

182293

I N D I C E

de los documentos que se acompañan a la solicitud de Patente de Invención, por VEINTE años, presentada en el día de la fecha, a favor de PARKE, DAVIS & COMPANY, establecida en Detroit, Michigan, E.U.A.,

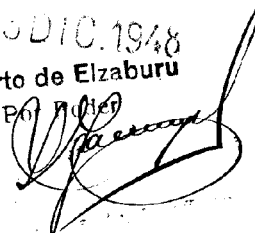
por: "UN PROCESO PARA OBTENER COMPUESTOS ORGANICOS NITROGENADOS",

- Una autorización suscrita por la interesada ;
- Una instancia;
- Descripción por triplicado ;
- DOCE PESETAS, en papel de pagos al Estado por derechos de presentación;
- Certificado de Origen con su traducción al castellano.

Madrid, 7 DICI. 1948

Alberto de Elzaburu

Por el Director





186293

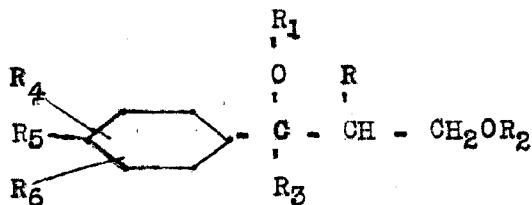
relativamente económicos comparados con los métodos microbiológicos que se emplean habitualmente para fabricar otros preparados antibióticos.

5 Otra finalidad consiste en producir una nueva clase de compuestos químicos valiosos útiles por sus propiedades terapéuticas y también útiles como productos intermedios para la fabricación de otros compuestos valiosos.

10 Una finalidad más consiste en idear una serie de métodos de síntesis para preparar una gran cantidad de compuestos químicos valiosos desconocidos en la actualidad.

Estos y otros fines se logran como luego se expone con más detalle.

15 Este invento, en uno de sus aspectos más amplios se refiere a una nueva clase de compuestos que se pueden representar por la fórmula,



20 donde R es -NO₂, -NH₂ o un radical acilamínico, tal como un acilamino alifático inferior, un acilamino alifático inferior halógeno-sustituído, un benzoilamino, un benzoilamino sustituido y radicales similares; R₁ y R₂ son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o radicales acílicos, tales como acil alifático inferior, acil alifático inferior halógeno-sustituído, benzilo, benzilo sustituido y los radicales si-
25 milares; R₃ es hidrógeno o un radical alquílico inferior; R₄ y R₅ son iguales o diferentes y representan hidrógeno,



186293

helogeno, radicales alcohólicos inferiores o alcoxicos inferiores; y R6 es hidrogeno o un grupo -NO2.

Los técnicos apreciarán fácilmente que la mayoría de los compuestos representados por la fórmula anterior pueden existir en forma estructural así como en formas isómeras ópticas. El término isómero o forma "estructural", según se emplea aquí se refiere a cis o trans, es decir, la relación planar de los grupos polares de los dos átomos asimétricos de carbono. Con el fin de diferenciar estas dos formas posibles, haremos referencia más adelante a los compuestos como la serie o forma "regular" y a los compuestos trans como la forma o serie "pseudo" (ψ). Tales compuestos cis son productos en que los dos más polares de los grupos en los dos átomos asimétricos de carbono se encuentran en el mismo lado del plano de los dos átomos de carbono. Per el contrario, los compuestos trans o pseudo son aquéllos en que los dos grupos más polares se encuentran en lados opuestos del plano de los dos átomos de carbono.

Tanto la forma regular como la forma pseudo existen como racematos de isómeros activos ópticamente que pueden resolverse en los isómeros rotatorios dextro (d) y levo (l) por los métodos que a continuación se describen.

Por lo anterior será evidente que, hablando en forma estricta, todos los productos del invento existen en 4 formas diferentes. Sin embargo, donde R es un grupo nitro, la labilidad de éste es tal que los productos no se pueden separar en sus formas individuales. Per el contrario, cuando R es un grupo amino o un grupo amino sustituido los isómeros



B. 1949

186293

son estables, pudiéndose separar las cuatro formas del producto. Esta separación es a menudo conveniente por el grado diferente de actividad fisiológica de los isómeros.

Debido a la dificultad de representar estas diferencias de estructura mediante formas gráficas, hemos empleado las formas estructurales habituales y adoptado la siguiente forma convencional con el fin de designar su configuración estructural y óptica. En los casos en que la fórmula es la de un compuesto específico y no se da designación de su forma isómera, el producto es la mezcla total no separada de las cuatro formas. Cuando se da una designación, el producto constituye el isómero o la mezcla particular designados.

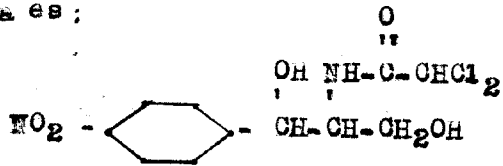
Por otra parte, cuando la fórmula es general, es decir, que incluye más de un compuesto específico, entonces representa no sólo la mezcla completa de las cuatro formas, sino también los isómeros individuales y las mezclas de dos de dichos isómeros. Así por ejemplo, una fórmula general como la que aparece anteriormente incluye 7 cosas; la mezcla completa de las cuatro formas, las mezclas racémicas de las formas pseudo y regular y los cuatro isómeros individuales. Las mezclas racémicas son la regular (dl), y la pseudo (dl) mientras que los cuatro isómeros individuales son el regular (d), el regular (l), el pseudo-(d) y el pseudo (l).

Nuestro convenio, aplicado a compuestos específicos como el 1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-propeno-1,3-diol, se puede ilustrar en la forma siguiente: cuando la fórmula que



186293

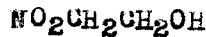
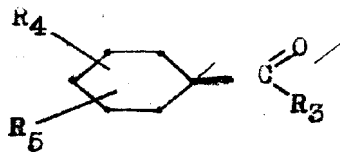
se muestra es:



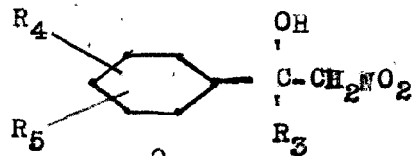
se denota la mezcla completa de las cuatro formas, la (d)-regular, la (l) regular, la pseudo-(d) y la pseudo-(l). Sin embargo, cuando aparece una designación como "(l)-ψ" debajo e a un lado de la fórmula, el producto constituye el isómero particular, en este caso, el isómero óptico levo rotatorio de la forma pseudo.

Empleando los convenios anteriores, nuestro procedimiento para obtener estos nuevos productos se puede representar diagramáticamente como sigue:

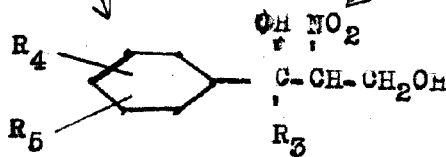
FASE I.



catalizador de condensación
alcalino



catalizador de condensación
alcalino

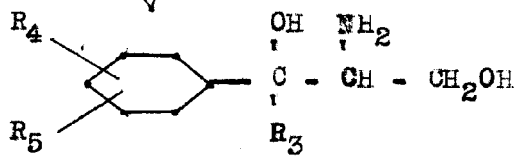




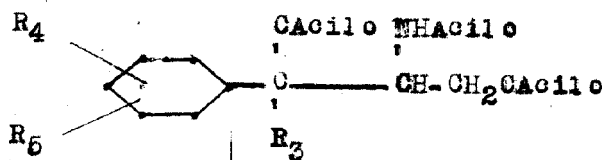
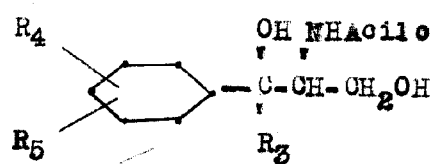
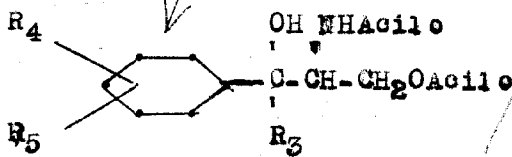
267

186293

FASE II

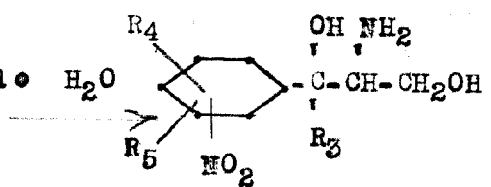
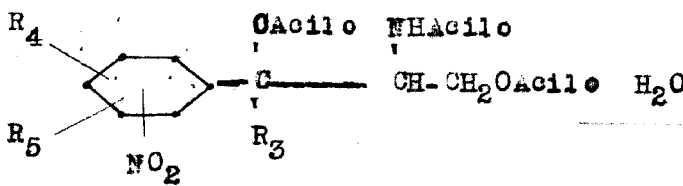


FASE III.



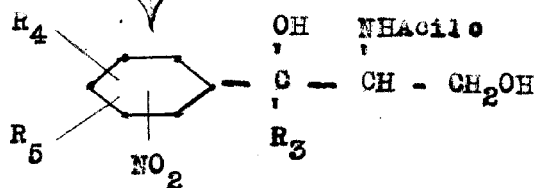
HNO_3

FASE IV.



H_2O

FASE V.



donde R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado citado anterior-



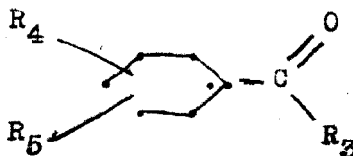
28 49

186293

mente y acilo en cada caso, representa el mismo o un radical acílico diferente. Comprendidos en el término "acílico" están radicales como el acílico alifático inferior, el acílico alifático inferior halógeno-sustituído, benzilo, benzilo sustituido y radicales similares.

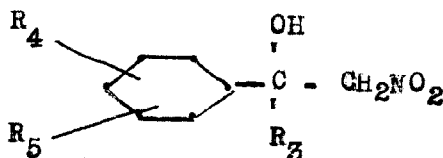
5

La Fase I de nuestro procedimiento comprende la condensación de un compuesto fenil carbonílico de fórmula,



10

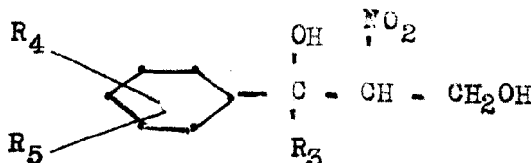
o formaldehído con nitroetanol- β o un α -fenil β -nitroetanol de la fórmula,



15

respectivamente, en la presencia de un catalizador alcalino de condensación tal como un óxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido metálico o una amida de metal alcalino para obtener un 1-fenil-2-nitropropano-1,3-diol de fórmula

20



25

En cualquier caso la condensación se realiza del mismo modo siendo preferible llevarla a cabo en un disolvente orgánico inerte como un alcohol alifático inferior y a una temperatura inferior a 50°C.



186293

La siguiente fase del proceso, la fase II, comprende la reducción del 1-fenil-2-nitropropano-1,3-diol obtenido en la fase I, al correspondiente compuesto 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol. Esto es preferible efectuarlo mediante catalización, empleando catalizadores y en condiciones que no produzcan la hidrogenolisis del alcohol bencílico. Algunos de los catalizadores que se han encontrado adecuados para este fin son el óxido de paladio, el paladio sobre carbono y el níquel de Raney. Cuando se emplean los catalizadores de hidrogenación mencionados, la hidrogenación se puede llevar a cabo con presiones de hidrógeno que varían de la presión atmosférica alrededor de 15 libras por pulgada cuadrada a 2000 libras por pulgada cuadrada a temperaturas que oscilan entre 20 y 50°C. Como medios para la hidrogenación se pueden emplear una gran variedad de disolventes orgánicos, como el ácido acético y alcoholes alifáticos inferiores.

Otro método de efectuar esta transformación consiste en reducir el 1-fenil-2-nitropropano-1,3-diol por medios químicos tales como el empleo de sales reductoras o combinaciones de metales con ácidos. Algunas de las sales reductoras que se pueden emplear son el cloruro estannoso, el hidrosulfito de sodio, el sulfato ferroso y otras semejantes, mientras que el ácido acético-hierro y el ácido sulfúrico-zinc constituyen ejemplos de los reductores ácido-metal. Otra combinación de ácido-metal que ha demostrado ser ventajosa es una aleación de níquel y aluminio, tal como el polvo catalizador de "níquel Raney", en combinación con ácido acético.

Cuando se desea una forma isómera o racémica particu



186293

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

lar del productor final, casi siempre es ventajoso separar la forma regular de la forma estructural pseudo en este momento. Esto se puede realizar casi siempre en forma rápida y completa utilizando las diferencias de solubilidad de las dos formas en disolventes orgánicos tales como el cloroformo. Sin embargo, en algunos casos, la diferente solubilidad en el disolvente de las dos formas no es suficiente para poder obtener una separación perfecta de los dos isómeros estructurales, siendo preferible en estos casos transformar la mezcla de los isómeros del 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol en un derivado N-acílico o en un O,N-diacílico derivado cuyos isómeros estructurales difieren más notablemente en sus características de solubilidad. Los isómeros estructurales de estos derivados acilados se pueden separar entonces mediante cristalización fraccionada desde un disolvente como un alcohol alifático, la acetona, el cloroformo, el acetato de etilo y las mezclas acuosas de los mismos. Este método alternativo para separar dichos isómeros estructurales es también muy útil para una purificación posterior de las formas individuales isómeras separadas en la forma de su base libre mediante el método de la diferencia de solubilidad.

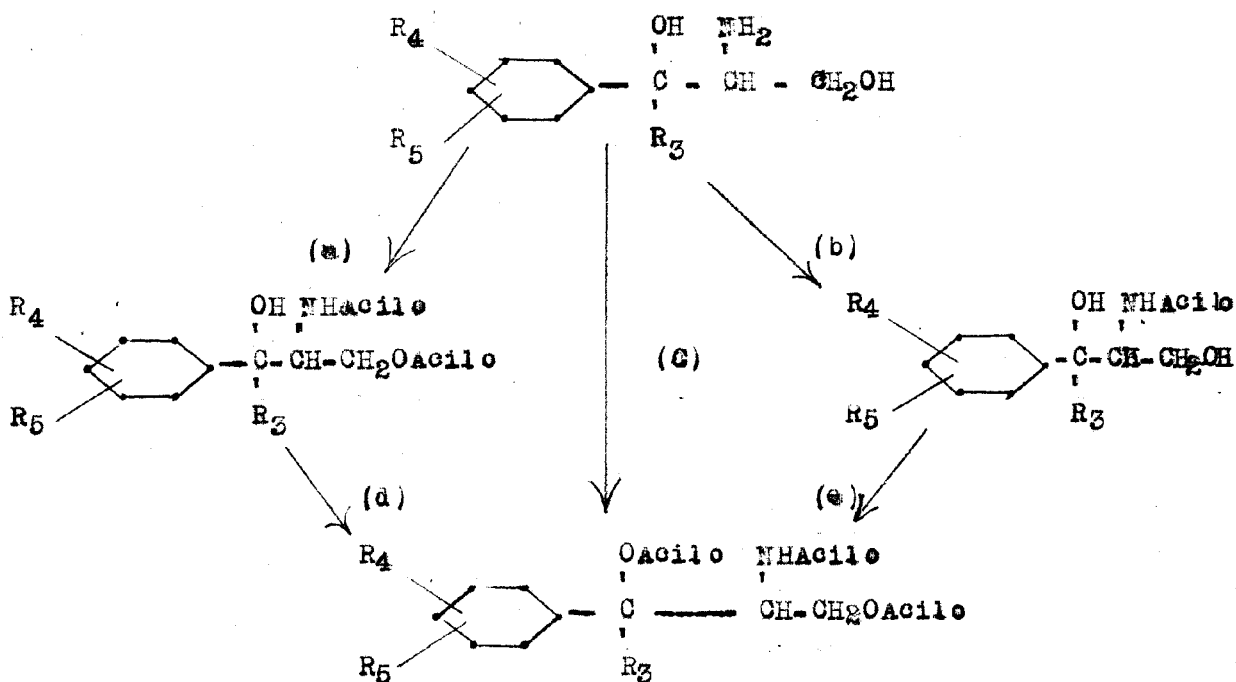
Quando se desea un isómero óptico particular del producto final, la correspondiente forma individual estructural o pseudo del 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol se puede resolver en sus isómeros ópticos en este momento o en una fase posterior del proceso. Esta resolución se puede llevar a cabo formando una sal ácida de adición de la amina racémica con un ácido activo ópticamente como el tartárico-d,

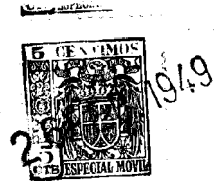


186293

el tartárico-l, el mandélico-d, el mandélico-l, el ácido bromocanfósulfónico-d y el ácido bromocanfósulfónico-l, se parando las dos sales isómeras por recristalización desde un disolvente tal como un alcohol alifático inferior o mez-
5 olas del mismo con agua u otros disolventes orgánicos y des-
pues regenerando los isómeros ópticos individuales de las sa-
les ácidas de adición, ópticamente activas, separadas, median-
te neutralización de cada una aisladamente. Cuando se lleva
a cabo esta resolución es conveniente, pero no absolutamente
necesario, escoger la forma del ácido ópticamente activo de
10 modo que el isómero óptico deseado se separe el primero de
la solución de cristalización.

La fase III de nuestro proceso comprende la trans-
formación del 1-fenil-2-aminopropano-o-1,3-diol producido en la
15 fase II al amino diol completamente acilado. Esto se puede
realizar en formas diferentes como puede apreciarse por el
siguiente diagrama:





186293

la elección de uno de los métodos anteriores depende, por supuesto, de numerosos factores, principalmente de la naturaleza del producto final que se desea y de los métodos empleados para efectuar las fases finales del proceso. Así por ejemplo, cuando se desea un tipo particular de grupo acílico en el átomo de amino nitrógeno del producto final y se emplea el método directo o de una operación hidrolítica en la fase V, el grupo amino del 1-fenil-2-aminopropeno-1,3-diol se debe acilar con este grupo especial acílico en este momento. Sin embargo, si se emplea el método de dos operaciones para realizar la fase V, es decir, mediante hidrólisis de todos los grupos acílicos seguida por reacilación del grupo amino, no es necesario que el grupo acílico particular deseado en el grupo amino sea introducido en este momento, aunque se puede emplear si así se desea.

Quando sea indispensable separar las formas estructurales del 1-fenil-2-aminopropeno-1,3-diol a través de un derivado N-acílico o un derivado O,N-diacílico o cuando dichos derivados se preparan para la purificación de los isómeros estructurales, es, por supuesto, preferible, emplear uno de los procedimientos de acilación de las dos reacciones mejor que hidrolizar los grupos acílicos y después reacilar totalmente la base en una sola operación.

Con el fin de producir la O,N-diacilación designada como (a) en el diagrama anterior calentamos el 1-fenil-2-aminopropeno-1,3-diol con un exceso de anhídrido acílico o un haluro acílico durante un corto tiempo. En la mayoría de los casos se necesita calentar únicamente la mezcla de reacción de 5 a 30 minutos alrededor de 60 a 135°C.



1949

186293

5 La N-mono-acilación del 1-fenil-2-aminopropano-1, 3-diol [(b) en el diagrama anterior] se puede llevar a cabo calentando la base con un éster acílico en condiciones esencialmente anhidras y a una temperatura por encima del punto de ebullición del alcohol formado a expensas del éster acilante durante la reacción. Por lo tanto cuando se empleen ésteres metílicos, la temperatura se debe mantener esencialmente por arriba de 65°C., de preferencia alrededor de los 100°C. El tiempo necesario para completar la reacción depende en gran parte de la naturaleza de la parte ácida del éster acilante. Así por ejemplo en el caso de ésteres *d*-dihalo acéticos la reacción es virtualmente completa a la media hora, mientras que se necesita mayor tiempo cuando se emplea el correspondiente éster *d*-monohalo acético.

15 Otro método para llevar a cabo la N-mono acilación del 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol consiste en tratar una solución acuosa alcalina del amino diol con un exceso sustancial de un anhídrido o haluro acílico. Durante la reacción la mezcla se mantiene por debajo del punto de ebullición y el pH por encima de 7.

25 La acilación completa del amino diol en una fase, así como la acilación completa de los derivados mono y diáclicos (véase c, d y e en el diagrama anterior) se puede efectuar mediante tratamiento del material inicial con un anhídrido o haluro acílico en combinación con una base inorgánica o terciaria en condiciones fundamentalmente anhidras. En general, esta transformación se puede efectuar mediante calentamiento de la mezcla de reacción a unos 60 a 130°C.



Feb. 1949

186293

durante media a varias horas. Algunos ejemplos de las bases terciarias que se pueden emplear con los anhídridos o haluros acílicos en este caso son la piridina, la quineleína, la dimetilammina, la trietilammina, la N-etil piperidina y otras semejantes.

5

La fase IV, la siguiente de nuestro proceso, comprende la nitración anular del 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol completamente acilado de la fase III para producir el correspondiente 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol completamente acilado. Esta nitración se puede llevar a cabo empleando mezclas de ácidos, es decir una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados; ácido nítrico 100% o ácido nítrico fumante. En todos los casos la temperatura de la mezcla de reacción debe mantenerse alrededor de -45 a $+50^{\circ}\text{C}$.

10

Los mejores resultados o rendimientos se obtienen entre -20 y $+10^{\circ}\text{C}$.

15

La fase V del proceso comprende la transformación del 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol completamente acilado a un N-acilado 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol. Si el grupo acílico del átomo de nitrógeno amino en el 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol completamente acilado, es el mismo que el deseado en el producto final, esta transformación se puede efectuar tanto directamente como en etapas. Para convertir el 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol completamente acilado, en el producto correspondiente N-acilado en forma directa los grupos Oacílicos se hidrolizan selectivamente mediante hidróxido metálico alcalino disuelto en una solución acuosa que contenga un disolvente orgánico miscible

20

25



265

186293

con el agua como una cetona alifática inferior o un alcohol alifático inferior a una temperatura de unos -20 a $+ 15^{\circ}\text{C}$. Al efectuar esta hidrólisis es preferible conservar la temperatura cerca de 0°C , y emplear una solución acuosa al 50% de cetona o alcohol.

5

Cuando se desea un grupo N-acílico diferente en el producto final o si se desea una de las dos formas activas ópticamente de uno de los isómeros estructurales y no se ha separado previamente por resolución, es necesario entonces separar primero por hidrólisis todos los grupos acílicos del 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol completamente acilado y reaccilar luego el grupo amino.

10

Al separar por hidrólisis todos los grupos acílicos del 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol completamente acilado se pueden emplear condiciones ácidas o alcalinas. Sin embargo, nosotros preferimos esta hidrólisis empleando ácido mineral diluido porque es más eficaz para efectuar la hidrólisis completa en un tiempo menor. Cuando se emplean condiciones ácidas para hidrolizar, el 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol se encuentra en la mezcla de reacción bajo la forma de sal ácida de adición, pudiéndose aislar en esta forma o neutralizarse y aislarse en la forma de base libre.

15

20

Sí se desea un isómero óptico particular del compuesto final, la mezcla de isómeros ópticos racémicos de una de las formas estructurales se separa en este momento. Si como se mencionó anteriormente, esta resolución o separación se puede también llevar a cabo sobre la base libre del 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol y, si esto ya se ha hecho, por supuesto, no

25



26

186293

es necesario repetir la separación en este momento. Las condiciones, los reactivos y los métodos empleados para separar los isómeros ópticos en este estadio del proceso son los mismos que los descritos para la separación de una mezcla racémica de una de las formas estructurales del compuesto 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol.

La reacilación del grupo amino del 1-(nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol se puede efectuar tratando la base libre con un agente acilante en condiciones sumamente acilantes.

Con el fin de eliminar la posibilidad de diacilación en este momento, es mejor emplear, ya sea un agente acilante de tipo éster en condiciones fundamentalmente anhidras, o bien un haluro o anhídrido acílico en un medio de reacción acuoso suavemente alcalino. En general, la reacción se efectúa en la misma forma que como se describió anteriormente para transformar el 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol en los correspondientes productos N-monocíclicos (véase la reacción b).

Cuando se desea un grupo acílico que contenga al menos un átomo α -halógeno en el átomo de nitrógeno amino del producto final, es preferible emplear el correspondiente éster halogenado acílico como agente acilante. Así por ejemplo, cuando el producto deseado es el 1-(nitrofenil)-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol el agente acilante de elección es un éster alquílico inferior del ácido dicloroacético. Cuando se emplean agentes acilantes de este tipo la reacción se efectúa casi siempre calentando una mezcla de los dos reactivos a una temperatura suficientemente alta para expulsar por destilación el alcohol liberado durante la reacción del éster



206

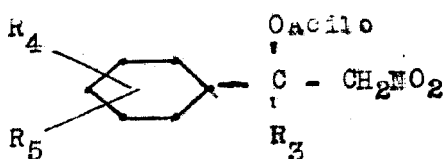
49

186293

acilante.

Una de las modificaciones que se pueden hacer en las tres primeras etapas de nuestro proceso para producir estos nuevos antibióticos sintéticos y los productos intermedios empleados en su preparación, consiste en principiar con un derivado acílico de un α -fenil- β -nitroetanol de fórmula,

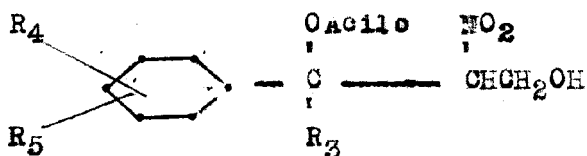
5



10

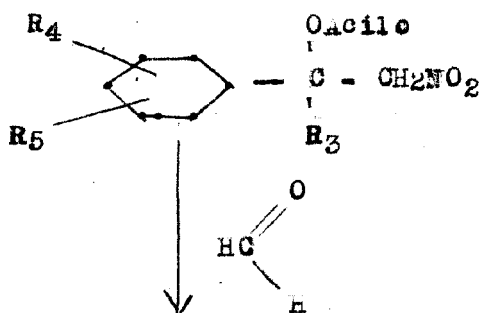
y condensar este compuesto con formaldehído en presencia de un catalizador de condensación alcalino para obtener un compuesto 1-fenil-2-nitropropano-1,3-diol acilado de fórmula

15



20

Este nitro compuesto acilado se reduce entonces al correspondiente compuesto amino por los métodos antes descritos y el producto de reducción se acila completamente, ya sea en forma de etapas o en forma directa para obtener el producto del mismo tipo que resulta en la Fase III del proceso principal descrito anteriormente. Esta variación que hace posible obtener un producto triacilado en el cual todos los grupos acílicos son todos diferentes, se puede ilustrar diagramáticamente como sigue.

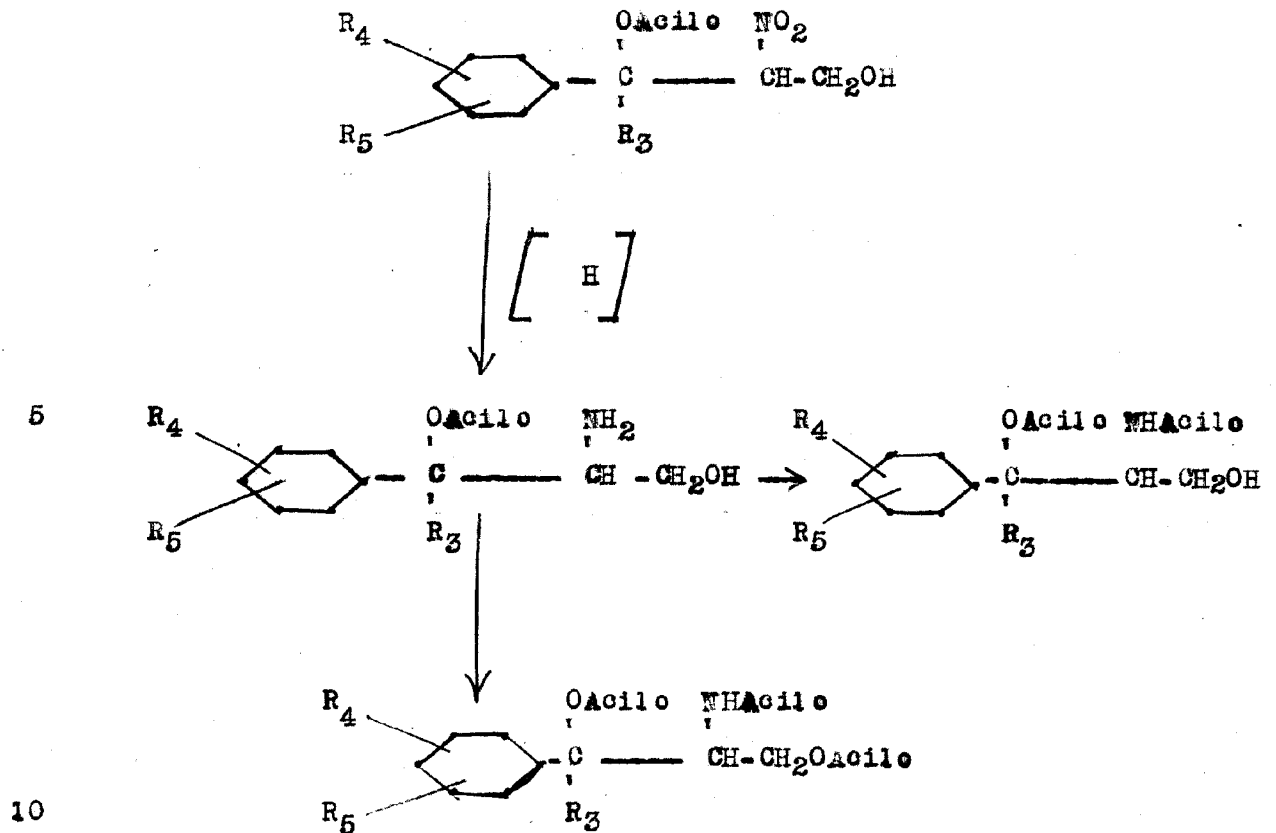


- 16 -

(catalizador alcalino de condensación)



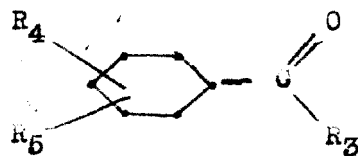
186293



Donde R_3 , R_4 , R_5 y acilo tienen la misma significación que se ha dado con anterioridad.

Otra modificación que se puede realizar en las tres primeras fases de nuestro proceso consiste en condensar un compuesto carbonílico de fórmula,

15

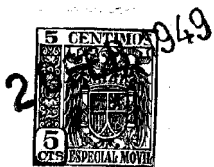


con un nitroetanol acilado de la fórmula

20

$\text{NO}_2 - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAcilo}$

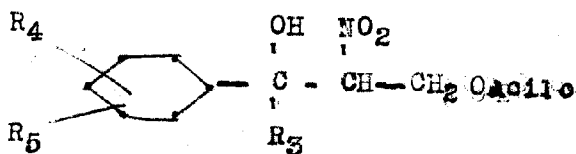
en presencia de un agente catalizador condensante de alcóxido



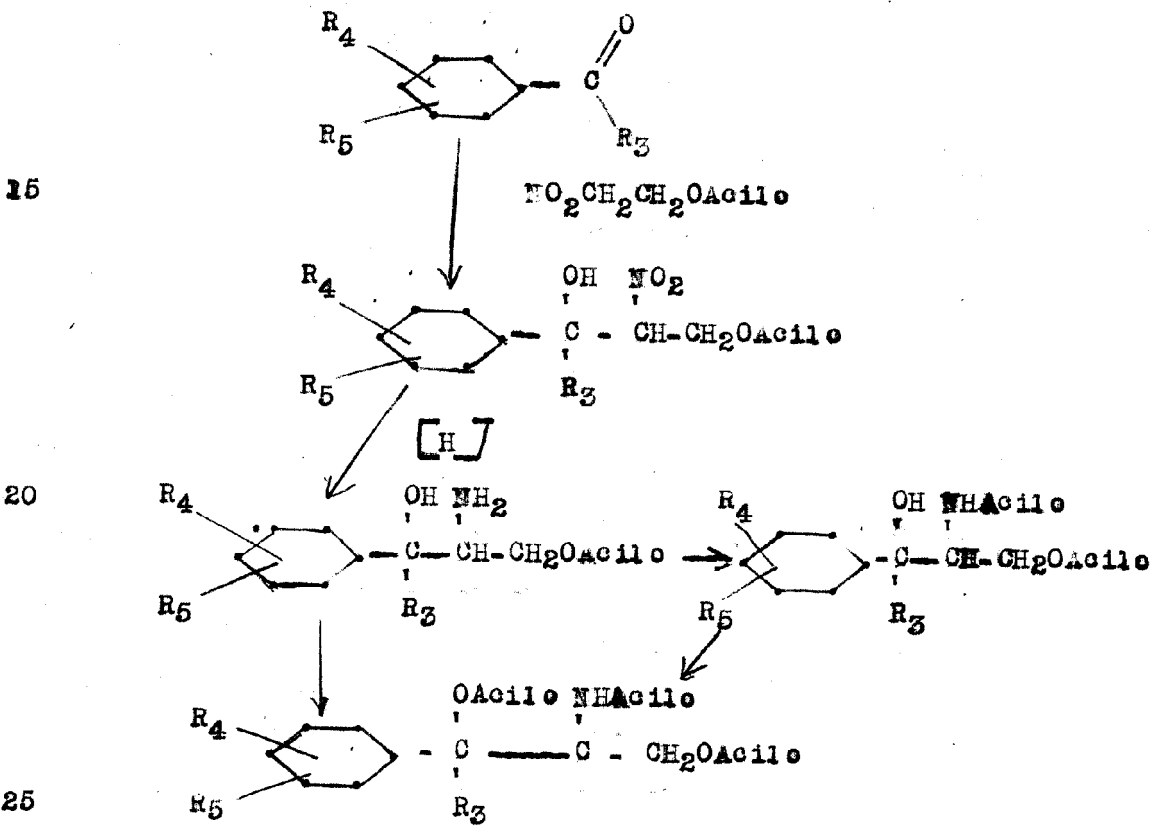
186293

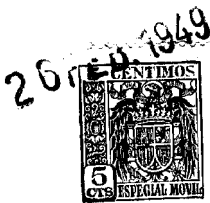
MALA REPRODUCCION POR DEFECTO DEL ORIGINAL

de aluminio para obtener un 1-fenil-2-nitropropano-1,3-diol acilado de fórmula,



5 este nitro compuesto acilado se reduce luego al correspondiente compuesto amino por los métodos anteriormente descritos y el producto reducido se acila completamente ya sea por etapas o en forma directa para obtener un producto del mismo tipo del formado en la Fase III del proceso principal descrito con anterioridad. Esta modificación para obtener el 1-fenil-2-amino-1,3-diol triacilado se puede representar como sigue:





186293

donde R_3 , R_4 , R_5 y acilo tienen el mismo significado dado anteriormente.

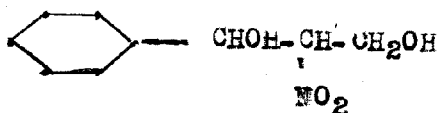
El invento se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1.

5 1.1 g. de sodio se disuelve en 20 cc. de metanol, agregándose esta solución resultante a una solución de 5 g. de benzaldehído y 4.5 g. de nitroetanol- β en 20 c.c. de metanol. Después de dejar en reposo durante corto tiempo a la temperatura ambiente el gel que se forma al mezclar los reactivos, se transforma en un polvo blanco insoluble. El precipitado se recoge, se lava con metanol y éter y luego se seca. El producto así obtenido es la sal sódica del 1-fenil-2-nitropropeno-1,3-diol. Si se desea, el nitro-diol libre que tiene la fórmula,

10

15



se puede obtener mediante acidificación de la sal.

Un método alternativo de preparación de la sal sódica del 1-fenil-2-nitropropeno-1,3-diol es el siguiente:

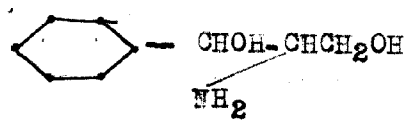
20 1.65 g. de formaldehído en 10 cc. de metanol se agregan a una solución de 9.2g. de 1-fenil-2-nitroetanol-1,2-diol en 20 c.c. de metanol. Una solución de 1.1 g. de sodio disuelto en 10 cc. de metanol se agrega lentamente a la mezcla de reacción, agitándola y la mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que precipita la sal sódica deseada del 1-fenil-2-nitropropeno-1,3-diol. El producto precipitado se recoge, se lava con metanol y éter y luego se seca.

25

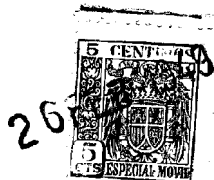


186293

18 g. de la sal sódica del 1-fenil-2-nitropropano-1, 3-diol se disuelven en 200 cc. de ácido acético glacial. Se agregan 0.75 g. de óxido de paladio como catalizador de hidrogenación, agitándose la mezcla a la temperatura ambiente bajo una presión de tres atmósferas de hidrógeno durante la noche. Se abre el recipiente de reacción, se agregan 2.5 g. de paladio al 10% sobre carbono como catalizador de hidrogenación y se agita la mezcla bajo una presión de tres atmósferas de hidrógeno durante tres horas. El catalizador se separa de la mezcla mediante filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. Se agregan 50 c.c. de n-propanol al residuo, separándose la sal insoluble inorgánica mediante filtración. El filtrado se trata con ácido clorhídrico en exceso y se evapora hasta obtener un aceite amarillo pálido. 5 g. del aceite así obtenido se tratan con 15 c.c. de solución saturada de carbono de potasio, extractándose la mezcla con 50 cc. de éter, después con 30 cc. de acetato de etilo y finalmente con dos porciones de 30 cc. de etanol. La evaporación de los disolventes de los extractos proporciona las cantidades siguientes del 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol deseado: 0.5 g de 1.0 g. y 3.1 g. La fórmula de este producto es:

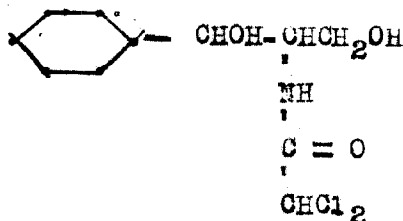


1.7 g. del 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol se tratan con 1.6 g. de dicloroacetato de metilo calentándose la mezcla a 100°C durante una hora y cuarto. El residuo se lava con dos porciones de 20 cc. de éter de petróleo, recogándose el producto insoluble. La recristalización desde acetato de etilo pro-



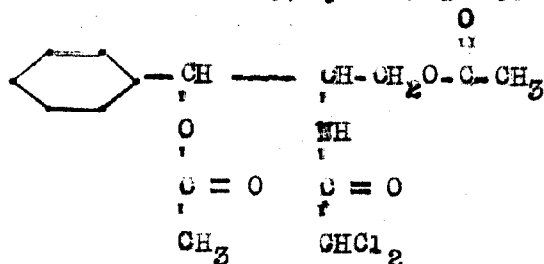
186293

porciona el (dl)-reg.-1-fenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol deseado en forma pura; punto de fusión 154-6°C. La fórmula de este producto es:



forma reg-(dl)

500 mg. de (dl)-reg.-1-fenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol se agregan a una solución constituida por 1 cc. de piridina y 1 cc. de anhídrido acético, calentándose la mezcla de reacción resultante a 100°C. durante media hora. La mezcla de reacción se evapora a secarla, a presión reducida, recogién dose el residuo en metanol y cristalizándose desde él. La recristalización desde metanol produce el diacetato puro de (dl)-reg.-1-fenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol (punto de fusión 94°C.) que tiene la fórmula,



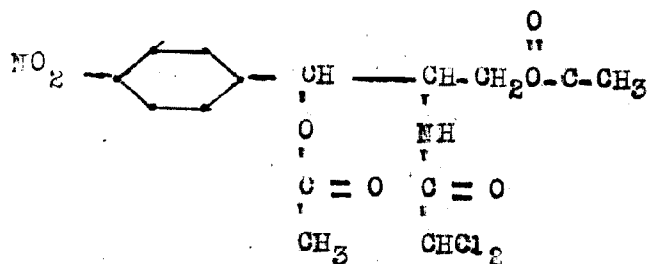
forma reg.- (dl)

200 mg. del diacetato del (dl)-reg.-1-fenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol se agregan a una mezcla formada por 0.25 cc. de ácido nítrico concentrado y 0.25 cc. de ácido sulfúrico concentrado a 0°C. La mezcla se agita hasta que la solución es completa, se vierte sobre 25 g. de hielo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos en



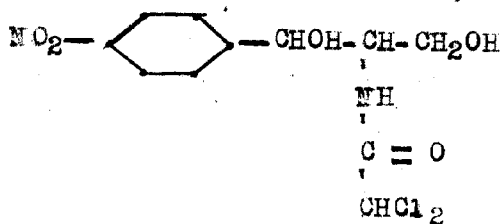
186293

acetato de etilo se evaporan a presión reducida y el diaceta-
to de (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-
diol así producido se purifican mediante recristalización des-
de etanol; punto de fusión 134°C. Este compuesto tiene la
siguiente fórmula,



forma reg.-(dl)

500 mg. del diacetato de (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-
dicloroacetamidopropano-1,3-diol se disuelven en una mezcla
constituida por 25 cc. de acetona y un volumen igual de solu-
ción de hidróxido de sodio 0.2 N a 0°C. dejándose reposar la
mezcla durante una hora. La mezcla de reacción se neutrali-
za con ácido clorhídrico y se evapora a presión reducida a
sequedad. El residuo se extrae con varias porciones de
dicloruro de etileno caliente, se concentran los extractos y
después se enfría para obtener el (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-
dicloroacetamidopropano-1,3-diol cristalizado; punto de fusión
171°C. La fórmula de este compuesto es:



forma reg.-(dl)

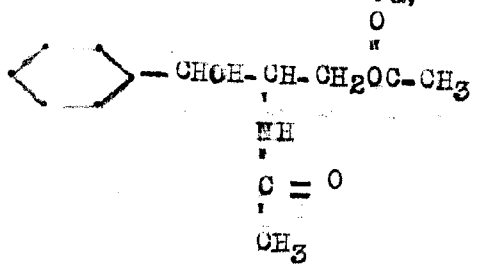


186293

EJEMPLO 2.

(a) 20 g. de la sal sódica del 1-fenil-2-nitropropano-1,3-diol (preparada por cualquiera de los métodos descritos en el ejemplo 1) se disuelven en 200 c.c. de ácido acético glacial. Se agregan 0.75 g. de óxido de pladio como catalizador de hidrogenación y se agita la mezcla con hidrógeno a una presión de tres atmósferas durante 12 horas. El catalizador se separa mediante filtración, el filtrado se concentra al vacío aproximadamente a la décima parte de su volumen y se diluye con cinco volúmenes de agua. La solución se extrae con un volumen de acetato de etilo o éter, extracto que se desecha. La fase acuosa se alcaliniza a un pH de 12 con una solución concentrada de hidróxido de sodio y se extrae con cinco porciones de 100 c.c. de acetato de etilo. Los extractos combinados se secan, se evapora el acetato de etilo y se recristaliza el residuo desde cloroformo. El producto cristalizado blanco así obtenido es el (dl)-reg.-1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol; punto de fusión 103-4°C.

El filtrado en cloroformo de la cristalización del (dl)-reg.-1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol se evapora a sequedad y el residuo se calienta con un exceso de anhídrido acético a 70°C. durante quince minutos. La mezcla de reacción se evapora a sequedad al vacío y el residuo se recristaliza desde etanol. Este producto blanco cristalizado que funde a 167-8°C. es el (dl)-ψ-1-fenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol. Se puede representar por la siguiente fórmula,

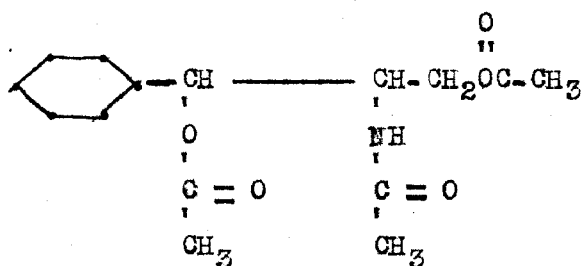


forma -ψ.- (dl)

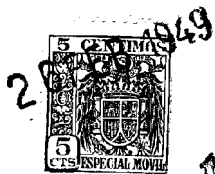


186293

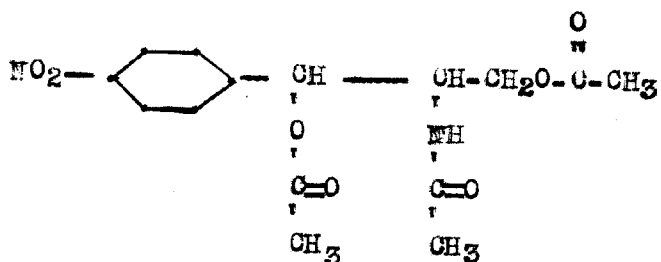
2 g. del (dl)- ψ -1-fenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol se agregan a una mezcla compuesta de 4 cc. de anhídrido acético y 4 cc. de piridina seca y se calienta la mezcla resultante a 100°C. durante una media hora. Después se evapora al vacío y el residuo se recristaliza desde metanol para obtener el triacetato de (dl)- ψ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol que funde a 79°C. Su fórmula es

Forma - ψ -(dl)

2 g. del triacetato del (dl)- ψ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol se agregan en pequeñas porciones a una mezcla compuesta por 2.5 cc. de ácido nítrico concentrado y 2.5 cc. de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura de la mezcla nitrante se mantiene alrededor de 0°C., continuandose la reacción hasta que la solución del derivado amino-diol sea completa. La mezcla se vierte sobre 250 g. de hielo y la solución resultante se extrae con varias porciones de acetato de etilo. Después de lavar con solución de carbonato de sodio el acetato de etilo se destila al vacío de la combinación de los extractos y el triacetato residual del (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se purifica por recristalización desde etanol. Este producto, que funde a 145°C., tiene la fórmula,



186293



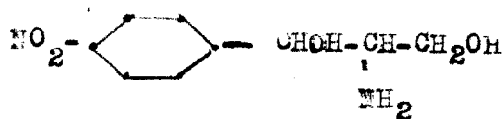
forma - ψ -(dl)

5

2 g. del triacetato del (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropeno-1,3-diol se calientan con 100 cc. de ácido clorhídrico al 5% durante dos a tres horas en un baño de vapor y después la mezcla se evapora al vacío a sequedad. La sal

10 clorhídrica cristalizada del (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropeno-1,3-diol (punto de fusión 177.5-8.5°C.) así obtenida se recoge en una pequeña cantidad de agua, alcalinizando la solución a un pH de 9 con una solución de hidróxido de sodio. La solución se extrae con acetato de etilo, los extractos

15 combinados se secan y el acetato de etilo se evapora para obtener la base libre desecada del (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropeno-1,3-diol; punto de fusión 140.5°C. La fórmula de este compuesto es:



Forma - ψ -(dl)

20

El (dl)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropeno-1,3-diol preparado anteriormente se disuelve en una pequeña cantidad de agua y se trata con una solución acuosa que contenga una

25 cantidad equivalente de ácido (d)-tartárico. La solución se evapora al vacío a sequedad y el residuo se cristaliza

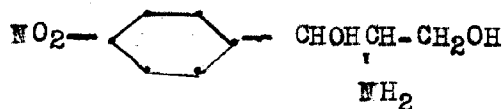
26 FEB. 1951



186293

5 en forma fraccionada desde una cantidad mínima de metanol ca-
 liente. El primer isómero que se separa de la solución en
 forma cristalizada es la sal del ácido (\underline{d}) -tartárico del
 $(\underline{1})$ - Ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol; punto de fusión
 198-200°C. La sal del ácido (\underline{d}) -tartárico del (\underline{d}) - Ψ -1-p-
 nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se recupera de los filtra-
 dos despues de eliminar la sal del isómero- $(\underline{1})$.

10 La sal del ácido (\underline{d}) -tartárico del $(\underline{1})$ - Ψ -1-p-nitro-
 fenil-2-aminopropano-1,3-diol obtenida anteriormente se disuel-
 ve en agua, la solución se alcaliniza a un pH de 9 con solución
 de hidróxido de sodio y se extracta con varias porciones de
 acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de
 etilo se secan y el acetato de etilo se evapora para obtener
 la base libre del $(\underline{1})$ - Ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol
 15 (punto de fusión 157°C.) que tiene la fórmula,



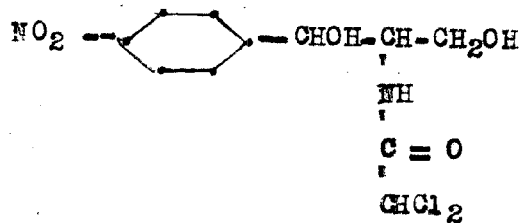
Forma $-\Psi$ - $(\underline{1})$

20 Por descomposición de la sal del ácido (\underline{d}) -tartárico
 del (\underline{d}) - Ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol en la misma
 forma descrita anteriormente para el isómero- $(\underline{1})$, se obtiene
 la base libre del (\underline{d}) - Ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol.
 En una forma análoga, el $(\underline{d1})$ - Ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-
 1,3-diol se puede separar en sus formas isómeras mediante la
 25 sal del ácido (\underline{d}) -camfosulfónico. Esto se realiza mediante
 reacción del ácido ópticamente activo con la base racémica en
 butanol y separando los isómeros mediante recristalización des-
 de n-butanol. La sal del isómero- $(\underline{1})$ que se separa primero de
 la solución tiene un punto de fusión de 127°C.



186293

Una mezcla constituida por 1.5 g. de la base libre del (1)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol y 1.5 g de dicloroacetato de metilo se calienta a 100°C. durante hora y media. La mezcla se enfria y se trata con 25 c.c. de éter de petróleo. El residuo que no se disuelve, se recoge, se lava con dos porciones adicionales de 10 cc. de éter de petróleo y se seca. El producto así obtenido es (1)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol. Este producto que tiene la fórmula,



forma - ψ - (1)

se puede purificar por recristalización desde dicloruro de etileno; punto de fusión, 147.5-148.5°C. La recristalización repetida eleva el punto de fusión hasta unos 150-151°C.

empleando una cantidad equivalente de tricloroacetato de metilo en el procedimiento anterior, se obtiene el (1)- ψ -1-p-nitrofenil-2-tricloroacetamidopropano-1,3-diol.

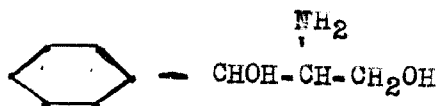
tratando la base libre del (d)- ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol en una forma analoga, se obtiene el (d)- ψ -1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol.

4 g. del (d1)- ψ -1-fenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol en 25 cc. de ácido clorhídrico 3 N se someten a reflujo alrededor de tres horas y la mezcla se evapora a sequedad. La sal clorhídrica residual se recoge en una pequeña cantidad de agua, la solución se alcaliniza con hidróxido de sodio y se extracta con acetato de etilo. Después de secado, el acetato de etilo se evapora de los extractos al vacío para obtener la base libre del (d1)- ψ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-



186293

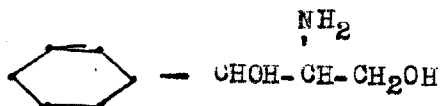
diol; punto de fusión 81-3°C. Este producto tiene la fórmula,



5

forma - Ψ - (d1)

La base libre del (d1)- Ψ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol obtenido anteriormente se disuelve en 60 cc. de n-butanol caliente que contenga 5 g. de ácido (d)-canfosulfónico y la mezcla se enfría. El sólido que se separa, se recoge, 10
recristalizándose dos veces desde butanol-n y se disuelve en una pequeña cantidad de agua que contiene hidróxido de sodio en exceso. La solución se extrae con acetato de etilo, los extractos de acetato de etilo se secan y el disolvente se destila al vacío. El residuo, que consiste en el (1)- Ψ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol, tiene la fórmula, 15



forma - Ψ - (1)

Un sistema difásico constituido por 60 c.c. de una 20
solución de hidróxido de potasio 0.5 N, un volumen igual de éter, 1.06 g. de (1)- Ψ -1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol y 0.93 g. de cloruro de p-nitrobenzilo se agita a 0°C. durante 10 minutos. El producto insoluble que se separa de la mezcla se recoge, se lava con agua y se purifica mediante re- 25
cristalización desde alcohol; punto de fusión 204-5°C. Este producto es el (1)- Ψ -1-p-nitrofenil-2-(p'-nitrobenzamido) pro-



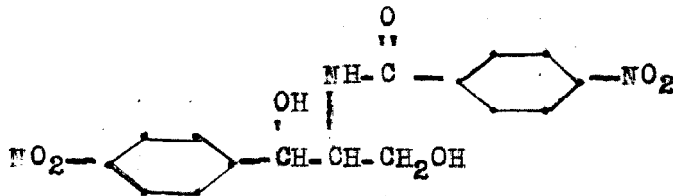
26F

186293

26.03.1949

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

propano-1,3-diol que tiene la fórmula,



forma - Ψ (1)

En una forma análoga, empleando una cantidad equivalente de cloruro de cloroacetilo, en el procedimiento anterior, se obtiene el (1)- Ψ -1-p-nitrofenil-2-cloroacetamidopropano-1,3-diol.

(b) 10 g. de (dl)-reg.-1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol, preparado como se describió en (a) anteriormente se calienta con una mezcla constituida por 20 cc. de piridina y 20 cc. de anhídrido acético durante media hora a 100°C. La mezcla se evapora al vacío a sequedad para obtener el triacetato deseado del (dl)-reg.-1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol. Este mismo compuesto se puede obtener también diacilando primero el (dl)-reg.-1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol en los grupos amino e hidroxílico final con anhídrido acético y después O-acilando el (dl)-reg.-1-fenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol, así obtenido, con anhídrido acético y piridina.

10 g. del triacetato de (dl)-reg.-1-fenil-2-amino propano-1,3-diol se añaden en pequeñas porciones a una mezcla constituida por 12.5 cc. de ácido nítrico concentrado y 12.5 cc. de ácido sulfúrico concentrado a 0°C. Una vez que se termina la adición, la temperatura se mantiene a 0°C. hasta que la solución es completa y después la mezcla se vierte sobre 1250 g. de hielo. La solución se extrae con varias canti-



1949

186293

dades de acetato de etilo, los extractos de acetato de etilo se lavan con solución diluida de carbonato de sodio y el acetato de etilo se elimina mediante destilación al vacío. El residuo, que es el triacetato del (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol, se purifica mediante recristalización desde etanol.

8 g. del triacetato de (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se calientan con 400 cc. de ácido clorhídrico al 5% durante tres horas, evaporándose la mezcla al vacío a sequedad. El hidrocloruro de (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol residual se recoge en una pequeña cantidad de agua, alcalinizándose la solución a un pH de 9 con solución de hidróxido de sodio y extractándose la mezcla con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan y el acetato de etilo se separa mediante destilación al vacío para obtener el deseado (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol.

5 g. del (dl)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se disuelven en agua y se tratan con una cantidad equivalente de ácido d-tartárico. La mezcla se evapora a sequedad y la mezcla de las sales del ácido d-tartárico de las formas (d) y (l) del 1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se separan por cristalización fraccionada.

La sal del ácido d-tartárico del (d)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se disuelve en agua, alcalinizándose la solución a un pH de 9 con solución de hidróxido de sodio y extractándose con acetato de etilo. Los extractos se secan y el acetato de etilo se destila para obtener la base libre del (d)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol.



B. 1949

186293

En una forma semejante se puede obtener la base libre del (1)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol por descomposición de la sal del ácido d-tartárico correspondiente, con hidróxido de sodio.

5

2 g. del (d)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se calientan a 100°C. con 2 g. de dicloroacetato de metilo durante hora y media; la mezcla se enfria y se extrae con 35 cc. de éter de petróleo. El residuo insoluble constituido por el deseado (d)-reg.-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol se lava con éter de petróleo y se seca.

10

Tratando la base libre del (1)-reg.-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol en la misma forma se obtiene el (1)-reg.-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol.

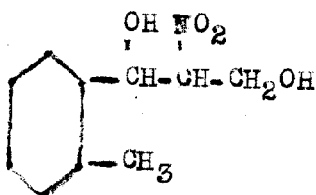
15

E J E M P L O 3.

(a) 2.2 g. de sodio disueltos en 40 cc. de metanol se agregan a una solución de 12 g. de benzaldehído O-metílico y 9 g. de nitroetanol-β en 40 cc. de metanol. La mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente durante corto tiempo y después la sal de sodio blanca e insoluble del (1)-o-metilfenil-2-nitropropeno-1,3-diol se separa mediante filtración, se lava con éter y se seca. La acidificación de esta sal sódica produce el correspondiente nitro compuesto libre, (1)-o-metilfenil-2-nitropropeno-1,3-diol que tiene la fórmula

25

la,



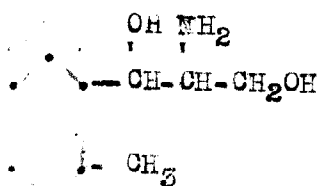
267



186293

18 g. de la sal sódica del 1-o-metilfenil-2-nitropropano-1,3-diol se disuelven en 175 cc. de ácido acético glacial, se agregan 0.75 g. de óxido de paladio como catalizador de hidrogenación y la mezcla es hidrogenada a tres atmósferas de presión de hidrógeno durante unas doce horas.

El catalizador se elimina mediante filtración, el filtrado se concentra al vacío a un pequeño volumen y después el residuo se diluye con cinco volúmenes de agua. La solución se extrae con un volumen de acetato de etilo o de éter y el extracto se desecha. La fase acuosa se alcaliniza a un pH de 12 con solución concentrada de hidróxido de sodio y se extrae con cinco volúmenes de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinan, se secan y el acetato de etilo se evapora al vacío. El residuo, formado por una mezcla del (dl)-regular y (dl)-pseudó 1-o-metilfenil-2-aminopropano-1,3-diol se recoge en cloroformo y se cristaliza desde el mismo para obtener el (dl)-reg.- 1-o-metilfenil-2-aminopropano-1,3-diol en forma cristalizada. Su fórmula es:



forma reg.- (dl)

El filtrado de cloroformo del que se ha separado el (dl)-reg.-1-o-metilfenil-2-aminopropano-1,3-diol se evapora al vacío para obtener el (dl)- Ψ -1-o-metilfenil-2-aminopropano-1,3-diol bruto. Si se desea el producto bruto (dl) pseudó se puede transformar directamente en el triacetato mediante tratamiento con anhídrido acético y piridina, aunque hemos

2 FEB. 1949

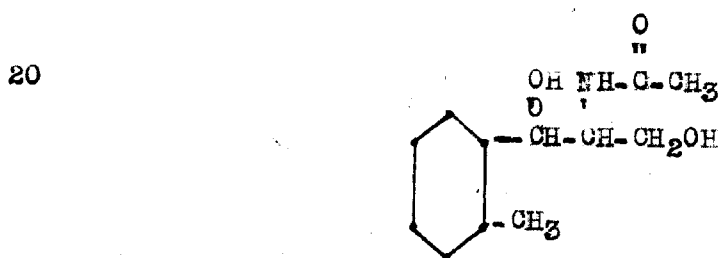
186293

encontrado que es mejor purificar este producto mediante un derivado acilico como el monoacetato-N o el N, 3-O-diacetato antes de avanzar en la síntesis de nuestros nuevos antibióticos. Esta purificación se puede llevar a cabo como sigue:

5 1. El (dl)- ψ -1-o-metilfenil-2-aminopropano-1,3-diol bruto se trata con un exceso de cloruro de acetilo a la temperatura ambiente en un disolvente de benceno seco. Cuando se ha separado una cantidad considerable de la sal clorhídrica del (dl)- ψ -1-o-metilfenil-2-aminopropano-1,3-diol de la solución,

10 la reacción se suspende mediante adición de 300 cc. de agua. Después de mezclar en forma completa la solución acuosa se separa y conserva para recuperar el aminodiol no acetilado. La solución en benceno se lava con solución diluida de bicarbonato de sodio y después se seca. El benceno se elimina

15 mediante destilación al vacío y el (dl)- ψ -1-o-metilfenil-2-acetamido propano-1,3-diol bruto se recoge en alcohol y se purifica mediante recristalización desde alcohol. La fórmula de este producto es:



forma- ψ -(dl)

25 2. Un método alternativo para purificar el (dl)-aminodiol bruto es el siguiente:

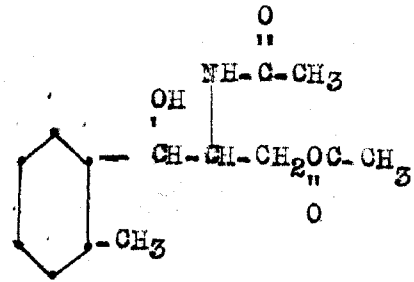
El (dl)- ψ -1-o-metilfenil-2-aminopropano-1,3-diol bruto se calienta con un exceso de anhídrido acético a una temperatura aproximada de 70 a 80°C. durante 15 minutos y



186293

después la mezcla se evapora al vacío. El residuo, que consiste en (dl)-ψ-1-o-metilfenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol tiene la fórmula:

5

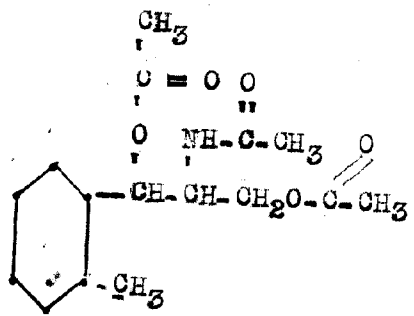


forma-ψ-(dl)

y se purifica por recristalización desde etanol.

5 g. del (dl)-ψ-1-o-metilfenil-2-acetamidopropano-1,3-diol o del (dl)-ψ-1-o-metilfenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol se agregan a una mezcla constituida por 10 c.c. de anhídrido acético y 10 cc. de piridina, calentándose la mezcla resultante a 100°C. durante un tiempo aproximado de media hora. La mezcla se concentra al vacío a sequedad y el triacetato residual del (dl)-ψ-1-o-metilfenil-2-aminopropano-1,3-diol se recristaliza desde metanol. La fórmula de este producto es:

15



20

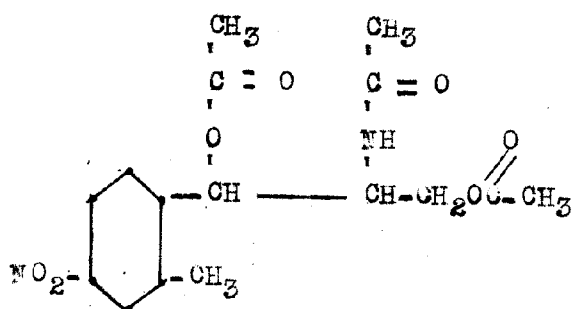
forma-ψ-(dl)

6 g. de triacetato de (dl)-ψ-1-o-metilfenil-2-amino propano-1,3-diol se añaden en pequeñas porciones a una mezcla



186293

de nitración compuesta de 7.5 cc. de ácido nítrico concentra-
do y 7.5 cc. de ácido sulfúrico concentrado, conservando la
temperatura alrededor de 0°C. La mezcla se agita hasta que
la solución es completa y después se vierte sobre 750 g. de
hielo. La solución se extrae con varias cantidades de
acetato de etilo, los extractos se lavan con solución de car-
bonato de sodio y el acetato de etilo se destila. El resi-
duo constituido principalmente por triacetato de (dl)-ψ-1-o-
metil-p-nitrofenil-2-aminopropeno-1,3-diol de fórmula



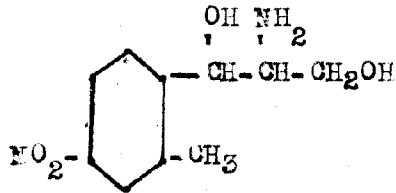
Forma-ψ-(dl)

se puede purificar mediante recristalización desde etanol.

5 g. de triacetato de (dl)-ψ-1-o-metil-p-nitrofenil-
2-aminopropeno-1,3-diol se calientan con 250 cc. de ácido clor-
hídrico al 5% alrededor de tres horas, y después la mezcla se
evapora al vacío a sequedad. El residuo, constituido por el
hidrocloruro de (dl)-ψ-1-o-metil-p-nitrofenil-2-aminopropeno-1,
3-diol se recoge en agua, la solución se alcaliniza a un pH de
9 con hidróxido de sodio y después se extrae con varias por-
ciones de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo
se secan y el acetato de etilo se destila para obtener la base
libre del (dl)-ψ-1-o-metil-p-nitrofenil-2-aminopropeno-1,3-diol
que tiene la fórmula,



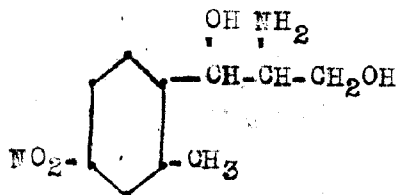
186293



forma- ψ -(dl)

- 5 4 g. del (dl)- ψ -1-o-metil-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se disuelven en una pequeña cantidad de agua y se añaden a una solución acuosa que contenga una cantidad equivalente de ácido d-tartárico. La solución se evapora al vacío a sequedad y el residuo se cristaliza, en forma fraccionada, desde metanol caliente. El primer isómero que se separa de la solución es la sal del ácido d-tartárico del (l)- ψ -1-o-metil-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol. Después de separar la sal del d-ácido del isómero-(l), la sal del d-ácido correspondiente del isómero diol-(d) se recupera de los filtrados combinados.
- 10
- 15

- La sal del ácido d-tartárico del (l)- ψ -1-o-metil-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol obtenida anteriormente se disuelve en agua y la solución se alcaliniza a un pH de 9 con hidróxido de sodio. La solución se extrae con acetato de etilo, los extractos se secan y el acetato de etilo se evapora para obtener la base libre del (l)- ψ -1-o-metil-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol. Este compuesto tiene la fórmula,
- 20



forma- ψ -(l)

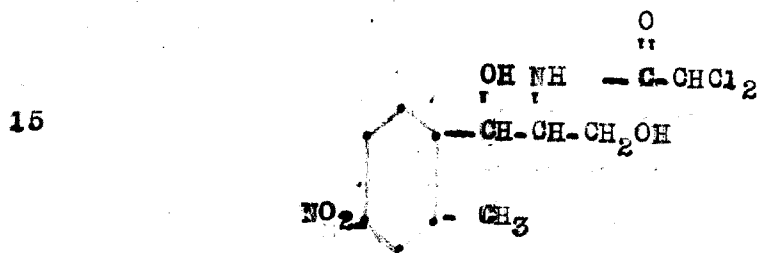
25



186293

Mediante neutralización de la sal del ácido d-tar-
térico del (d)-ψ-isómero se obtiene la base libre del (d)-ψ-
1-o-metil-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol

5 2.2 g. del (1)-ψ-1-o-metil-p-nitrofenil-2-amino-
propano-1,3-diol se mezclan con 1.75 gds dicloroacetato de me-
tilo, calentándose la mezcla a 100°C. durante hora y media.
La mezcla se enfría, se extrae con dos porciones de 25 cc.
de éter de petróleo y se recoge el residuo insoluble. El
10 residuo, constituido por (1)-ψ-1-o-metil-p-nitrofenil-2-
dicloroacetamidopropano-1,3-diol se lava con dos porciones
adicionales de 10 cc. de éter de petróleo y se purifica por
recristalización desde bicloruro de etileno. Su fórmula es:

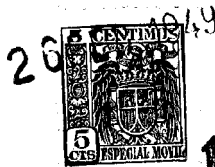


forma-ψ-(1)

Mediante un tratamiento semejante de la base libre
del (d)-ψ-1-o-metil-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol con
dicloroacetato de metilo se obtiene el (d)-ψ-1-o-metil-p-
20 nitrofenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol.

EJEMPLO 4.

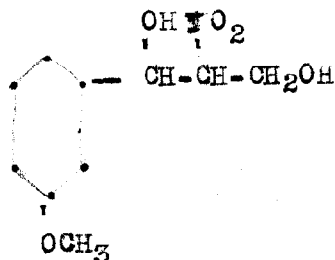
25 Una solución de 2.2 g. de sodio en 40 c.c. de meta-
nol se agregan a una solución de 13.6 g. de m-metoxibenzaldehi-
do y 9 g. de nitroetanol-β en 40 cc. de metanol. La mezcla
se deja reposar a la temperatura ambiente durante corto tiem-
po y después se recoge la sal sódica blanca e insoluble del



186293

1-m-metoxifenil-2-nitropropeno-1,3-diol. El producto se lava con éter y se seca. Si se desea, se puede obtener el nitro compuesto libre, 1-m-metoxifenil-2-nitropropeno-1,3-diol, que tiene la fórmula,

5



10

Mediante acidificación de la sal, 20 g. de la sal sódica del 1-m-metoxifenil-2-nitropropeno-1,3-diol se disuelven en 200 cc. de ácido acético glacial. Se agregan 0.75 g. de óxido de paladio como catalizador de hidrogenación y la mezcla se hidrogena a tres atmósferas de presión de hidrógeno durante unas doce horas. El catalizador se elimina mediante filtración, el filtrado se concentra al vacío aproximadamente a un décimo de su volumen original y el residuo se diluye con cinco volúmenes de agua. La solución se extrae con acetato de etilo y el extracto se desecha. La solución acuosa se alcaliniza a un pH de 12 con hidróxido de sodio concentrado, se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se secan. El acetato de etilo se separa mediante destilación al vacío y el residuo se recristaliza desde cloroformo para obtener el (dl)-reg. 1-m-metoxifenil-2-aminopropeno-1,3-diol en forma cristalizada. Los isómeros correspondientes (d) y pseudo-(l) permanecen disueltos en la solución de cloroformo, recuperándose mediante evaporación del filtrado.

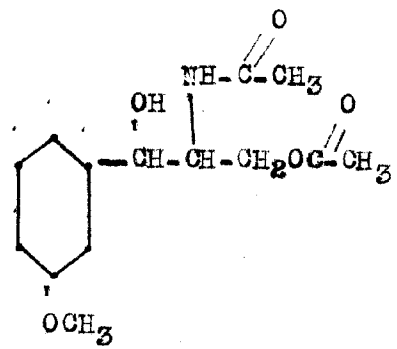
25

El (dl)-ψ-1-m-metoxifenil-2-aminopropeno-1,3-diol bruto se calienta a unos 70°C. con un exceso de anhídrido acético

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

durante media hora y después el exceso de anhídrido acético y los productos líquidos de la reacción se separan mediante destilación al vacío. El residuo, que consiste en el (dl)-ψ-1-m-metoxifenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol de fórmula,

5



10

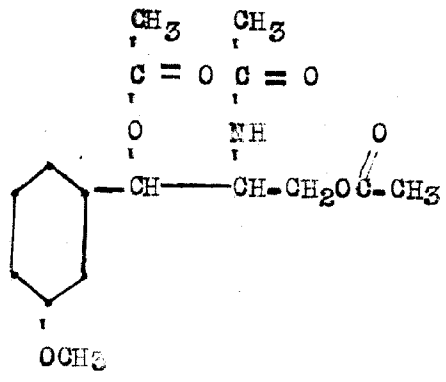
Forma-ψ (dl)

se recoge en etanol y se purifica mediante recristalización desde este disolvente.

15

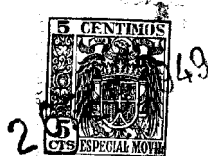
5 g. del (dl)-ψ-1-m-metoxifenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol se agregan a una mezcla de 10 cc. de anhídrido acético y 10 cc. de piridina. La mezcla resultante se calienta hasta 100°C. durante media hora y después se concentra al vacío a sequedad. El triacetato residual del (dl)-ψ-1-m-metoxifenil-2-aminopropano-1,3-diol se purifica mediante recristalización desde etanol, su fórmula es:

20



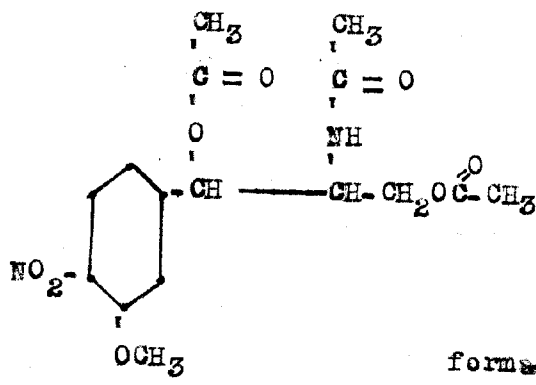
25

Forma -ψ (dl)



186293

4 g. de triacetato de (dl)-ψ-1-m-metoxifenil-2-aminopropano-1,3-diol se agregan a una mezcla constituida por 5 cc. de ácido nítrico concentrado y 5 cc. de ácido sulfúrico concentrado manteniéndose la temperatura a 0°C. La mezcla se agita hasta que la solución sea completa y después se vierte sobre 500 g. de hielo. La solución se extrae con acetato de etilo, los extractos se lavan con solución de carbonato de sodio y el acetato de etilo se destila. El residuo consiste principalmente en el triacetato deseado del (dl)-ψ-1-metoxi-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol que tiene la fórmula,



Los productos isómeros de nitración contaminantes se pueden eliminar del producto deseado mediante recristalización fraccionada desde alcohol.

4 g. del triacetato de (dl)-ψ-1-m-metoxi-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol se someten a reflujo con 200 cc. de ácido clorhídrico al 5% durante tres horas y después la mezcla se evapora al vacío a sequedad. El hidrocloruro de (dl)-ψ-1-m-metoxi-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol residual se recoge en agua, la solución se alcaliniza a un pH de 9 con hidróxido de sodio y después se extrae con acetato de etilo.- Los extractos combinados se secan y el acetato de

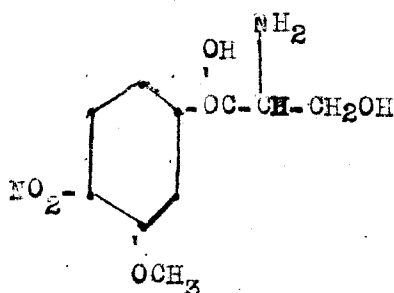


26 949

186293

etilo se separa por destilación a una presión reducida para obtener el deseado (dl)-ψ-1-m-metoxi-p-nitrofenil-2-amino-propeno-1,3-diol. La fórmula de este producto es:

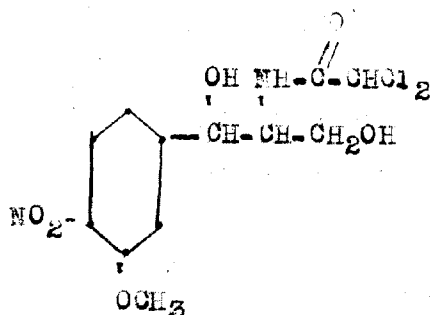
5



forma -ψ-(dl)

Una mezcla constituida por 1.2 g. de (dl)-ψ-1-m-metoxi-p-nitrofenil-2-amino-propeno-1,3-diol y 1 g. de dicloroacetato de metilo se calienta a 100°C. durante hora y media. El residuo se enfría, se extracta con dos porciones de 25 cc. de éter de petróleo y el material que no se disuelve se recoge. Este material, cristalizado constituido por el (dl)-ψ-1-m-metoxi-p-nitrofenil-2-dicloroacetamidopropeno-1,3-diol de fórmula,

20



forma -ψ-(dl)

se lava con dos porciones de 10 cc. de éter de petróleo, se seca y luego se purifica mediante recristalización desde dicloruro de etileno.

25

2 g. del (dl)-ψ-1-m-metoxi-p-nitrofenil-2-amino-propeno-1,3-diol se separan en los isómeros respectivos (d) y

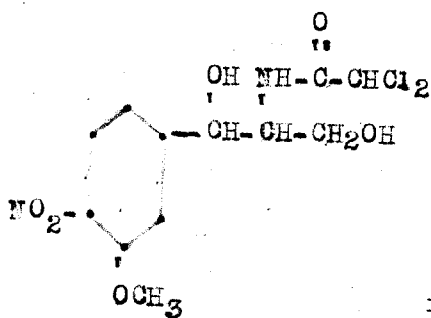
26 FEB 1949



186293

(1) mediante las sales del ácido d-tartárico como se descri-
bió en los ejemplos anteriores para la resolución de compues-
tos semejantes. 0.75 g. del (1)-ψ-1-m-metoxi-p-nitrofenil-
2-aminopropeno-1,3-diol así obtenido se convierte en el deri-
vado 2-dicloroacetamido correspondiente de fórmula,

5



10

forma-ψ(d1)

calentando con 0.6 g. de dicloroacetato de metilo a 100°C.
durante hora y media, seguido por separación de las impure-
zas del producto residual por lixiviación con éter de petró-
leo. El producto insoluble se puede purificar después, si
se desea, mediante recristalización desde dicloruro de eti-
leno.

15

EJEMPLO 5.

2.2 g. de sodio disueltos en 40 cc. de metanol se
agregar a una solución constituida por 13.4 g. de 3,4-dimetil
benzaldehido y 9 g. de nitroetano-β en 40 cc. de metanol y
la mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente hasta que
el gel formado inicialmente se transforma en un polvo blanco
insoluble. El precipitado, que consiste en la sal sódica del
1-(3'4'-dimetilfenil)-2-nitropropeno-1,3-diol, se recoge, se
lava con éter y se seca. El nitro compuesto libre de fórmula,

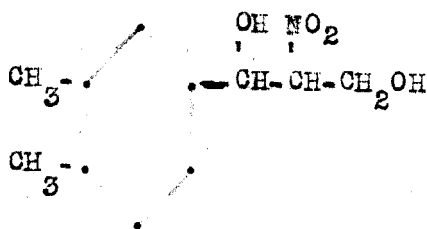
20

25



23.10.49

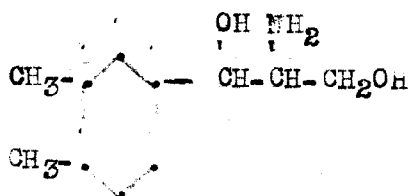
186293



se puede obtener mediante acidificación de la sal sódica.

5 Una mezcla constituida por 20 g. de la sal sódica del 1-(3',4'-dimetilfenil)-2-nitropropeno-1,3-diol, 175 cc. de ácido acético glacial y 0.75 g. de óxido de paladio como catalizador de hidrogenación, se agita bajo tres atmósferas de presión de hidrógeno durante unas quince horas.

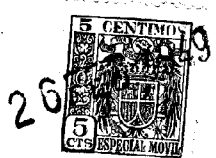
10 El catalizador se elimina mediante filtración, concentrándose el filtrado al vacío aproximadamente a un décimo del volumen. El residuo se diluye con cinco volúmenes de agua, la solución se extrae con un volumen de acetato de etilo y el extracto se desecha. La solución acuosa se alcaliniza a un pH alrededor de 12 con hidróxido de sodio, se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se secan. El acetato de etilo se evapora al vacío y el residuo se recoge en cloroformo y se cristaliza desde él para conseguir el (dl)-reg.-1-(3',4'-dimetilfenil)-2-aminopropeno-1,3-diol en forma cristalizada. Su fórmula es:



25

forma reg. (dl)

La forma correspondiente (dl)- ψ se puede recuperar del filtrado de cloroformo.

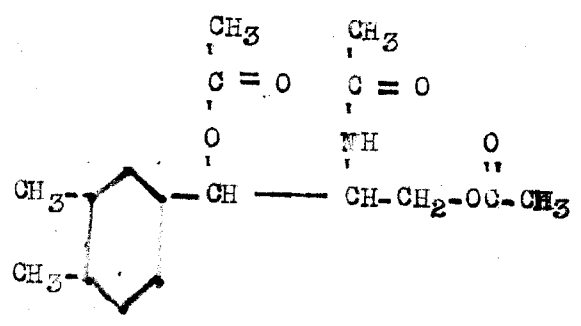


186293

8 g. de (dl)-reg.-1-(3',4'-dimetilfenil)-2-amino-
 propano-1,3-diol se calientan en 100°C. durante una hora con
 una mezcla formada por 16 cc. de anhídrido acético y 16 cc.
 de piridina evaporándose la mezcla al vacío a sequedad.

5 El residuo, constituido por el triacetato deseado del (dl)-
 reg.-1-(3',4'-dimetilfenil)-2-aminopropano-1,3-diol de fór-
 mula,

10



forma reg.- (dl)

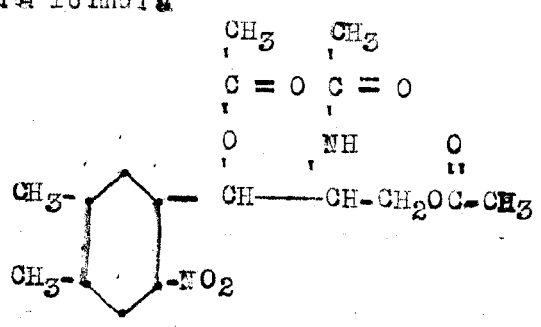
se recoge y purifica mediante recristalización desde etanol.

15

8 g. de triacetato de (dl)-reg.-1-(3',4'-dimetilfe-
 nil)-2-aminopropano-1,3-diol se nitran a 0°C. con una mezcla
 constituida por 10 cc. de ácido nítrico concentrado y 10 cc.
 de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se vierte sobre
 1000 g. de hielo y el triacetato deseado de (dl)-reg.-1-

20

(2'-nitro-4',5'-dimetilfenil)-2-aminopropano-1,3-diol se re-
 cupera de la solución mediante extracción con acetato de etil-
 o seguida por destilación del disolvente de los extractos.
 Este producto, que se puede purificar recristalizándolo des-
 de etanol, tiene la fórmula



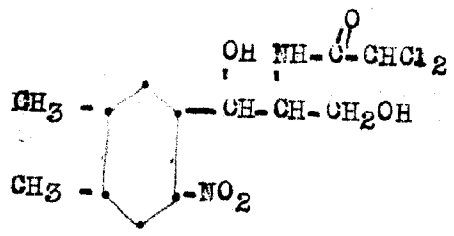
forma reg.- (dl)



186293

5 6 g. de triacetato del (dl)-reg.-1-(2'-nitro-4',5'-
 dimetilfenil)-2-aminopropano-1,3-diol se someten a reflujo
 durante tres o cuatro horas con unos 300 cc. de ácido clorhí-
 drico al 5% y después la mezcla se evapora al vacío a seque-
 dad. El residuo se disuelve en agua, la solución se hace
 alcalina a un pH alrededor de 12 con hidróxido de sodio y se
 extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se des-
 tila de los extractos, al vacío, para obtener el deseado (dl)-
 reg.-1-(2'-nitro-4',5'-dimetilfenil)-2-aminopropano-1,3-diol.

10 4 g. del (dl)-reg.-1-(2'-nitro-4',5'-dimetilfenil)-2-
 aminopropano 1,3-diol se calientan a 100°C. durante hora y me-
 dia con 3.2 g. de dicloroacetato de metilo. El residuo se
 enfría, se lava con varias porciones de éter de petróleo y se
 purifica mediante recristalización desde dicloruro de etileno.
 15 El producto así obtenido es (dl)-reg.-1-(2'-nitro-4',5'-dime-
 tilfenil)-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol de fórmula,



Forma reg.- (dl)

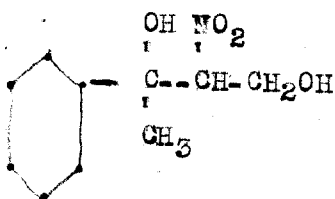
EJEMPLO 6.

25 Una solución de 2.2 g. de sodio en 40 cc. de metanol
 se agregan a una solución de 12 g. de acetofenona y 9 g. de
 nitroetanol β en 40 cc. de metanol dejándose la mezcla reposar
 a la temperatura ambiente hasta que la sal sódica del deseado
 2-nitro-3-fenilbutano-1,3-diol se separa de la solución. La
 sal se recoge, se lava con éter y se seca. Si se desea, el
 nitro compuesto libre de fórmula,



1949

186293



se puede obtener mediante acidificación de la sal.

5

20 g. de la sal sódica de 2-nitro-3-fenilbuteno-1,3-diol se disuelven en 200 cc. de ácido acético glacial, se agregan a la solución 0.75 g. de óxido de paladio como catalizador de hidrogenación y la mezcla se agita bajo tres atmósferas de presión de hidrógeno alrededor de quince horas.

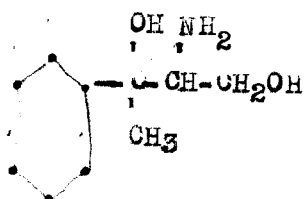
10

El catalizador se separa mediante filtración y el filtrado se concentra al vacío a un décimo del volumen. El residuo se diluye en cinco volúmenes de agua, la solución se extrae con un volumen de acetato de etilo y el extracto se desecha. La solución acuosa se alcaliniza con hidróxido de sodio (pH 12) y se extrae con acetato de etilo. Después de

15

secar, el acetato de etilo se evapora al vacío de los extractos combinados para obtener el deseado 2-amino-3-fenilbuteno-1,3-diol de fórmula,

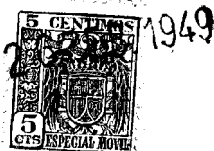
20



Si se desea, este producto puede separarse en sus formas estructurales regular y pseudo y cada una de éstas, a la vez, se pueden separar en los isómeros ópticos d y l.

25

sin embargo, hemos encontrado que es preferible separar únicamente las dos formas estructurales en este momento, mejor que resolver toda la mezcla en sus cuatro componentes. La separación de las formas regular y pseudo se efectúa mediante cris

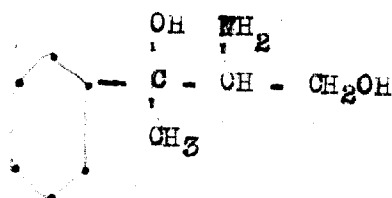


186293

talización desde cloroformo en el que la forma pseudo tiene una solubilidad mayor que la forma regular.

El 2-amino-3-fenilbutano-1,3-diol no separado se recoge y se obtiene en forma cristalizada desde la cantidad mínima de cloroformo caliente y el (dl)-reg.-2-amino-3-fenilbutano-1,3-diol cristalizado se separa mediante filtración. El filtrado se evapora a sequedad para obtener el (dl)-ψ-2-amino-3-fenilbutano-1,3-diol bruto de fórmula,

10

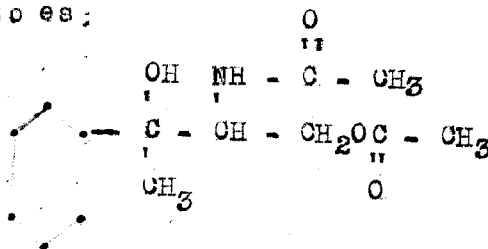


Forma-ψ-(dl)

que se purifica mediante el N,3-o-diacetato como sigue:

El (dl)-ψ-2-amino-3-fenilbutano-1,3-diol bruto se calienta a 80°C. durante media hora con un exceso de anhídrido acético y después la mezcla se evapora al vacío a sequedad. El (dl)-ψ-1-acetoxi-2-acetamido-3-fenilbutano-3-ol residual se purifica mediante recristalización desde etanol. La fórmula de este producto es;

20



Forma- - (dl)

8 g. del (dl)-ψ-1-acetoxi-2-acetamido-3-fenilbutano-3-ol se calientan durante una hora a 100°C. con una mezcla formada por 16 cc. de anhídrido acético y 16 cc. de piridina y después la mezcla se evapora al vacío a sequedad. El resi-



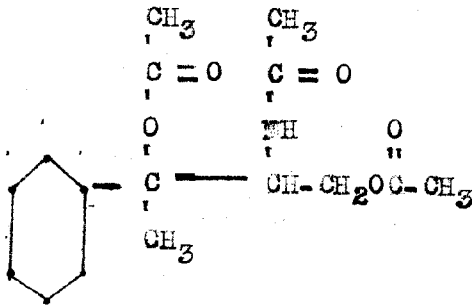
265

186293

duo, consistente en el triacetato de (dl)-ψ-2-amino-3-fenilbutano-1,3-diol, se purifica mediante recristalización desde etanol. La fórmula de este producto es:

MALA REPRODUCCION POR DEFECTO DEL ORIGINAL

5



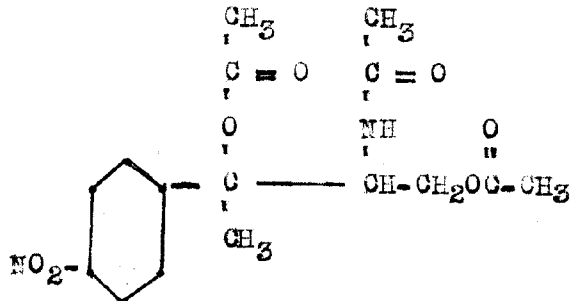
Forma-ψ-(dl)

10

6 g. del triacetato de (dl)-ψ-2-amino-3-fenilbutano-1,3-diol se agregan a una mezcla nitrante constituida por 7.5 cc. de ácido nítrico concentrado y 7.5 cc. de ácido sulfúrico concentrado a 0°C.. La mezcla se agita hasta que la solución sea completa y después se vierte sobre 750 g. de hielo. La solución se extrae con acetato de etilo, los extractos se lavan con solución de carbonato de sodio y se secan. La destilación del acetato de etilo proporciona el triacetato deseado del (dl)-ψ-2-amino-3-p-nitrofenilbutano-1,3-diol de fórmula,

15

20



25

Forma-ψ-(dl)

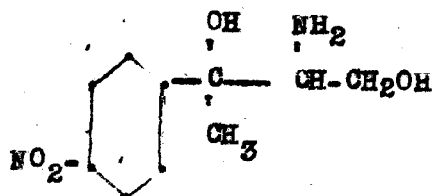


186293

5 g. del triacetato del (dl)- ψ -2-amino-3-p-nitro-
fenilbutano-1,3-diol se someten a refluxo con 250 cc. de áci-
do bromhídrico al 5 % durante un tiempo aproximado de dos
horas y después la mezcla se evapora al vacío a sequedad.

5 El residuo se recoge en agua, la solución se hace alcalina
con hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo.
El acetato de etilo se destila de los extractos combinados
para obtener la base libre del (dl)- ψ -2-amino-3-p-nitrofe-
nilbutano-1,3-diol de fórmula,

10



Forma - ψ -(dl)

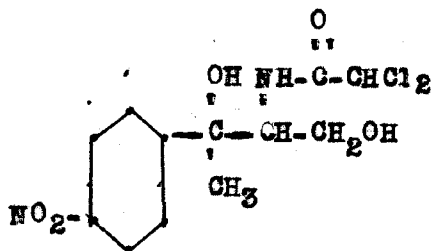
15 Si se desea, este producto se puede separar en los isómeros
ópticos (d) y (l) mediante cristalización fraccionada de las
sales del d-ácido tartárico o del ácido d-bromocenosulfónico
seguida por desintegración de las sales con alcali, en cada
caso.

20

Una mezcla constituida por 2 g. del (dl)- ψ -2-amino-
3-p-nitrofenilbutano-1,3-diol y 1,7 g. de dicloroacetato de
metilo se calienta a 100°C. alrededor de dos horas y después
se enfría la mezcla. El producto sólido se extrae con
éter de petróleo, recogándose el material que no se disuelve.
25 Este producto insoluble consiste en (dl)- ψ -2-dicloroacetamido-
3-p-nitrofenilbutano-1,3-diol. Este compuesto cuya fórmula
es,



186293



5

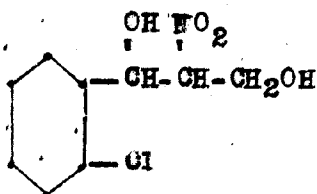
Forma-ψ-(dl)

se puede purificar mediante recristalización desde dicloruro de etileno.

EMPLO 7.

2.2 g. de sodio disueltos en unos 35 cc. de metanol se agregan a una solución de 14 g. de O-clorobenzaldehído y 9 g. de β-nitroetanol en 40 cc. de metanol. La mezcla se deja reposar a la temperatura ambiente durante corto tiempo y luego se recoge la sal sódica blanca e insoluble del 1-o-clorofenil-2-nitropropano-1,3-diol. La sal se lava con éter y se seca. Si se desea, se puede obtener el nitrodíol libre mediante acidificación de esta sal. La fórmula del nitrodíol es:

15



20

20 g. de sal sódica del 1-o-clorofenil-2-nitropropano-1,3-diol o una cantidad equivalente del nitrodíol libre se disuelven en 175 cc. de ácido acético glacial. Se agrega alrededor de 1 g. de óxido de paladio como catalizador de hidrogenación, reduciéndose el nitrodíol al correspondiente compuesto amino mediante agitación de la solución a tres atmósferas de presión de hidrógeno durante diez horas. El catalizador se separa mediante filtración, el filtrado se concentra a un volumen

25

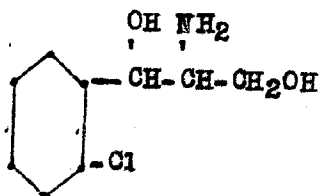
26



186293

pequeño al vacío y el residuo se diluye con unos cinco volúmenes de agua. La solución se extrae con un volumen de acetato de etilo y el extracto se desecha. La solución acuosa se alcaliniza a un pH de 10 a 12 con solución de hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y el acetato de etilo se destila al vacío para obtener la base libre del 1-o-clorofenil-2-aminopropano-1,3-diol. Este producto tiene la siguiente fórmula,

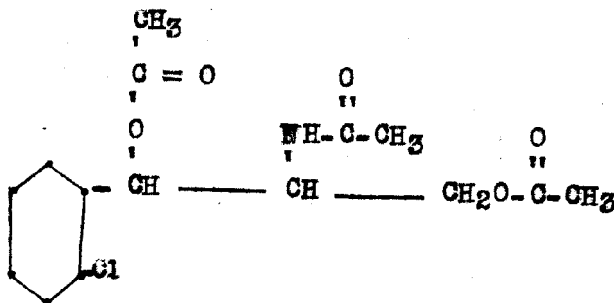
10



15

10 g. de 1-o-clorofenil-2-aminopropano-1,3-diol se calientan con una mezcla compuesta de 30 cc. de piridina y 30 cc. de anhídrido acético durante media hora a 100°C. La mezcla de reacción se concentra al vacío a sequedad y el residuo se lava con agua. El producto insoluble en agua así obtenido es el triacetato de 1-o-clorofenil-2-aminopropano-1,3-diol. Este compuesto, que tiene la fórmula,

20

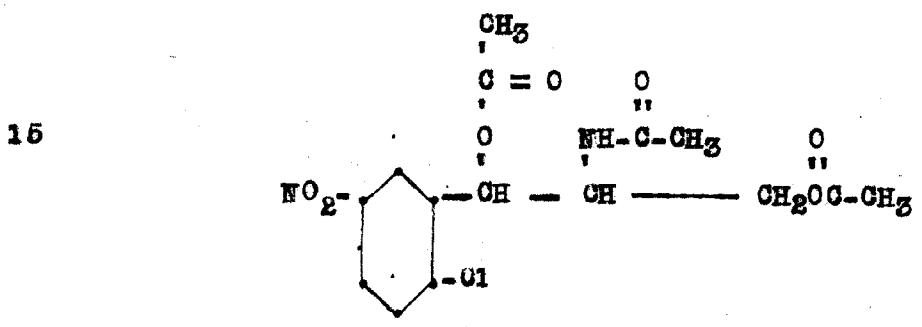


se puede purificar mediante recristalización desde etanol.



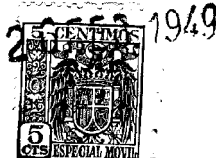
186293

10 g. de triacetato del 1-clorofenil-2-aminopropano-1,3-diol se agregan en pequeñas porciones a una mezcla nitrante compuesta de 15 cc. de ácido nítrico concentrado y 15 cc. de ácido sulfúrico concentrado, conservando la temperatura cerca de 0°C. Cuando la solución del sólido es completa, la mezcla de reacción se vierte sobre 1500 g. de hielo, extractándose la solución con varias porciones de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavan con solución de carbonato de sodio, se secan y el acetato de etilo se elimina mediante destilación al vacío. El triacetato residual del 1-(2'-cloro-5'-nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol de fórmula,



se purifica, si se desea, mediante recristalización desde alcohol.

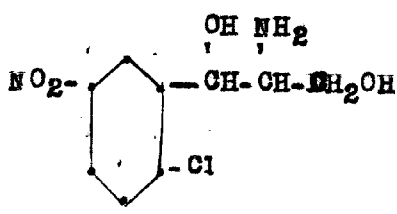
20 5 g. del triacetato de 1-(2'-cloro-5'-nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol se calientan con 250 cc. de ácido clorhídrico al 5% alrededor de tres horas y después la mezcla de reacción se evapora al vacío a sequedad. El residuo, que consiste en hidrocloreuro de 1-(2'-cloro-5'-nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol se recoge en agua, la solución se alcaliniza alrededor de un pH de 9 o 10 con hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y el acetato de etilo se destila al vacío para obtener la base



186293

libre del 1-(2'-cloro-5'-nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol.
Este producto tiene la fórmula,

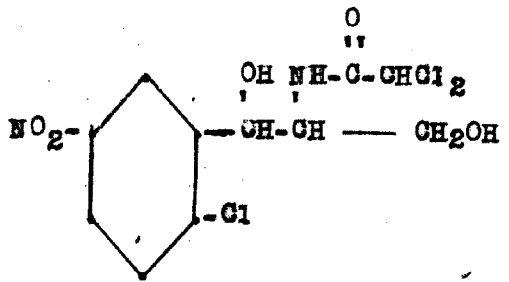
5



10

Alrededor de 4 g. del 1-(2'-cloro-5'-nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol se calientan con 4.5 g. de dicloroacetato de metilo a 100°C. durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría, se trata con 75 cc. de éter de petróleo y el producto insoluble se recoge. El 1-(2'-cloro-5'-nitrofenil)-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol bruto se lava con varias porciones mas de éter de petróleo y si se desea, se purifica posteriormente mediante recristalización desde dicloruro de etileno. La fórmula de este producto es:

15



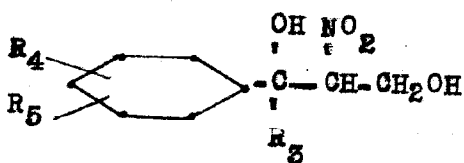
20

Los compuestos preferidos del invento son aquellos que se obtienen en las varias etapas y fases de los procesos sintéticos químicos principales anteriormente descritos. Por ejemplo, los productos preferidos de la fase I tienen la fórmula general:

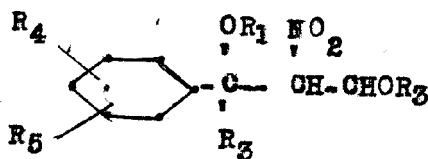


13. 1949

186293



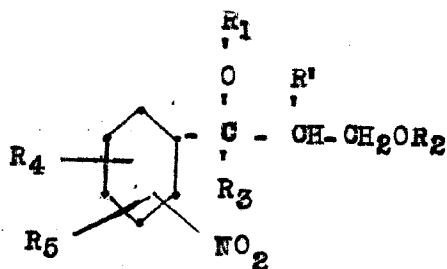
5 mientras que todos los productos obtenidos mediante la primera fase de los procesos fundamentales y sus numerosas modificaciones se pueden representar por la fórmula,



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado que se les dió anteriormente.

10 Los compuestos que tienen un grupo nitro en el anillo de benceno representan un tipo preferido de los productos obtenidos mediante los procesos químicos principales, porque muchos de ellos son antibióticos per se o se pueden transformar en ellos fácilmente mediante los procedimientos hidrolíticos y de acilación descritos anteriormente. Esta clase

15 preferida de compuestos se puede representar por la fórmula



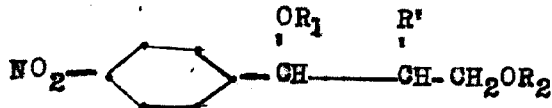
20 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 tienen el mismo significado que se les dió anteriormente y R' es un grupo amino o acilamino. Un subgrupo de productos que caen dentro de la anterior fórmula general y que son particularmente valiosos, son aquellos

25 en que R_3 , R_4 y R_5 son hidrógeno y el grupo nitro está en la posición para del anillo fenílico respecto a la "cadena later-



B. 1949

ral". Estos compuestos tienen la fórmula,



18 6 2 9 3

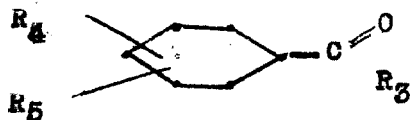
5 donde R₁, R₂ y R' tienen el mismo significado que se dió anteriormente

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 16 de marzo de 1948, bajo el número 15.264, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.

- N O T A -

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

10 1.- Un procedimiento que comprende condensar un compuesto carbonílico de fórmula,



con un nitroetanol-β de fórmula,



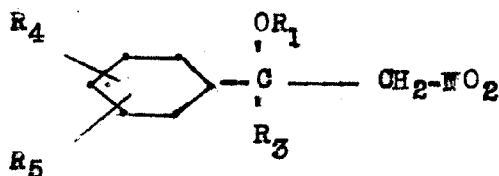
o alternativamente, condensar formaldehído con un compuesto



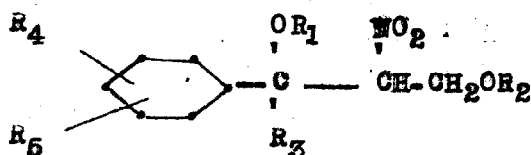
1949

β -nitroetanol fenil sustituido de fórmula,

18 6293



5 en presencia de un catalizador alcalino de condensación para obtener un compuesto nitrodiol de fórmula,



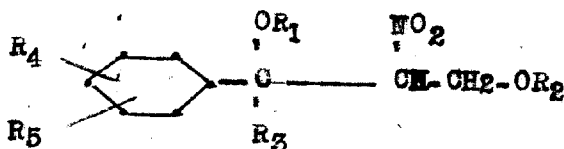
10 donde R_1 y R_2 representan hidrógeno o radicales acílicos, siendo hidrógeno por lo menos uno de dichos R_1 y R_2 , R_3 es hidrógeno o un radical alquílico inferior y R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno o radicales alquílicos inferiores o alcóxicos inferiores.

15 2.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, en el que la condensación se lleva a cabo en un disolvente orgánico fuerte.

3.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos anteriores, en el que la condensación se lleva a cabo a una temperatura inferior a 50°C.

20 4.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos anteriores, en el que benzaldehído se condensa con nitroetanol β en presencia de un alcóxido de metal alcalino.

5.- Un procedimiento que comprende reducir un compuesto nitrodiol de fórmula,

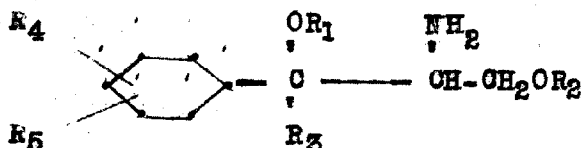




B. 1949

para obtener un compuesto aminodiol de fórmula,

18 6293



5 donde R₁ y R₂ representan hidrógeno o radicales acíclicos, siendo hidrógeno por lo menos uno de dichos R₁ y R₂, R₃ es hidrógeno o un radical alquílico inferior y R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno o radicales alquílicos inferiores o alcoxílicos inferiores.

10 6.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 5 en el que la reducción se lleva a cabo empleando hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador metálico de hidrogenación.

15 7.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 5 y 6 en el que la reducción se lleva a cabo en un disolvente orgánico a una temperatura entre 20 y 50°C. empleando hidrógeno gaseoso a una presión aproximada de 1.05 a 140 kgs/cm² en presencia de un catalizador metálico de hidrogenación.

8.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 5, en el que la reducción se efectúa empleando una sal reductora.

20 9.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 5, en el que la reducción se efectúa utilizando un reductor metálico ácido.

25 10.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 5, 6, 7, 8 y 9, en el que el compuesto nitrodiol es el 1-fenil-2-nitropropano-1,3-diol.

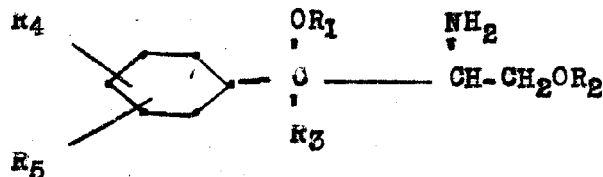
11.- Un procedimiento que comprende hacer reac.



1949

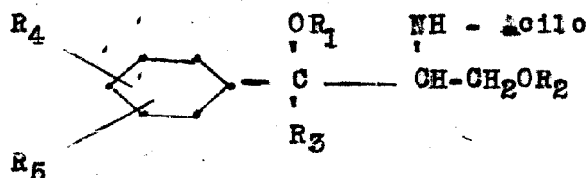
18 6293

ciónar un compuesto aminodiol de fórmula,



5 con un éster acílico en condiciones anhidras o con un anhídrido acílico o haluro acílico en condiciones acuosas en presencia de una sustancia básica para obtener un compuesto acilamino de fórmula,

10



15

en que R_1 y R_2 son los mismos a través de todo el proceso y representan hidrógeno o radicales acílicos, siendo hidrógeno por lo menos uno de dichos R_1 y R_2 , R_3 es hidrógeno o un radical alquílico inferior y R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos inferiores o alcoxílicos inferiores.

20

12.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 11, en el que se emplea una de las formas estructurales del compuesto (d1)-aminodiol.

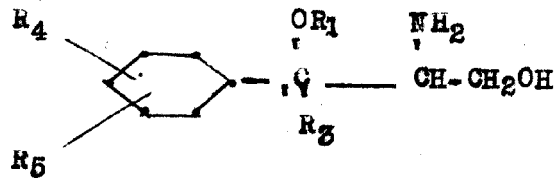
13.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 11 y 12, en el que se emplea la forma estructural pseudo del compuesto (1) o (d1)-aminodiol.

25

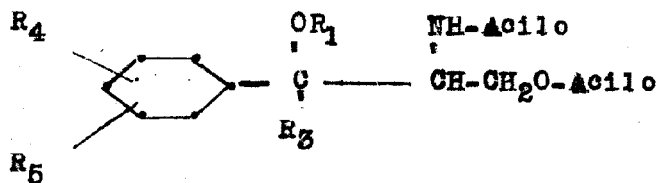
14.- Un procedimiento que comprende calentar un compuesto aminodiol de fórmula,



18 6 2 9 3



5 con un anhídrido acílico o haluro acílico para tener un compuesto de fórmula,



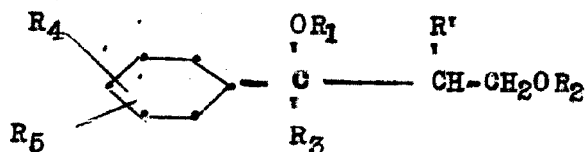
10 donde R_1 es hidrógeno o un radical acílico que no se modifica a través de todo el proceso, R_2 es hidrógeno o un radical alquílico inferior y R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos inferiores o alcoxílicos inferiores.

15 15.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 14, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 60 y 135°C.

16.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 14 y 15, en el que el anhídrido acílico empleado es anhídrido acético.

20 17.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 14, 15 y 16, en el que el compuesto aminodiol empleado es el 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol.

18.- Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto aminodiol de fórmula,



25

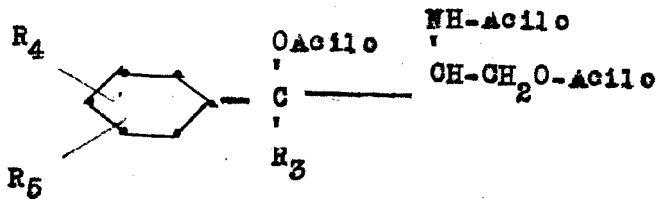


1949

18 6293

con una sustancia básica y un anhídrido acílico o un haluro acílico en condiciones esencialmente anhidras para obtener un compuesto de fórmula,

5



donde R_1 y R_2 representan hidrógeno o radicales acílicos, siendo hidrógeno cuando menos uno de dichos R_1 y R_2 , R_3 es hidrógeno o un radical alquílico inferior, R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos inferiores o alcoxicos inferiores y R' es un grupo amino o acilamino.

10

19.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 18, en el que se emplea una de las formas estructurales del compuesto (dl)-aminodiol.

15

20.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 18 y 19, en el que la sustancia básica es una amina terciaria.

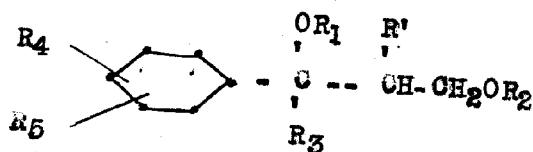
21.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 18, 19 y 20, en el que el proceso se efectúa de 60 a 130°C. empleando anhídrido acético como anhídrido acílico.

20

22.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 18, 19, 20 y 21, en el que el compuesto aminodiol es el (dl)- ψ -1-fenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol.

23.- Un procedimiento para la separación de un compuesto de fórmula,

25





B. 1949

18 6 2 9 3

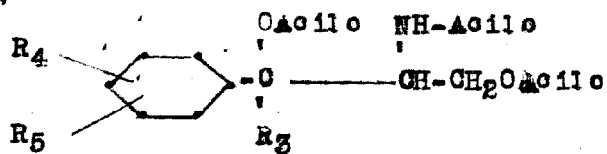
en sus formas estructurales regular y pseudo que comprende
 cristalizar el mencionado compuesto desde un disolvente orgá-
 nico en el que una de las formas estructurales es más solu-
 ble que la otra, separar la forma menos soluble de la solu-
 5 ción y, si se desea, recuperar la forma más soluble de la so-
 lución, donde R' es un grupo amino o acilamino, R₁ y R₂ son
 hidrógeno o radicales acílicos siendo hidrógeno cuando menos
 uno de dichos R₁ y R₂, R₃ es hidrógeno o un radical alquíli-
 co inferior y R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y represen-
 10 tan hidrógeno, halógeno o radicales alquílicos inferiores o
 alcoxílicos inferiores.

24.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 23,
 en el que el compuesto a separar en sus formas estructurales
 es 1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol y el disolvente orgánico
 15 es cloroformo.

25.- un procedimiento de acuerdo con el punto 23,
 en el que el compuesto a separar es un 1-fenil-2-acilamino-
 3-aciloxipropano-1-ol y el disolvente orgánico es un alcohol
 alifático inferior que puede contener agua si así se desea.

26.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos
 23 y 25, en el que el compuesto a separar es 1-fenil-2-aceta-
 mido-3-acetoxipropano-1-ol y el disolvente orgánico es meta-
 nol o etanol que pueden contener agua si así se desea.

27.- Un procedimiento que comprende nitrar un com-
 25 puesto de fórmula,



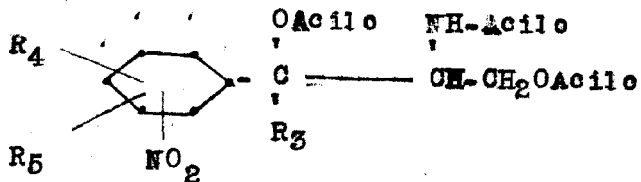


1949

18 6 2 9 3

con una mezcla concentrada de ácidos nítrico y sulfúrico, ácido nítrico al 100% o con ácido nítrico fumante para obtener un compuesto de fórmula,

5



10

donde R₃ es hidrógeno o un radical alquílico inferior y R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno o radicales alquílicos inferiores o alcoxílicos inferiores.

28.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 27, en el que la nitración se efectúa a una temperatura aproximada de -45 a +50°C.

15

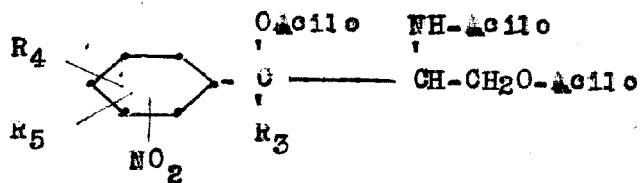
29.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 27 y 28, en el que el compuesto a nitrar es un 1-fenil-1,3-diaciloxi-2-acilaminopropano y el producto obtenido es un 1-p-nitrofenil-1,3-diaciloxi-2-acilaminopropano.

20

30.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 27, 28 y 29 en el que el compuesto a nitrar está en la forma estructural pseudo racémica.

31.- Un procedimiento que comprende hidrolizar un compuesto triacilado de fórmula,

25



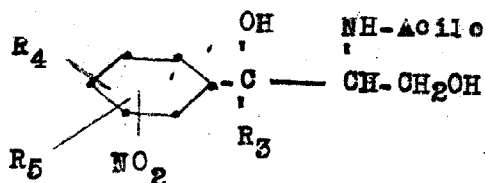
mediante tratamiento del mencionado compuesto triacilado con



18 6293

un hidróxido de metal alcalino disuelto en una solución acuosa que contenga un disolvente orgánico miscible con agua a una temperatura aproximada de -20 a +15°C. para obtener un compuesto acilamino de fórmula,

5



donde R₃ es hidrógeno o un radical alquílico inferior y R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos inferiores o alcoxílicos inferiores.

10

32.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 31, en el que el disolvente orgánico miscible con agua es acetona alifática inferior.

15

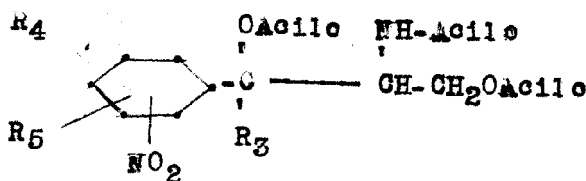
33.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 31 y 32, en el que el disolvente orgánico miscible con agua es acetona.

20

34.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 31, 32 y 33, en el que el compuesto triacilado es un 1-p-nitrofenil-1,3-diaciloxi-2-acilaminopropano y el compuesto acilamino obtenido es un 1-p-nitrofenil-2-acilamino-1,3-diol.

35.- Un procedimiento que comprende hidrolizar un compuesto triacilado de fórmula,

25

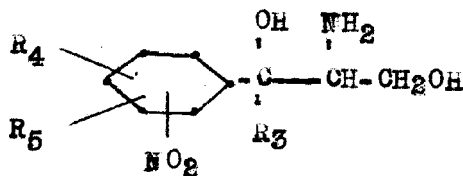




20 FEB. 1949

18 6293

con un agente hidrolítico ácido o alcalino para obtener un compuesto aminodiol libre de fórmula,



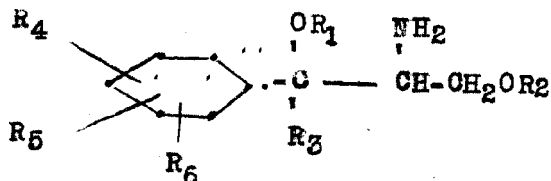
en que R_3 es hidrógeno o un radical alquílico inferior y R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos inferiores o alcoxílicos inferiores.

10 35.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 35, en el que el agente hidrolítico es un ácido mineral acuoso.

15 37.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 35 y 36, en el que el compuesto triacilado es un 1-p-nitrofenil-1,3-diaciloxi-2-acilaminopropano y el compuesto aminodiol libre obtenido es el 1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol.

38.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 35, 36 y 37, en el que se emplea la forma estructural pseudo racémica del compuesto triacilado.

20 39.- Un procedimiento para la separación de una de las formas estructurales de un compuesto aminodiol-(d) de fórmula



25 en sus isómeros ópticamente activos (d) y (l), que comprende



18 6 2 9 3

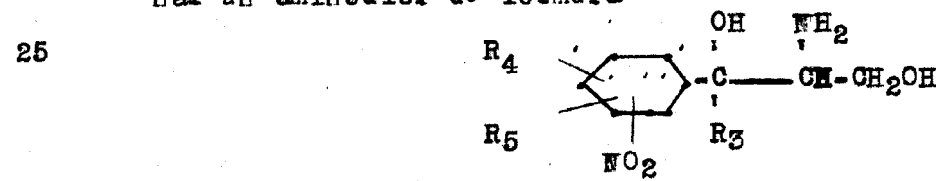
5 hacer reaccionar el mencionado compuesto aminodiol con un áci-
do activo ópticamente, separar las sales ácidas de adición de
los isómeros (d) y (l) mediante cristalización fraccionada des-
de un disolvente orgánico acuoso o anhidro y, separadamente,
neutralizar las sales ácidas de adición de los isómeros sepa-
rados (d) y (l) para obtener los isómeros correspondientes se-
parados (d) y (l) de la base libre del compuesto aminodiol,
donde R₁ y R₂ son hidrógeno o radicales acílicos siendo hidró-
geno cuando menos uno de dichos R₁ y R₂, R₃ es hidrógeno o un
10 radical alquílico inferior, R₄ y R₅ son los mismos o diferen-
tes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos
inferiores o alcoxicos inferiores y R₆ es un hidrógeno o un
grupo nitro.

15 40.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 39,
en el que el ácido activo ópticamente es un ácido tartárico,
mendélico, bromo canfosulfónico o canfosulfónico.

41.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos
39 y 40, en el que el compuesto aminodiol (dl) es un 1-p-nitro-
fenil-2-amino-1,3-diol.

20 42.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos
39, 40 y 41, en el que se emplea la forma pseudo del compuesto
aminodiol (dl).

43.- Un procedimiento que comprende hacer reaccio-
nar un aminodiol de fórmula

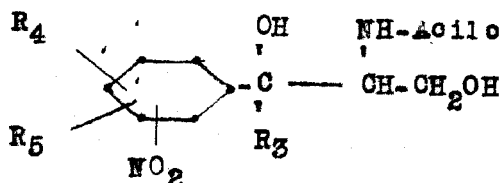


con un haluro acílico o anhídrido acílico en condiciones acuo-



186293

ses en presencia de una sustancia básica, o con un éster acílico en condiciones anhidras para obtener un aminodiol N-sustituido de fórmula,



10 en que R_3 es hidrógeno o un radical alquílico inferior y R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos inferiores o alcoxicos inferiores.

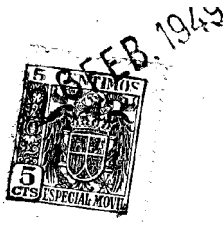
15 44.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 43 en el que se emplean un éster acílico α -halogenado y la reacción se efectúa a una temperatura por encima del punto de ebullición del alcohol formado del éster acilante durante la reacción.

45.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 43 y 44 en el que el éster acilante es un éster alquílico inferior de ácido dicloroacético.

20 46.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 43, 44 y 45, en el que el aminodiol es un 1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol.

25 47.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 43, 44, 45 y 46 en el que se emplea la forma estructural pseudo del aminodiol.

48.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 43, 44, 45, 46 y 47, en el que se emplea el isómero óptico (1) de la forma estructural pseudo del aminodiol.



186293 186293

49.- Un procedimiento para obtener compuestos orgánicos nitrogenados.

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

5 Esta Memoria consta de sesenta y siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 26 FEB. 1949
P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder
