, el exceso de fosgeno y de los disolventes, si están presentes.

20. El producto deseado, cloroformato de 2-cloro-3-buten-1-ol (II) se destila a 76°C bajo 28 mm de Hg.

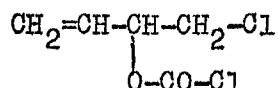
25. Por la literatura se sabe (A. Rosowsky, Heterocyclic compounds with 3- and 4-membered rings - A. Weissgerber Ed. - Interscience New York 1964, I pág. 438) que los 1,2-epóxidos de estructura  $\begin{matrix} R-CH-CH_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad O \end{matrix}$  reaccionan con fosgeno para dar los cloroformatos de  $\begin{matrix} R-CH-CH_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad O \end{matrix}$  1-cloroalcoholes de estructura  $\begin{matrix} R-CH-CH_2Cl \\ | \\ O-CO-Cl \end{matrix}$ , que tienen la función alcohólica secunda-

410174

- 7 -



ria bloqueada por el resto  $-CO-Cl$ . Por consiguiente, según el arte anterior, la reacción de 1,2-epoxi-3-buteno con fosgeno debería dar el compuesto



5.

cuando, por el contrario, se ha encontrado sorprendentemente que se forma el compuesto II.

Este compuesto se hace reaccionar luego con una bencilamina en frío para obtener el N-bencil-uretano de 2-cloro-3-buten-1-ol (III) correspondiente. La reacción puede llevarse a cabo en un sistema bifásico apropiado en presencia de álcali con vigorosa agitación o en un disolvente inerte utilizando un exceso de bencilamina como el aceptor de ácido clorhídrico.

10.

15.

El uretano III, que se obtiene con rendimiento casi cuantitativo, se trata con un equivalente de un hidróxido alcalino como el hidróxido sódico o potásico en solución hidroalcohólica. La reacción se produce ya a la temperatura ambiente, sin embargo, se completa, de preferencia, a la temperatura del punto de ebullición del alcohol empleado con calentamiento durante unos pocos minutos. Al cabo de la reacción se enfría la mezcla y se extrae el producto deseado con un disolvente inmiscible en agua, o sea, el 4-vinil-3-bencil-oxazolidin-2-ona (IV) que se aísla en forma de un residuo oleoso mediante la evaporación del disolvente utilizado.

20.

25.

La conversión del compuesto III en el compuesto IV, con rendimientos casi teóricos, es tanto mas sorprendente por cuanto se conocía por la literatura que los compues-



29 Dic 1972

410174

tos alílicos del tipo III reaccionan normalmente con reactivos nucleofílicos dando los productos de sustitución  $SN_2$ , o sea, acompañados de una transposición alílica [por ejemplo haciendo reaccionar alfa-metil-alilcloruro  $CH_2=CH-CHCl-CH_3$  con dimetilamino y con trimetilamino se obtienen los compuestos  $(CH_3)_2N-CH_2-CH=CH-CH_3$  y  $(CH_3)_3N-CH_2-CH=CH-CH_3Cl$   $\oplus$   $\ominus$ , JACS 73; 1076 1951, 77; 3061 1955 y 79; 4793 1957]. Haciendo reaccionar el compuesto IV sin ulterior purificación en caliente con un exceso de hidróxido alcalino en solución hidroalcohólica se obtiene, con un buen rendimiento, 2-bencilamino-3-buten-1-ol (V). Alternativamente, el compuesto III, mediante tratamiento a temperatura superior y en presencia de un exceso de hidróxido alcalino da, directamente, con buen rendimiento, el amino-alcohol V.

Por consiguiente, la resolución de los antípodas ópticos del citado amino-alcohol se lleva a cabo para obtener el isómero +V que es necesario para proseguir la síntesis.

La resolución citada puede efectuarse según los métodos usuales para resolver las bases orgánicas ópticamente activas, aunque en la literatura no se encuentren muchos ejemplos en el campo de los aminoalcoholes insaturados. Pueden lograrse resultados satisfactorios empleando el ácido mandélico, derivados de ácido tartárico como el ácido di-benzoil-tartárico con el anillo bencénico libre o sustituido por grupos nitro-, halógeno-, alquilo, alcoxi-. Empleando ácido (+)-dibenzoiltartárico y operando en etanol-isopropanol en caliente para formar, por salificación, la sal neutra de V, precipita primero, con el enfriamiento,



410174

el (+)-dibenzoiltartrato de (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol. El otro antípoda óptico, o sea, el (+)-dibenzoiltartrato de (-)-2-bencilamino-3-buten-1-ol permanece en la solución.

5. El (+)-2-bencil-amino-3-buten-1-ol se libera y pasa a la fase orgánica de la que se aísla mediante tratamiento de (+)-dibenzoiltartrato de (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol con una solución acuosa en una base apropiada como hidróxido alcalino, amoníaco, en presencia de un disolvente inmiscible en agua.
10. El ácido (+)-dibenzoiltartárico se recupera y recicla mediante acidificación de la fase acuosa. Alternativamente, puede emplearse el ácido (-)-dibenzoiltartárico mas económico; de este modo permanece en la solución el (-)-dibenzoiltartrato de (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol y, mediante tratamiento con álcali, se libera de éste el (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol impuro por pequeñas cantidades de racemato que se separan por recristalización en ciclohexano (la base racémica es menos soluble y es la primera en separarse).
15. Alternativamente, la resolución puede llevarse a cabo con ácido (-)mandélico aprovechando el hecho de que el (-)mandelato de (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol es menos soluble en acetato etílico, isopropanol y acetona que la sal diastereómero (-)-mandelato de (-)-2-bencilamino-3-buten-1-ol.
20. El antípoda óptico dextrógiro (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol  $\left[ (+) \right]$  se hace reaccionar con un derivado de etano elegido del grupo constituido por 1,2-dihaloetano y 1,2-ditosiloxietano, de preferencia, 1,2-dicloroetano y
- 25.



29 DIC. 1972

410174

1,2-dibromoetano.

5. Por lo general se utiliza un exceso de (+)V (4-5 moles) que actúa, asimismo, como aceptor de ácido, obteniéndose una mezcla de (+)-2,2'-(N,N'-dibencil-etilendiimino)-di-3-buten-1-ol (VI) que es el producto intermediario necesario para proseguir la síntesis, y de (+)V en la forma de sal.

10. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado o sin éste, mediante calentamiento de los dos reactivos solos a la temperatura del punto de ebullición de uno de los dos.

15. Se opera a presión normal o bajo presión, según el derivado de etano antes citado. Al cabo de la reacción se enfría la mezcla, se recoge con agua y con un disolvente inmiscible en agua y se agita vigorosamente.

20. El compuesto útil VI pasa al disolvente, mientras que en la fase acuosa el exceso de +V permanece disuelto en forma de sal y puede recuperarse cuantitativamente y reciclizarse. La solución que contiene el compuesto VI se evapora, en vacío, hasta sequedad, se recoge el residuo oleoso con etanol y se adiciona con la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico gaseoso anhidro. La sal diclorhidrato de VI se cristaliza mediante enfriamiento; se filtra, se lava con un poco de etanol frío y se caracteriza.

25. Este compuesto, nunca descrito hasta ahora en la literatura, que tiene propiedades químico-físicas, cuando R=H, ampliamente ilustrado en el ejemplo 9, se disuelve, por lo general, como diclorhidrato en un disolvente apropiado, como los alcoholes alifáticos inferiores anhidros o acuosos,

410174 2904/1972



tetrahidrofurano o dioxano y se hidrogena en presencia de un catalizador apropiado. Este puede elegirse del grupo de los catalizadores normalmente empleados en este campo.

5. Por lo general se utilizan los metales del grupo VIII del sistema periódico de los elementos.

De preferencia se emplea el platino y el paladio, sus sales u óxidos como tales o depositados sobre los soportes usuales como el carbón o el sulfato de bario y el carbonato cálcico.

10. Asimismo, pueden obtenerse buenos resultados con el empleo de Niquel Raney.

La relación ponderal entre el catalizador y el compuesto VI no es crítica, pero el catalizador puede emplearse, normalmente, en la relación de 0,1 a 20%.

15. La presión de hidrógeno puede variar entre la presión atmosférica y 100 atmósferas y la temperatura puede variar entre la temperatura ambiente y 80°C.

La reacción de hidrogenación puede seguirse midiendo la adsorción de hidrógeno.

20. Al cabo de la hidrogenólisis se filtra el catalizador y se evapora el filtrado en vacío hasta sequedad, obteniéndose el etambutol de diclohidrato bruto que puede purificarse por recristalización en un disolvente apropiado, como el etanol, o transformarse en otras sales con ácidos farmacéuticamente aceptables.
- 25.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin límite.

EJEMPLO 1

Se condensan 760 g de fosgeno en 1500 cc de éter

410174

29



5. etílico, se adiciona 0,1 cc de piridina, luego se instilan durante una hora con agitación 355 g de 1,2-epoxi-3-buteno, manteniendo la temperatura interna a  $-30^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se mantiene a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas con agitación y luego una noche a la temperatura ambiente. Se separa en vacío el exceso de fosgeno y éter etílico, luego se destila el residuo a 28 mm de Hg y se recoge la fracción que pasa a  $76^{\circ}\text{C}$ .

Se obtienen 810 g de producto líquido incoloro.

10. Espectro infrarrojo (película): Bandas en 1775; 1150; 985; 940; 840;  $815\text{ cm}^{-1}$ .

Pueden lograrse resultados análogos, asimismo, sin la adición de piridina, sin embargo los períodos de reacción son mas prolongados.

EJEMPLO 2

15. N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol (III)

20. Se disuelven 313 g de carbonato sódico en 1500 cc de agua y hielo triturado, adicionándose luego 332 g de bencilamina en 1500 cc de benceno. Se instilan 500 g de clorofornato de 2-cloro-3-buten-1-ol (II) con vigorosa agitación y durante un período de tiempo de 90 minutos de modo que la temperatura interna se mantenga entre 10 y  $15^{\circ}\text{C}$  aproximadamente.

La mezcla se deja bajo agitación durante una hora.

25. Luego se separa la fase orgánica y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtienen 686 g de un residuo semi-sólido de N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol (III) con punto de congelación de  $24-25^{\circ}\text{C}$ .

Espectro infrarrojo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): bandas en 3450; 1725;  $1510\text{ cm}^{-1}$ .

410174 29



EJEMPLO 3

N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol (III)

5. Se adicionan 50 g de cloroformato de 2-cloro-3-buten-1-ol a una solución enfriada externamente con agua helada de 64 g de bencilamina en 100 cc de cloroformo a 0°C.

Al cabo de 3 horas se diluye el conjunto con agua y se concentra en vacío la solución clorofórmica hasta sequedad.

10. Se obtiene un residuo semisólido (III) con un peso de 74,7 g.

La bencilamina puede recuperarse de la fase acuosa mediante basificación y extracción.

15. Procediendo de igual modo, pero empleando en lugar de bencilamina sus derivados de la fórmula  $R-C_6H_4-CH_2-NH_2$ , en donde R se elige del grupo constituido por metilo, halógeno, nitro, amino, pueden obtenerse los N-benciluretanos sustituidos correspondientes.

EJEMPLO 4

4-vinil-3-bencil-oxazolidin-2-ona (IV)

20. Se adicionan 11,4 g de hidróxido potásico al 85% a 40°C, durante una hora, a una solución de 34 g de N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol en 40 cc de etanol. La mezcla se somete a reflujo durante 2-3 minutos, se enfría y se diluye con agua. Se extrae con cloruro de metileno; el extracto así obtenido se concentra en vacío. Se obtienen 25. 27,8 g de un residuo oleoso constituido por 4-vinil-3-bencil-oxazolidin-2-ona.

Espectro infrarrojo (película): bandas en 1745; 1410; 1250; 1090; 1060; 765; 705  $cm^{-1}$ .



Procediendo de igual modo, pero empleando otros derivados de N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol como se indica en el ejemplo 3, se obtienen las oxazolidinonas correspondientes con el radical bencílico sustituido en la posición 3.

5.

EJEMPLO 5

2-bencilamino-3-buten-1-ol (V)

Se adicionan 10 g de 4-vinil-3-bencil-oxazolidin-2-ona disueltos en un poco de etanol a una solución de 7,8 g de hidróxido sódico en 60 cc de etanol y la mezcla se calienta en reflujo durante 3 horas. Se enfría la mezcla, se la recoge con agua y se extrae con cloruro de metileno evaporándose en vacío el extracto así obtenido hasta sequedad. El residuo sólido se deshace en un poco de ciclohexano y se filtra. Se obtienen 8,0 g de 2-bencilamino-3-buten-1-ol de punto de fusión 77-79°C.

10.

15.

Espectro infrarrojo (KBr): bandas 3280; 1060; 750; 700 cm<sup>-1</sup>

EJEMPLO 6

20. 2-bencilamino-3-buten-1-ol (V)

Se vierten 670 g de N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol en una solución de 456 g de hidróxido sódico en 3200 cc de etanol. La mezcla se somete a reflujo durante 3 horas, se concentra, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se evapora hasta sequedad y el residuo sólido se deshace con un poco de ciclohexano. Se obtienen 400 g de 2-bencilamino-3-buten-1-ol de punto de fusión 77-79°C.

25.

EJEMPLO 7

(+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol (+V)

410174<sup>20</sup> 

Se disuelven 172 g de 2-bencilamino-3-buten-1-ol y 185,3 g de ácido (+)-dibenciltartárico en 1375 cc de etanol y 3440 cc de isopropanol en caliente.

- Después de enfriarse y reposar durante 6 horas se
5. recogen 89,1 g de sal neutra, punto de fusión 173-174°C;  $[\alpha]_D^{20} + 74^\circ$  (c = 1, H<sub>2</sub>O); luego se procede a una recolección ulterior que, mediante recristalización con los mismos disolventes, da 51 g mas de sal con las mismas características. Esta sal se suspende en agua y cloroformo y el
10. medio se hace netamente alcalino con amoníaco concentrado acuoso. Se evapora la fase orgánica en vacío hasta sequedad y se obtienen 69 g de (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol; punto de fusión 63-65°C;  $[\alpha]_D^{20} + 34^\circ$  (c = 3, EtOH).

- El ácido (+)-dibenzoiltartárico puede recuperarse
15. y reciclizarse mediante acidificación de la fase acuosa amoniacal.

#### EJEMPLO 8

##### (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol

- Se disuelven 50 gramos de 2 bencilamino-3-buten-
20. -1-ol y 43 g de ácido (-)mandélico en 400 cc de isopropanol. Después de iniciada la cristalización se deja reposar esta mezcla durante una noche a 0°C. La sal (-)mandelato de (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol se recoge por filtración, punto de fusión 92-94°C;  $[\alpha]_D^{20} -45^\circ$  (c = 5, EtOH).

25. Esta sal se disuelve en agua, se adiciona la cantidad estequiométrica de NaOH y se extrae el conjunto con cloroformo. El disolvente se evapora en vacío hasta sequedad y se obtiene (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol, punto de fusión 62-63°C;  $[\alpha]_D^{20} +32^\circ$  (c = 3, EtOH).

410174

29 Dic 1972



EJEMPLO 9

Clorhidrato de (+)-2,2'-(N,N'-dibencil-etilendiimino)-di-3-buten-1-ol (VI)

5. Se calientan durante 2 horas a 120-135°C 15 g de (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol y 4,05 g de 1,2-dibromoetano. Se enfría la mezcla y se recoge con 100 cc de agua y 100 cc de cloroformo. La fase clorofórmica se lava una vez mas con 100 cc de ácido clorhídrico 0,1N; de la fase acuosa se recuperan, mediante alcalinización, 7,58g de (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol que puede reciclizarse como tal. Se evapora la fase orgánica en vacío hasta sequedad y se recoge el residuo con 20 cc de etanol. Se le adiciona la cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico gaseoso anhidro en etanol y el conjunto se deja reposar durante una noche a la temperatura ambiente.
- 10.
- 15.

El precipitado cristalino se filtra y se lava con un poco de etanol frío. Se obtienen 8,33 g de clorhidrato de (+)-2,2'-(N,N'-dibencil-etilendiimino)-di-3-buten-1-ol de punto de fusión 210-212°C;  $[\alpha]_D^{20} +15,4^{\circ}$  (c = 5, H<sub>2</sub>O).

20. Pueden obtenerse análogos resultados si en lugar de 1,2-dibromoetano se emplea 1,2-dicloroetano ó 1,2-ditosiloxietano.

EJEMPLO 10

(+)-2,2'-(etilendiimino)-di-butan-1-ol (VII)

25. Se adiciona 1 g de carbón paladiado al 10% a una solución de 20 g de clorhidrato de (+)-2,2'-(N,N'-dibencil-etilendiimino)-di-3-buten-1-ol en 500 cc de metanol al 90% y se hidrogena la mezcla a 25°C bajo presión atmosférica. Al cabo de una hora se filtra el catalizador, se evapora la

410174



solución en vacío hasta sequedad y se recristaliza el residuo en etanol.

5. Se obtienen 11 g de (+)-2,2'-(etilendiimino)-dibutan-1-ol (etambutol) como clorhidrato que se cristalizan en etanol al 90%, punto de fusión 198-201°C;  $[\alpha]_D^{20} + 5,9^\circ$  (C = 2, H<sub>2</sub>O).

10. Se obtienen resultados análogos si en vez del catalizador de paladio se utilizan en este tipo de hidrogenación otros catalizadores, tales como platino, dióxido de platino o Níquel Raney.

#### REIVINDICACIONES

15. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 33117 A/71 del 30 Diciembre de 1971.

20. 1.- Procedimiento para la preparación de etambutol, caracterizado porque se hace reaccionar 1,2-epoxi-3-buten-1-ol (I) con fosgeno, a una temperatura comprendida entre -40°C y la temperatura ambiente, en presencia o no de pequeñas cantidades de una base de nitrógeno para obtener clorofosfato de 2-cloro-3-buten-1-ol (II) que se hace reaccionar en frío con una bencilamina de estructura  $R-C_6H_4-CH_2-NH_2$ , en donde R representa un sustituyente elegido del grupo constituido por hidrógeno, metilo, halógeno, nitro y amino, para obtener N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol (III),
25. que se trata con un equivalente de hidróxido alcalino para obtener 4-vinil-3-bencil-oxazolidin-2-ona (IV) que, a temperatura superior y en presencia de un exceso de hidróxido alcalino, da 2-bencil-amino-3-buten-1-ol (V) que se re-

410174

29 DIC



suelve en los antípodas ópticos en forma conocida y porque se condensa el antípoda dextrógiro con un derivado de etano elegido del grupo constituido por 1,2-haloetano y 1,2-dito siloxietano para obtener (+)-2,2'-(N,N'-dibencil-etilendiimino)-di-3-buten-1-ol (VI), que produce el etambutol por hidrogenación catalítica.

5. 2.- Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el N-benciluretano de 2-cloro-3-buten-1-ol (III), mediante tratamiento con un exceso de hidróxido alcalino en caliente, da directamente el 2-bencilamino-3-buten-1-ol (V).

10. 3.- Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el 2-bencilamino-3-buten-1-ol se resuelve en sus antípodas ópticos con un compuesto elegido del grupo constituido por los ácidos dibenzoiltartárico y mandélico ópticamente activos.

15. 4.- Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque se condensa (+)-2-bencilamino-3-buten-1-ol con 1,2-dibromoetano.

20. 5.- Procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado porque la reducción catalítica del (+)-2,2'-(N,N'-di-bencil-etilendiimino)-di-3-buten-1-ol se produce en presencia de un metal elegido del grupo constituido por paladio, platino y níquel.

25. 6.- Procedimiento para la preparación de etambutol. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 Diciembre 1971

p.a. JAIME ISERN

~~Handwritten signature of Jaime Isern~~

Firmado: JOSE F. NIETO

Handwritten signature