

190606



Caso I

It. 14

1906 06

A/T.-

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de Invención, por veinte años, por: "Procedimiento para la fabricación de l-fenil-2-amino-propano-1-3-diol y de sus N-acilderivados a partir del ácido alfa-amino-beta-hidroxi-fenil propionico (Fenilserina)" a favor de la r.s. Lepetit S.A., residente en Milán (Italia) 32 Via Carlo Tenca.-

=====

El l-fenil-2-amino-propano-1-3-diol se ha descrito ya en la literatura, bien como mezcla de la forma treo y de la forma eritro, bien en estado de los correspondientes antípodas ópticos (I.Am.Ch.Soc. Julio 1949), bien como derivado benzófilico según la patente US 2.103.266.

5

Hemos descubierto que es posible preparar el l-fenil-2-amino-propano-1-3-diol y sus acilderivados exclusivamente de la forma "treo" a partir del ácido alfa-amino-beta-hidroxi-fenil-propiónico.

10

El ácido alfa-amino-beta-hidroxi-fenil-propiónico se

1 9 0 6 0 6

29 MAR 1944



transforma en sus esteres o en los N-acil o N-O-acil derivados de los mismos esteres. De los esteres del ácido alfa-amino-beta-hidroxi-fenil-propiónico y de sus N-acil y N-O-acilderivados se obtienen el 1-fenil-2-amino-propano-1-3-diol o sus N-acil y N-O acilderivados por reducción efectuada mediante el hidruro de aluminio y litio en éter anhidro, dioxano y tetrahidrofurano o con especiales catalizadores a base de níquel.

En el primer caso, los productos se aislan de la mezcla de reacción descomponiendo de antemano el exceso de hidruro de aluminio y litio con agua y recuperando después el producto perseguido bien de la disolución eterea por extracción alcohólica del residuo no disuelto en eter.

En el segundo, los productos perseguidos se aislan de la mezcla de reacción filtrando el catalizador, destilando el disolvente y purificando el residuo.

Estos métodos de preparación son preferibles a los procedimientos descritos en la literatura ya que permiten obtener los productos deseados con menor número de operaciones y prácticamente todos en una forma estérica determinada.

Ejemplo 1º.- 20 g. de hidruro de aluminio y litio se disuelven en 500 cm<sup>3</sup> de éter anhidro, a la disolución se agrega otra disolución en 1200 cm<sup>3</sup> de éter anhidro de 40 gramos de éster etílico del ácido alfa-amino-beta-hidroxi-fenil propiónico. Después de algunas horas de ebullición, se descompone el exceso de hidruro de aluminio y litio con 37 cm<sup>3</sup> de agua. Se filtra después al vacío. El residuo sobre el filtro se ex-



trae hasta agotamiento con alcohol absoluto.

Los extractos etéreos y alcohólicos reunidos se concentran a pequeño volúmen y se agrega igual volúmen de éter acético y se colocan en la heladora. Se filtra la disolución y se seca. El residuo se trata con un poco de éter anhidro con el fin de purificarlo. Se obtienen 25 g. de 1-fenil-2-amino-propano-1-3-diol en forma de una sustancia cristalina blanca con punto de fusión de 85°/88° con un título acidimétrico al naranja de metilo de 96/97 % y con un rendimiento por tanto de cerca de 75 % del teórico.

Ejemplo 2°.- 20 gramos de hidruro de aluminio y litio se disuelven en 500 cm<sup>3</sup> de éter anhidro; a la disolución se agrega otra disolución en 1200 cm<sup>3</sup> de éter anhidro de 50 g. del N-O-diacetil-derivado del éster etílico de la fenilserina con punto de fusión de 169/170°. Después de algunas horas de ebullición se descompone el exceso de hidruro de aluminio y litio con 37 cm<sup>3</sup> de agua. Después se filtra al vacío. El residuo sobre el filtro se extrae hasta agotamiento con alcohol absoluto.

Los extractos etéreos y alcohólicos reunidos se concentran a pequeño volúmen agregados de igual volúmen de éter acético y puestos en la heladora. Se filtra la disolución y se seca. El residuo se trata con un poco de éter anhidro con el fin de purificarlo. Se obtienen 25 gramos de 1-fenil-1-acetoxi-2-acetilamino-propano-3-ol en forma de una sustancia cristalina blanca con punto de fusión de 132-133°.

Ejemplo 3°.- 6 g. del éster etílico de la fenilserina disueltos en 30 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto se tratan a 50° c.



durante siete horas con hidrógeno a la presión de 150 atm. en presencia de 12 gramos de catalizador al níquel, preparado según Pavli y Adkins, Journal of The American Chemical Society, 68, 1471 (1946). Después de la reacción, el líquido se separa del catalizador por filtración y del alcohol, por destilación.

Del residuo, extraído con agua, se obtienen 3 g. de 1-fenil-2-amino-propano-1-3-diol.

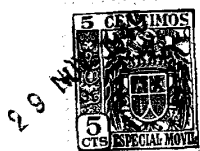
N O T A.-  
 = = = = =

La presente patente, consta de las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación del 1-fenil-2-amino-propano-1-3-diol y de sus N-acil y N-O-acil derivados caracterizado por el hecho de que los esteres de la fenil-serina y sus derivados N-acílicos y N-O-acílicos se reducen en éter anhidro por la acción del hidruro de aluminio y litio.-

2.- Procedimiento caracterizado como anteriormente por el hecho de que después de la reducción y la descomposición del exceso del hidruro de aluminio y litio, el producto de reducción se obtiene de la disolución etérea y de la extracción alcohólica del residuo insoluble en éter.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores caracterizado porque el producto bruto obtenido



de la destilación de los extractos etéreos y alcohólicos, se purifica por tratamiento con éter acético y con éter anhidro.

4.- Procedimiento para la preparación del 1-fenil-2-amino-propano-1-3- diol y de sus derivados N-acílicos y N-O-acílicos, caracterizado porque los estéres de la fenilserina y sus derivados N-acílicos y N-O-acílicos se reducen en alcohol por acción del hidrógeno a la presión de 150 atmósferas y a la temperatura de 50° en presencia de catalizadores especiales de níquel.

5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque después de la reducción, el producto de la misma se aísla destilando el disolvente y extrayendo el residuo con agua.

6.- Procedimiento para la fabricación de 1-fenil-2-amino-propano-1-3-diol y de sus N-acilderivados a partir del ácido alfa-amino-beta-hidroxi-fenil-propiónico (Fenilserina).

Según se describe y reivindica en esta memoria descriptiva.

La cual consta de cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 de Noviembre de 1949.-