

190510

22 NOV. 1949

190510

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

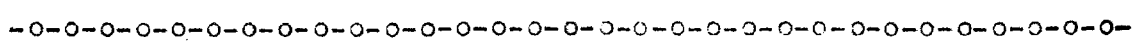
en

ESPAÑA

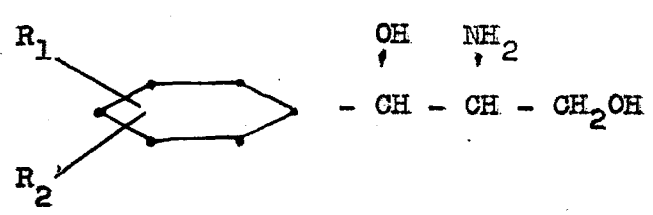
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, establecida en Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, entidad norteamericana, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER AMINO-DIOLES".



Este invento se refiere a un procedimiento para obtener amino dioles. Más especialmente, el invento se refiere a un procedimiento para obtener amino dioles de la fórmula



donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes sustituyentes y representan hidrógeno, radicales alcohólicos inferiores o alcóxili-  
cos inferiores.



28 1949

190510

De acuerdo con el invento, se obtienen amino dioles de la citada fórmula general por reducción de un éster de ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-propiónico  $\beta$ -sustituido. La reducción de los ésteres de ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-propiónico  $\beta$ -sustituido puede realizarse por varios métodos. Por ejemplo, pueden usarse como reductores hidruro de litio-aluminio, un metal alcalino en un alcohol alifático inferior o hidrógeno gaseoso en combinación con un catalizador de hidrogenación.

Al llevar a cabo la reducción usando hidruro de litio aluminio como reductor, se usa como medio de reacción un disolvente orgánico no hidroxílico virtualmente anhidro. Algunos ejemplos de tales disolventes son éter, benceno, dioxano, tolueno, tetracloruro de carbono y tetrahidrofurano. Los mejores resultados se obtienen calentando el disolvente que contiene el hidruro de litio aluminio a o cerca del punto de ebullición y añadiendo lentamente al mismo el éster del ácido propiónico. Una vez terminada la reacción, el hidruro de litio aluminio en exceso se descompone por la adición de agua y el amino diol se aísla como luego se describirá. La cantidad relativa de hidruro de litio aluminio usada en el proceso puede variarse dentro de límites bastante amplios pero debe usarse en cantidad suficiente para reaccionar con los átomos de hidrógeno de los grupos hidróxilo y amino del éster de ácido propiónico, además de la cantidad necesaria para determinar la reducción del grupo éster.

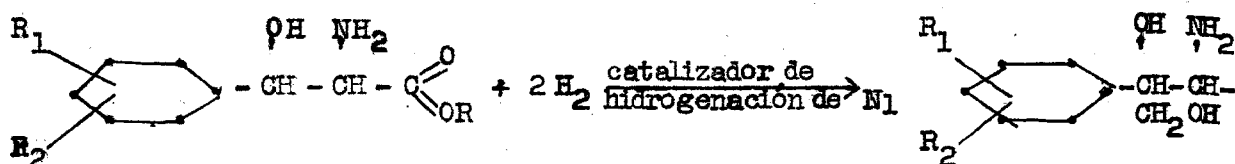
Cuando se usa un metal alcalino como reductor, el éster del ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-propiónico  $\beta$ -sustituido



190510

do se disuelve en un alcohol alifático inferior y el metal alcalino se añade en trocitos a la solución. Los mejores resultados se obtienen cuando se usa etanol como alcohol alifático inferior y sodio como metal alcalino.

5 El método catalítico de determinar la reducción consiste en disolver el éster de ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxipropiónico  $\beta$ -sustituído en un disolvente orgánico inerte y poner la solución en contacto con hidrógeno gaseoso bajo una presión de 70 - 562 Kgs/cm<sup>2</sup> a 20-125° C en presencia  
10 de un catalizador de hidrogenación de níquel. Esta transformación puede ilustrarse diagramáticamente como sigue:



15 donde R es un radical alcohílico o aralcohílico inferior y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se dió antes.

Aunque en la práctica de este invento pueden usarse varios catalizadores de hidrogenación de níquel diferentes, el grupo de catalizadores de níquel conocido en la técnica como catalizadores de hidrogenación de níquel de Raney son los  
20 preferidos. Esta clase preferida de catalizadores de níquel incluye el catalizador convencional de níquel de Raney preparado a partir de una aleación de aluminio-níquel por digestión con alcalí a 115° C o más durante unas diez horas y los llamados catalizadores de níquel de Raney "activados" preparados a  
25 partir de aleación de aluminio-níquel por digestión con álcali a temperaturas inferiores y durante períodos de tiempo más cor-



1949

190510

tos que los usados en la preparación del catalizador convencional de níquel de Raney. A fin de determinar la reacción deseada se ha comprobado que deben emplearse más de las cantidades de catalizador habituales. En general, es necesario  
5 usar desde 0.5 a 5 partes en peso de catalizador por cada parte en peso de ester. La relación ponderal óptima catalizador-ester en la mayoría de los casos parece ser de aproximadamente 1.5 a 3 partes de catalizador por cada parte de ester y por razones de economía en la explotación comercial, se prefiere  
10 esta relación ponderal de catalizador a ester.

Los disolventes orgánicos inertes que pueden usarse para la reacción de hidrogenación incluyen los alcoholes alifáticos inferiores, los esteres alifáticos inferiores y los éteres alifáticos cíclicos. Algunos ejemplos de estos disol-  
15 ventos son el metanol, n-propanol, iso-propanol, eter dietílico, eter di-isopropílico, eter dibutílico, dioxano, y similares.

Las temperaturas y presiones preferidas para la reducción catalítica variarán algo, por supuesto, en los distintos  
20 casos pero, en general, quedarán en la escala desde unos 40 a 60° C y de unos 140 a 281 Kgs. por cm<sup>2</sup>, respectivamente.

Los técnicos apreciarán que los productos y los materiales de partida del invento existen en formas isómeras tanto estructural como ópticamente. La expresión "isómero o forma estructural" según se usa en esta Memoria se refiere a las  
25 formas cis o trans, esto es, a la relación planar de los gru-



190510

pos polares de los dos átomos de carbono asimétrico. Para diferenciar entre estas dos posibles formas diastereoisómeras, se hará referencia a los compuestos cis como serie o forma "regular" y a los compuestos trans como serie o forma "pseudó".

5 Tales compuestos cis son productos en los cuales los dos grupos más polares de los dos átomos de carbono asimétrico quedan al mismo lado del plano de los dos átomos de carbono. A la inversa, los compuestos trans o pseudo son aquéllos en los cuales los dos grupos más polares quedan en lados opuestos del  
10 plano de los dos átomos de carbono.

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

A causa de la dificultad de representar estas diferencias estructurales, se han usado en esta Memoria las  
15 acostumbradas fórmulas estructurales pero ha de entenderse que estas fórmulas generales representan, no sólo el racemato completo de ambas formas estructural y óptica isómeras, sino los isómeros individuales y los dos racematos ópticos de las  
20 fórmulas estructurales, asimismo.

Al realizar el procedimiento del invento ni la forma estructural ni la óptica de los ésteres del ácido  $\beta$ -hidroxi amínico sufren cambio alguno y, por tanto, los productos amino diólicos tienen la misma configuración estructural  
25 que los materiales de partida de ester.

Los compuestos amino diólicos producidos por el procedimiento del invento son especialmente útiles como produc-



2 NOV. 1949

190510

tos intermedios en la preparación de compuestos orgánicos que poseen actividad antibiótica. Por ejemplo, el producto del ejemplo 1 puede convertirse en (1)- $\psi$ -1-fenil-2-dicloroacetamidopropano-1,3-diol, un compuesto que posee notables y únicas propiedades antibióticas.

El invento queda ilustrado por ejemplos siguientes:

Ejemplo 1.

Una mezcla consistente en 2.5 grs. de (dl)- $\psi$ -etil  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -fenilpropionato, 5 grs. de catalizador de hidrogenación de níquel de Raney (activado, por ejemplo, por el método descrito por Pavlic en J. Am. Chem. Soc., 68, 1471 (1946) y 15 c.c. de etanol absoluto en una bomba de hidrogenación se agita durante dos horas a 50° C con hidrógeno gaseoso a presión de 175 Kgs. por cm<sup>2</sup>. La bomba se enfría, se descarga la presión y el catalizador se separa del contenido por filtración. El ester inalterado del filtrado es hidrolizado calentando el filtrado con 200 c.c. de hidróxido sódico 0.05N en una acetona acuosa 1:1 durante un corto tiempo. La mezcla de reacción se neutraliza, se concentra a un volumen de unos 50 c.c. en el vacío y se extrae con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se lavan con solución diluida de bicarbonato sódico, con agua y luego se secan. La destilación del acetato de etilo en el vacío da el deseado (dl)- $\psi$ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol como aceite amarillo claro.

El producto amino diol puede convertirse en su de-



OV. 1949

190510

5 rivado diacetato en la forma siguiente: Una pequeña cantidad del (dl)- $\psi$ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol oleoso se calienta sobre baño de vapor con anhídrido acético en exceso durante 20 minutos y luego la mezcla de reacción se vierte en agua-hielo. La solución se neutraliza con bicarbonato sódico, se extrae con acetato de etilo y los extractos en acetato de etilo se secan. La evaporación del acetato de etilo da el deseado (dl)- $\psi$ -1-fenil-2-acetamido-3-acetoxipropano-1-ol que puede purificarse por recristalización desde éter o acetato de etilo; p.f. 168-169.5° C.

10 Puede obtenerse (dl)- $\psi$ -1-fenil-2-acetamidopropano-1,3-diol por hidrólisis del derivado diacetato. Esto se realiza disolviendo el diacetato bruto preparado antes en solución al 1:1 de acetona-hidróxido sódico 0.1N, dejando que la mezcla repose en un baño de hielo durante una hora, neutralizando la solución y evaporándola a sequedad. El producto bruto así obtenido se separa de la sal por extracción con acetato de etilo y se purifica por recristalización desde acetato de etilo o desde éter, p.f. 130-132° C.

20 De modo similar, empleando  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxio- $\beta$ -fenilpropionato de (l)- $\psi$ -etilo como material de partida en el citado proceso, se obtiene (l)- $\psi$ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol.

#### Ejemplo 2.

25 Una mezcla consistente en 5 grs. de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxio- $\beta$ -fenilpropionato de (dl)-reg.-metilo, 10 grs. de catalizador de níquel de Ra-ney (preparado por el método a que



1949

190510

se ha hecho referencia en el ejemplo 1) y unos 35 c.c. de etanol absoluto en una bomba de hidrogenación se agita durante tres horas a 60° C con hidrógeno gaseoso bajo presión de 210 Kgs./cm<sup>2</sup>. La bomba se enfría, se descarga la presión, y el catalizador se separa del contenido por filtración. El alcohol se destila del filtrado en el vacío y el residuo se calienta sobre baño de vapor con 250 c.c. de hidróxido sódico 0.1N durante una-s dos horas a fin de descomponer cualquier ester inalterado. La mezcla se enfría, se extrae con acetato de etilo, los extractos se secan y el acetato de etilo se destila en el vacío. El residuo consiste en (dl)-reg.-l-fernil-2-aminopropano-1,3-diol que puede purificarse, si se desea, ya por lavado con cloroformo seguido por recristalización o ~~extra~~-vés de uno de sus derivados acílicos.

15 Ejemplo 3.

Una mezcla consistente en 5 grs. de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -(2-metilfenil) propionato de etilo, 15 grs. de catalizador de hidrogenación de níquel de Raney (preparado por digestión de una aleación de níquel-aluminio a unos 60° C durante poco más de una hora con álcali) y 50 c.c. de metanol en una bomba de hidrogenación se agita durante dos y media horas a 55° C con hidrógeno gaseoso bajo una presión de 197 Kgs./cm<sup>2</sup>. La bomba se enfría, se descarga la presión y el catalizador se elimina del contenido por filtración. El metanol se evapora del filtrado en el vacío y el residuo se somete a reflujo durante tres horas con 25 c.c. de ácido clorhídrico 3N. La mezcla de reacción se evapora a sequedad en el



190510

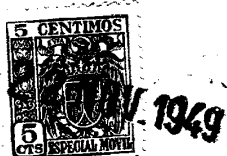
vacío, el residuo se recoge en una pequeña cantidad de agua y la solución se alcaliniza con solución de hidróxido sódico. La solución se extrae con acetato de etilo, los extractos se secan y el acetato de etilo se elimina por destilación en el vacío para obtener el deseado 1-(2'-metilfenil)-2-aminopropano-1, 3-diol.

#### Ejemplo 4.

Una mezcla consistente en 6 grs. de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -(3-metoxifenil)propionato de (dl)- $\psi$ -metilo, 9 grs. de catalizador de hidrogenación de níquel de Raney (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 3) y 25 c.c. de dioxano en una bomba de hidrogenación se agita durante tres horas a 50° C con hidrógeno gaseoso bajo una presión de unos 225 Kgs./cm<sup>2</sup>. La bomba se enfría, se descarga la presión y el catalizador se elimina del contenido por filtración. El dioxano se destila del filtrado bajo un alto vacío y el residuo se somete a reflujo durante tres horas con 35 c.c. de ácido clorhídrico 3N a fin de descomponer cualquier material de partida de ester inalterado. La mezcla de reacción se alcaliniza en frío con solución diluida de hidróxido sódico, se extrae con acetato de etilo y los extractos se secan. La evaporación del acetato de etilo da los extractos da el deseado (dl)- $\psi$ -1-(3'-metoxifenil)-2-aminopropano-1,3-diol.

#### Ejemplo 5.

Una mezcla consistente en 4 grs. de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -(3'4-dimetilfenil) propionato de (dl)- $\psi$ -fenetilo, 8 grs. de níquel de Raney (preparado como se describió



190510

5 en el ejemplo 3) y 30 c.c. de etanol en una bomba de hidrogenación se agita durante tres horas a 55° C con hidrógeno gaseoso bajo una presión de 181 Kgs./cm<sup>2</sup>. La bomba se enfría, se descarga la presión y el catalizador se elimina del contenido por filtración. El etanol se destila del filtrado bajo vacío y cualquier material de partida de ester inalterado presente en el residuo se hidroliza sometiendo el residuo a reflujo durante tres horas con 25 c.c. de ácido clorhídrico 3N. La mezcla de reacción fría se alcaliniza con solución de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y el acetato de etilo se destila para obtener el deseado (dl)- $\psi$ -1-(3', 4'-dimetilfenil)-2-aminopropano-1,3-diol.

#### Ejemplo 6

15 Una mezcla consistente en 4 grs. de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -(2-metil-4-etoxifenil)propionato de metilo, 8,8 grs. de níquel de Raney (preparado por el método a que se ha hecho referencia en el ejemplo 1) y 30 c.c. de eter di-isopropílico en una bomba de hidrogenación se agita durante dos  
20 horas a 60° C con hidrógeno gaseoso bajo una presión de 175 Kgs./cm<sup>2</sup>. La bomba se enfría, se descarga la presión y el catalizador se elimina del contenido por filtración. El eter diisopropílico se elimina del filtrado por destilación bajo vacío y el residuo se calienta bajo reflujo durante tres horas con  
25 unos 250 c.c. de solución de hidróxido sódico 0.1N a fin de descomponer cualquier material de partida de ester inalterado. La mezcla se enfría, el pH se ajusta a 10 aproximadamente y se



OV. 1949

190510

extrae con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se secan y el acetato de etilo se destila para obtener el deseado 1-(2'-metil-4'-etoxi-fenil)-2-aminopropano-1,3-diol.

Ejemplo 7.

5                    3 grs. de hidruro de litio aluminio se disuelven en 600 c.c. de eter anhidro y la solución se coloca en un aparato de extracción. 16 grs. de  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -fenilpropionato de (dl)- $\psi$ -etilo se colocan en la parte de cubeta de extracción del aparato. La solución en éter se somete lentamente a reflujo, dejándose que el condensado fluya sobre el ester propionato y vuelva luego a la solución de hidruro de litio aluminio. Cuando ha sido disuelto todo el ester propionato, unas seis horas, el reflujo se interrumpe y se añaden a la mezcla de reacción 100 c.c. de agua. El hidróxido de aluminio se elimina por filtración, se extrae con etanol o acetato de etilo y los extractos orgánicos se conservan. El filtrado es evaporado a presión reducida y el residuo es extraído con etanol o acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se evaporan en el vacío para obtener un jarabe amarillo que contiene el deseado (dl)- $\psi$ -1-fenil-2-aminopropano-1,3-diol.

10

15

20

25                    El amino diol se aísla mejor del jarabe así obtenido como el derivado diacetato. Esto se consigue calentando el jarabe con exceso de anhídrido acético a 70° C durante media a una hora, evaporando la mezcla de reacción en el vacío y cristalizando el residuo desde etanol o desde una mezcla etanol-agua.



NOV. 1949

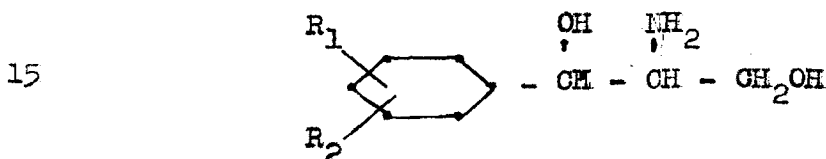
190510

Los ésteres de ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxipropiónico  $\beta$ -sustituídos usados como materiales de partida en la práctica del invento pueden prepararse condensando benzaldehído o el correspondiente benzaldehído  $R_1, R_2$ -sustituído con ácido amino acético y esterificando el ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -fenil (o fenil sustituido) propiónico así producido con un alcohol alifático o aralifático inferior.

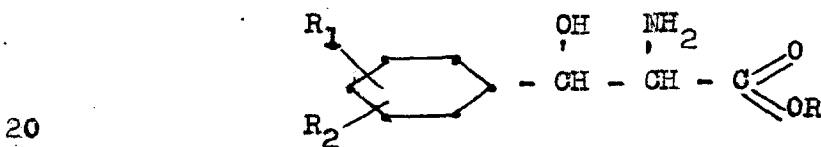
-----  
 ---- N O T A ----  
 -----

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

1ª. Un procedimiento para fabricar un compuesto amino diol de la fórmula



que comprende reducir un ester de ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-propiónico  $\beta$ -sustituído de fórmula





2 NOV. 1949

190510

donde R es un radical alcohilo o aralcohilo inferior y  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, radicales alcohilos inferiores o alcoxicos inferiores.

5 2º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., en el cual  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno y se emplea la forma pseudo del ester de ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxipropiónico  $\beta$ -sustituído.

10 3º. Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores, en el cual la reducción se realiza a 20 a 125º C en un disolvente orgánico inerte usando como reductor hidrógeno gaseoso bajo una presión de 70 a 562 Kgs./cm<sup>2</sup> conjuntamente con un catalizador de hidrogenación de níquel.

15 4º. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1º. y 2º., en el cual la reducción se lleva a cabo en un disolvente orgánico no hidrolítico, esencialmente anhidro, usando como reductor hidruro de litio aluminio.

5º. Un procedimiento para obtener amino-dioles.

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

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

22 NOV. 1949

Madrid a

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder

M/L/L.