

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



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

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
21	471.748	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	17-7-78.	

5 ENE. 1979

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	007C	
54 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar p-hidroxifenilglicina.		
71 SOLICITANTE (S)		
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
PHILIP NEIL EDWARDS, MICHAEL EDWARD McMENIM.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

Esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento y, más particularmente, se relaciona con un proceso para la fabricación de p-hidroxifenilglicina (ácido 2-amino-2-p-hidroxifenilacético).

5 Por las patentes británicas Nos. 1.353.612 y 1.371.896 se sabe que la p-hidroxifenilglicina se puede obtener por condensación de fenol, ácido glioxílico y amoníaco. Se describen numerosos ejemplos de éste proceso, pero en ninguna de dichas patentes se registra un rendimiento superior al 10 50 %. Después de repetir éste trabajo, se ha podido confirmar que el rendimiento de p-hidroxifenilglicina obtenido es generalmente del 35 % aproximadamente, habiéndose encontrado que dicho rendimiento no puede mejorarse sustancialmente. Por otra parte, y con el fin de obtener éste rendimiento, se necesita 15 un exceso sustancial de fenol. En la patente británica No. 1.371.896 se establece que el ácido glioxílico reaccione inicialmente con el amoníaco y que éste producto de reacción reaccione entonces con el fenol.

20 En la solicitud británica copendiente No. se describe un método conveniente de obtención de ácido p-hidroximandélico (ácido 2-hidroxi-2-p-hidroxifenilacético) en forma de su sal sódica sólida. Esta sal se separa fácilmente de las impurezas orgánicas y puede obtenerse en alto rendimiento.

25 Se ha encontrado ahora, y en éste reside el objeto de la presente invención, que la citada sal sódica se puede convertir en p-hidroxifenilglicina en altos rendimientos, los cuales pueden ser superiores al 90 % bajo condiciones preferidas.

30 La p-hidroxifenilglicina es un intermediario valioso útil en la industria farmacéutica. Es de utilidad en la

preparación de amoxicilina, que es su amida con ácido 6-amino-
penicilánico, y también es de utilidad, como se describe en
la solicitud británica copendiente No. , para la pre-
paración de cianuro de p-hidroxibencilo, cuyo valor se describe
5 en la citada solicitud copendiente.

De acuerdo con la invención se proporciona un
proceso para preparar p-hidroxifenilglicina o un derivado
N-alquilo o N,N-dialquilo de la misma, que comprende reaccio-
nar ácido p-hidroximandélico o una sal del mismo con amoniaco
10 o una alquil- o dialquilamina o una sal de las mismas.

Una alquil- o dialquilamina adecuada es, por
ejemplo, aquella amina en donde uno o dos grupos alquilo tienen
hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo metilamina, dimetilamina
o dietilamina.

Preferiblemente, el ácido p-hidroximandélico
se utiliza en forma de su sal de metal alcalino, particular-
mente la sal sódica, y preferiblemente el amoniaco o la amina
se utiliza predominantemente como una sal de adición de ácido
de los mismos, por ejemplo la sal cloruro, sulfato o acetato.
20 Sin embargo, es preferible que esté presente algo de amoniaco
o amina libre, bien como tales o bien por hidrólisis de una
sal con un ácido débil tal como ácido acético.

La reacción se efectua convenientemente en so-
lución acuosa a una temperatura elevada, con preferencia en
25 agua hirviendo a 100°C, e incluso a una mayor temperatura, por
ejemplo de hasta 135°C, y a una presión superior a la atmosfé-
rica, en un recipiente cerrado, por ejemplo a una presión de
hasta 1,75 kg/cm².

Se cree que el elevado rendimiento se obtiene
30 a causa de que bajo las condiciones preferidas, en donde tanto

5 el ácido p-hidroximandélico y el amoniaco o la amina se utilizan como sus sales, estando presente algo de amoniaco o amina libre, la concentración de soluto en el medio de reacción y el pH de éste último son tales que el producto deseado es escasamente soluble y, por tanto, precipita continuamente del medio de reacción. El equilibrio de la reacción de intercambio del radical amino y del radical hidroxilo se desplaza por consiguiente continuamente en la dirección deseada.

10 La invención se ilustra, pero no se limita por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

15 Una mezcla de 10,6 g de monohidrato de p-hidromandelato de sodio, 5,35 g de cloruro amónico, 0,5 ml de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y 10 ml de agua, se agita y calienta bajo reflujo (temperatura interna 114°C) durante 21 horas. El producto sólido precipita continuamente de la solución durante éste tiempo. Se añaden 15 ml de agua y la mezcla se agita, se enfría y se filtra entonces. El residuo sólido se lava tres veces con agua (2 ml cada vez) y a continuación abundantemente con acetona. De éste modo, se obtienen 20 6,91 g de p-hidroxifenilglicina (rendimiento 83 %), p.f. 225-227°C. (con descomposición). El producto resulta estar libre de contaminación con cloruro amónico, según se comprueba mediante un ensayo con solución acuosa de nitrato de plata.

25 Se combina el filtrado y los lavados acuosos y se concentran a 17 ml, se añaden 0,25 ml de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y la mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 20 horas. La mezcla se diluye con 13 ml de agua, se enfría, se ajusta a pH 5 con ácido acético y se 30 filtra. El residuo sólido se lava dos veces con agua (2 ml cada

vez) y a continuación abundantemente con acetona, obteniéndose así 0,66 g más de p-hidroxifenilglicina, obteniéndose un rendimiento total del 91 %.

EJEMPLO 2

5 Una mezcla de 1,04 g de monohidrato de p-hidroximandelato de sodio, 2 g de acetato amónico y 0,5 ml de agua, se agita y calienta bajo reflujo (temperatura interna 125°C) durante 2,5 horas. Se añaden 3 ml de agua a la lechada espesa así obtenida, la mezcla se enfría y se filtra y el residuo sólido se lava dos veces con agua y a continuación con acetona. De este modo se obtienen 0,56 g de p-hidroxifenilglicina (rendimiento 66 %).

EJEMPLO 3

15 Una mezcla de 2,08 g de monohidrato de p-hidroximandelato sódico, 13,2 g de sulfato amónico, 1 ml de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y 15 ml de agua, se agita y calienta bajo reflujo (temperatura interna 103°C) durante 30 horas. Se añaden 10 ml de agua a la lechada caliente espesa así obtenida y la mezcla se enfría y se filtra. El residuo sólido se lava con agua y acetona, obteniéndose así 1,08 g de p-hidroxifenilglicina (rendimiento 65 %).

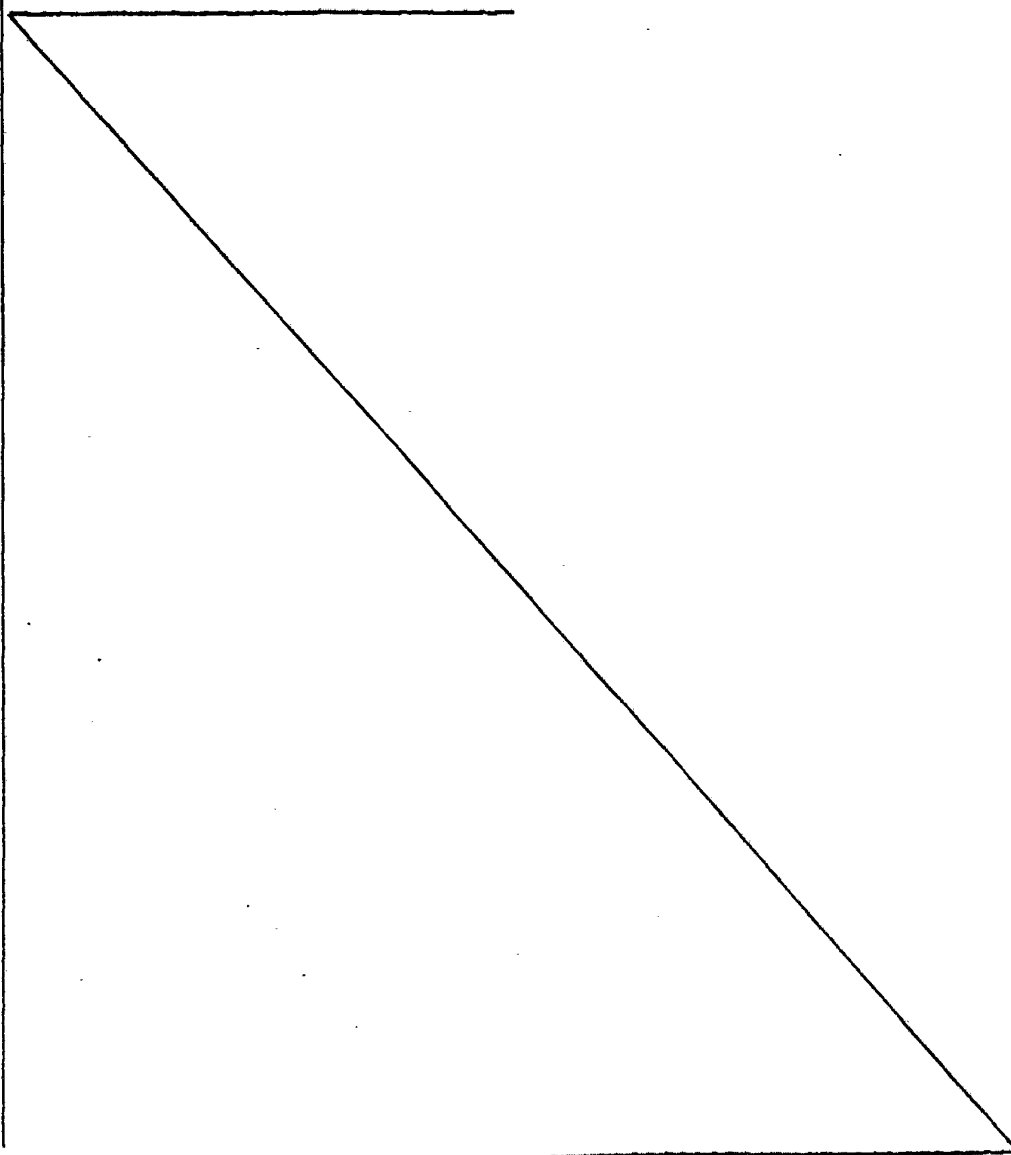
EJEMPLO 4

25 Una mezcla de 52 g de monohidrato de p-hidroximandelato sódico, 37,5 g de cloruro amónico, 2,5 ml de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico y 40 ml de agua, se agita y calienta a 135°C en un recipiente sellado bajo una presión de 1,54 kg/cm² durante 4 horas. La temperatura se reduce a 100°C, se devuelve la presión a la presión atmosférica y se añaden 75 ml de agua fría. La mezcla se enfría a 15-20°C, se agita durante 30 minutos y a continuación se filtra. El

producto sólido se lava dos veces con agua (50 ml y 25 ml respectivamente), a continuación con acetona y se seca a 70°C. De éste modo se obtienen 37,6 g de p-hidroxifenilglicina (rendimiento 90 %).

5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

5 1.- Procedimiento para preparar p-hidroxifenilglicina o un derivado N-alquilo ó N,N-dialquilo de la misma, caracterizado porque comprende reaccionar ácido p-hidroximandélico o una sal del mismo con amoniaco o una alquil- o dialquilamina o una sal de las mismas.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la alquil- ó dialquilamina es aquella amina en donde uno o los dos grupos alquilo tienen hasta 6 átomos de carbono.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la amina es metilamina, dimetilamina o dietilamina.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el ácido p-hidroximandélico se utiliza en forma de su sal de metal alcalino.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la sal es la sal sódica.

20 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el amoniaco o la amina se utilizan predominantemente en forma de sus sales de adición de ácido.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la sal es el cloruro, sulfato o acetato.

25 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque está presente algo de amoniaco o amina libre.

9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo en solución acuosa a una temperatura comprendida entre 100 y 135°C.

5 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar p-hidroximandelato de sodio con amoniaco y una sal amónica en solución acuosa, a una temperatura comprendida entre 100 y 135°C.

10 11.- Procedimiento para preparar p-hidroxifenilglicina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

26 III 1978
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GONZALEZ AGUIRRE
P. P. Firmador J. Suarez Diaz