

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO 469587	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	8-MAYO-1978	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

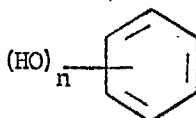
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE DL-HIDROXIFENILGLICINA "		
(71) SOLICITANTE (S) TANABE SEIYAKU CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE No 21, Dosho-machi 2-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu - JAPON.		
(72) INVENTOR (ES) Masaru Senuma; Nobuhiko Ishihara; Shigeru Nishimoto; Eisaku Yamato y Noboru Shigematsu, todos de nacionalidad japonesa.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

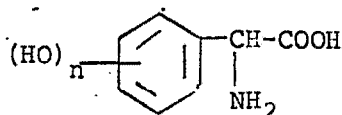
CM.-

RESUMEN DE LA INVENCION

El ácido glioxílico o sus sales, sales amónicas de un ácido orgánico o inorgánico y un compuesto fenólico de fórmula:



donde n es un número entero de 1 a 3, se condensan para preparar un compuesto de hidroxifenilglicina de fórmula:



donde n es el definido anteriormente. El compuesto de hidroxifenilglicina así obtenido es útil como intermediario en la síntesis de las penicilinas y cefalosporinas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un compuesto de hidroxifenilglicina de fórmula:



(I)

donde n es un número entero de 1 a 3.

El compuesto de hidroxifenilglicina (I) de esta invención es útil como intermediario en la síntesis de penicilinas y cefalosporinas.

Se sabe que el compuesto de hidroxifenilglicina puede ser preparado por condensación de un hidroxibenzaldehído, cianuro sódico y bicarbonato amónico, para formar la correspondiente hidroxibencilhidantoína, seguido de hidrólisis de

1 la misma con hidróxido sódico. También se sabe que el com-
puesto de hidroxifenilglicina puede ser obtenido por sínte-
sis de Strecker: es decir, mediante las etapas de condensa-
5 ción de un hidroxibenzaldehído y cianuro amónico y después
hidrólisis del hidroxibencilaminonitrilo resultante con
ácido clorhídrico. Sin embargo, el hidroxibenzaldehído em-
pleado como uno de los materiales de partida es tan caro
que no resulta adecuado utilizarlo en la producción a gran
10 escala del compuesto de hidroxifenilglicina. Además, como
la hidrólisis de estos métodos conocidos se realiza a tem-
peratura elevada, como 100-120°C, durante un largo periodo
de tiempo (v.g. 4 a 40 horas), el intermediario y los pro-
ductos finales suelen descomponerse parcialmente durante
15 dicha hidrólisis si el grupo hidroxilo no ha sido protegido
anteriormente. Además de los métodos antes mencionados, las
patentes británicas 1.353.612 y 1.371.896 indican que el
compuesto de hidroxifenilglicina se prepara por condensa-
ción de ácido glioxílico con amoníaco y fenol. Sin embargo,
20 como este método se lleva a cabo habitualmente en condicio-
nes alcalinas, utilizando un exceso de amoníaco concentrado
y fenol, durante la reacción se obtienen productos resino-
sos indeseables y son necesarias etapas adicionales para
eliminar estos contaminantes. Además, la reacción de este
25 método transcurre a través de la sal amónica de la hidroxii-
glicina $[\text{HOCH}_2(\text{NH}_2)\text{COONH}_4]$ y el producto de condensación,
es decir, el compuesto de hidroxifenilglicina, se obtiene
siempre en forma de una sal amónica soluble en agua. Por
lo tanto, el aislamiento o recuperación de dicho compuesto
30 de hidroxifenilglicina como ácido libre de gran pureza re-
quiere molestas técnicas como las etapas de (1) extraer el

1 exceso de fenol con un disolvente; (2) destilar la solución
reaccionante para eliminar el amoniaco; (3) neutralizarla
con ácido clorhídrico concentrado y (4) neutralizar de
5 nuevo el hidrocioruro resultante con amoniaco para liberar
el compuesto de hidroxifenilglicina libre.

10 Como resultado de investigaciones realizadas hemos
encontrado ahora que, cuando el ácido glioxílico o sus sa-
les y fenol se condensan con la sal amónica de un ácido
orgánico o inorgánico en condiciones neutras o ácidas, los
cristales del compuesto de hidroxifenilglicina en forma de
ácido libre precipitan a medida que transcurre la reacción
y, por lo tanto, dicho compuesto de hidroxifenilglicina li-
bre puede ser fácilmente recuperado con gran pureza median-
te simple filtración de la solución reaccionante. Por lo
15 tanto, un objeto de esta invención es proporcionar un pro-
cedimiento práctico y económico para la producción a esca-
la industrial del compuesto de hidroxifenilglicina. Otro
objeto de esta invención es proporcionar un método que hace
posible preparar el compuesto de hidroxifenilglicina libre
20 de gran pureza, sin las técnicas de purificación requeridas
en el método conocido. Otros objetos consisten en propor-
cionar un método de preparar dicho compuesto sin utilizar
un exceso de amoniaco concentrado. Todavía otros objetos
de esta invención resultarán evidentes en la siguiente des-
25 cripción.

De acuerdo con esta invención, el compuesto de hidro-
xifenilglicina (I) puede prepararse por reacción de un com-
puesto fenólico de fórmula:



5 donde n es el definido anteriormente, con ácido glioxílico o sus sales y la sal amónica de un ácido orgánico o inorgánico soluble en agua.

10 Son ejemplos adecuados de sales de ácido glioxílico la sal amónica, sales de metales alcalinos, (v.g. sodio y potasio) y similares. Por otra parte, se emplean adecuadamente como compuesto fenólico (II) de la invención el fenol, catecol, resorcinol, pirogalol y similares. Además, como

15 ejemplos de sales amónicas de los ácidos orgánicos o inorgánicos solubles en agua que se utilizan en esta invención podemos citar la sal de un ácido alcanoico de 1 a 3 átomos de carbono, como acetato amónico, formiato amónico o propionato amónico; la sal de un ácido dicarboxílico orgánico de 3 a 5 átomos de carbono como tartrato amónico y las sales de

20 ácidos inorgánicos como carbonato amónico, bicarbonato amónico, tiocianato amónico, cloruro amónico, sulfato amónico, fosfato amónico primario $[(NH_4)_2HPO_4]$ o fosfato amónico secundario $[(NH_4)H_2PO_4]$. Entre estas diversas sales amónicas, los ejemplos más preferidos son la sal amónica del ácido

25 alcanoico de 1 a 3 átomos de carbono y otros ejemplos preferidos de dicha sal amónica son las sales de ácidos inorgánicos seleccionadas entre el grupo formado por carbonato amónico, bicarbonato amónico, tiocianato amónico, cloruro amónico, sulfato amónico y fosfato amónico secundario. Se

30 prefiere emplear el compuesto fenólico (II) en una proporción de 1 a 2 moles aproximadamente por mol de ácido glioxílico (o de su sal) y la sal amónica del ácido orgánico o

1 inorgánico en una proporción de 1 a 5 moles aproximadamente, especialmente alrededor de 3 moles, por mol de ácido glioxílico (o de su sal).

5 La reacción de condensación de esta invención puede llevarse a cabo fácilmente en un disolvente acuoso. Se prefiere realizarla a una temperatura de unos 10 a unos 60°C, especialmente alrededor de 20 a 40°C. Como disolvente de reacción son adecuados el agua y una mezcla de agua y un
10 alcohol de 1 a 3 átomos de carbono (v.g. metanol acuoso o etanol acuoso). La reacción puede efectuarse adecuadamente sin ajustar el pH de la solución, es decir, en condiciones aproximadamente neutras. Además, la reacción de la invención puede efectuarse preferiblemente agregando los mate-
15 riales de partida (es decir, ácido glioxílico o sus sales, el compuesto fenólico y la sal amónica del ácido) de una sola vez al disolvente. Cuando la reacción de la invención se ha completado, el compuesto de hidroxifenilglicina (I) en forma de ácido libre se obtiene siempre como precipita-
20 do cristalino y puede ser fácilmente recuperado con gran pureza, simplemente filtrando o centrifugando la solución reaccionante.

25 Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas de esta invención están indicadas ilustrativamente en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

30 Se añaden 36,9 g de glioxilato sódico a 130 ml de agua y después se agregan con agitación 75 g de acetato amónico y 60 g de fenol. La mezcla se agita a 30-35°C durante 48 horas. Una vez terminada la reacción, el precipitado cristalino se recoge por filtración mientras se enfría

1 y después se lava con agua y metanol sucesivamente. Así se obtienen 27,2 g de DL-p-hidroxifenilglicina en forma de cristales blancos. Rendimiento: 50,4 %, p.f. 225-228°C (desc.). Pureza: 98,5 %.

5 EJEMPLO 2

En la forma descrita en el Ejemplo 1 se tratan 42,1 g de glioxilato potásico, 75 g de acetato amónico, 60 g de fenol y 130 ml de agua (el tiempo de reacción es 24 horas). Así se obtienen 18,1 g de DL-p-hidroxifenilglicina en forma de cristales. Rendimiento: 33,6 %.

10 EJEMPLO 3

15 Se añaden 30 g de una solución acuosa de ácido glioxílico al 40 % a 70 ml de agua y a la mezcla se agregan 37,5 g de acetato amónico y 22,5 g de fenol, con agitación. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 41 horas. El precipitado cristalino se recoge por filtración mientras se enfría y después se lava con agua y metanol sucesivamente. Así se obtienen 7,8 g de DL-p-hidroxifenilglicina en forma de cristales blancos. Rendimiento: 28,9 %, p.f. 225-228°C (desc.).

20 EJEMPLO 4

25 En la forma descrita en el Ejemplo 1, se tratan 29,5 g de glioxilato amónico, 75 g de acetato amónico, 60 g de fenol y 130 ml de agua. Así se obtienen 21,9 g de cristales de DL-p-hidroxifenilglicina. Rendimiento: 40,5 %, p.f. 225-228°C (desc.).

30 La DL-p-hidroxifenilglicina (pureza: 97,8 %) se obtiene con un rendimiento del 52,3 % efectuando la reacción antes mencionada a 20-25°C durante 120 horas.

1

EJEMPLO 5

De la forma descrita en el Ejemplo 1 se tratan 36,9 g de glioxilato sódico, 61,3 g de formiato amónico, 60 g de fenol y 130 g de agua. Así se obtienen 18,5 g de cristales de DL-p-hidroxifenilglicina. Rendimiento: 34,2 %, p.f. 225-228°C (desc.).

5

EJEMPLO 6

De la forma descrita en el Ejemplo 1 se tratan 36,9 g de glioxilato sódico, 75 g de acetato amónico, 72 g de catecol y 130 ml de agua. Así se obtienen 11,0 g de DL-(3,4-hidroxifenil)glicina. Rendimiento: 18,5 g, p.f. 185-188°C (desc.).

10

EJEMPLO 7

De la forma descrita en el Ejemplo 1, se tratan 36,9 g de glioxilato sódico, 75 g de acetato amónico, 81,5 g de pirogalol y 130 ml de agua. Así se obtienen 13,3 g de DL-(2,3,4-trihidroxifenil)glicina en forma de cristales. Rendimiento: 20,6 %, p.f. 198-203°C (desc.).

15

EJEMPLO 8

Se emplea resorcinol en lugar de fenol en el Ejemplo 1 con lo que se obtiene DL-(2,4-dihidroxifenil)glicina.

20

EJEMPLO 9

Se emplean 64 g de sulfato amónico en lugar de acetato amónico en el Ejemplo 1. Se obtienen 14,7 g de cristales de DL-p-hidroxifenilglicina, p.f. 225-228°C (desc.). Rendimiento: 27,5 %.

25

EJEMPLO 10

Se emplean 74 g de tiocianato amónico en lugar de acetato amónico en el Ejemplo 1. Se obtienen 13,7 g de cristales de DL-p-hidroxifenilglicina. Rendimiento: 25,3 %,

30

1 p.f. 225-228°C, (desc.).

EJEMPLO 11

5 Se emplean 77 g de bicarbonato amónico en lugar del acetato amónico del Ejemplo 1. Se obtienen 18,2 g de cristales de DL-p-hidroxifenilglicina. Rendimiento: 33,7 %, p.f. 225-228°C (desc.).

EJEMPLO 12

10 Se emplean 64 g de fosfato amónico secundario $[(NH_4)_2H_2PO_4]$ en lugar de acetato amónico en el Ejemplo 1. Así se obtienen 13,0 g de cristales de DL-p-hidroxifenilglicina. Rendimiento: 24,0 %, p.f. 225-228°C (desc.).

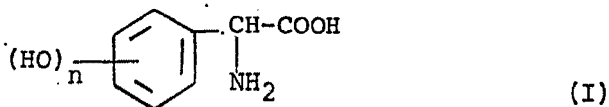
EJEMPLO 13

15 Se emplean 52 g de cloruro amónico en lugar de acetato amónico en el Ejemplo 1. Así se obtienen 16,6 g de cristales de DL-p-hidroxifenilglicina. Rendimiento: 30,8 %, p.f. 225-228°C, (desc.).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de DL-hidroxifenilglicina de fórmula:



donde n es un número entero de 1 a 3, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto fenólico de fórmula:



1 donde n es el definido anteriormente, con ácido glioxílico
o una de sus sales y la sal amónica de un ácido orgánico o
inorgánico soluble en agua.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de dicha sal amónica de un ácido es la sal amónica de un
ácido alcanoico de 1 a 3 átomos de carbono, la sal amónica
de un ácido dicarboxílico orgánico de 3 a 5 átomos de car-
bono o la sal amónica de un ácido inorgánico soluble en
agua.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de la sal amónica de dicho ácido es la sal amónica de un
ácido alcanoico de 1 a 3 átomos de carbono o una sal de un
ácido inorgánico seleccionada entre el grupo formado por
carbonato amónico, bicarbonato amónico, tiocianato amónico,
15 cloruro amónico, sulfato amónico y fosfato amónico secunda-
rio.

20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de el compuesto fenólico (II) se emplea en una proporción
de unos 2 moles por mol de ácido glioxílico o de su sal
y la sal amónica del ácido orgánico o inorgánico en una pro-
porción de 1 a 5 moles aproximadamente por mol de ácido
glioxílico o de su sal.

25 5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a
4, donde la reacción se realiza a una temperatura de unos
10 a unos 60°C, en un disolvente acuoso.

30 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
dicaciones 4 a 5, donde, el compuesto fenólico (II) y el
ácido glioxílico o su sal se hacen reaccionar con la sal
amónica de un ácido alcanoico de 1 a 3 átomos de carbono,
la sal amónica de un ácido dicarboxílico orgánico de 3 a 5

1 átomos de carbono o la sal amónica de un ácido inorgánico
soluble en agua.

5 7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindica-
ciones 4 o 5, donde el compuesto fenólico (II) y el
ácido glioxílico o su sal se hacen reaccionar con la sal
amónica de un ácido alcanoico de 1 a 3 átomos de carbono
o con una sal de un ácido inorgánico seleccionado entre el
grupo formado por carbonato amónico, bicarbonato amónico,
tiocianato amónico, cloruro amónico, sulfato amónico y fos-
fato amónico secundario.

10 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de el compuesto fenólico (II) es fenol y el compuesto que se
obtiene es DL-p-hidroxifenilglicina.

15 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, don-
de se hacen reaccionar fenol y ácido glioxílico o su sal
con la sal amónica de un ácido alcanoico de 1 a 3 átomos de
carbono o con una sal de un ácido inorgánico seleccionada
entre el grupo formado por carbonato amónico, bicarbonato
amónico, tiocianato amónico, cloruro amónico, sulfato amó-
nico y fosfato amónico secundario.

20 10. Un procedimiento según cualquiera de las Rei-
vindicações 8 o 9 donde el fenol se emplea en una propor-
ción de 1 a 2 moles por mol de ácido glioxílico o su sal y
la sal amónica en una porción de alrededor de 1 a 5 moles
25 por mol de ácido glioxílico y la reacción se realiza a una
temperatura comprendida entre 10 y 66°C en un disolvente
acuoso.

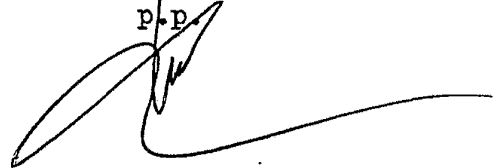
30 11. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE DL-

1 HIDROXIFENILGLICINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 8 Mayo 1.978
BERNARDO UNGRIA
p.p.



10

15

20

25

30