



194221

194221

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AMINO-PROPANDIOL",
a favor de la Firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S. A.,
domiciliada en Basilea (Suiza).

- .. -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere al procedimiento para la
preparación de un amino-propandiol, en particular al de dl-fe-
nil-2-amino-1,3-propandiol.

5 Este compuesto es un producto intermediario importante en la
síntesis de sustancias farmacéuticas activas, tal como el clo-
roanfenicol.

10 Son conocidos diversos procedimientos para la preparación
del cloroanfenicol. Así, según Journal of the American Chemical
Society, vol. 71 (1949), página 2463, se obtiene el necesitado
dl-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol condensando el benzaldehido
con β -nitroetanol para producir el 1-fenil-2-nitro-1,3-propan-
diol y se reduce el compuesto nitrado en el compuesto aminado
correspondiente. Solo es utilizable una de las dos formas racé-
micas posibles, es decir, la dl-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propan-



194221

diol, para la síntesis del cloroanfenicol. Este compuesto treo puede ser separado de la mezcla de las dos formas racémicas bajo forma de su derivado diacetilado difícilmente soluble. Según el procedimiento conocido, se obtiene este último partiendo del compuesto nitrado con un rendimiento alrededor del 10% del teórico.

Há sido establecido, según la invención, que se obtiene un rendimiento mas alto en dl-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol reduciendo un éster de β -fenil-serina, por ejemplo, por medio del hidruro de litio-aluminio; en el producto reaccional obtenido de esta manera, la proporción de la forma treo en relación a la forma eritro es mas favorable que en el procedimiento conocido.

La invención presente tiene por objeto un procedimiento para la preparación de un amino-propandiol, caracterizado por el hecho de que, la β -fenil-serina es esterificada y en que el éster formado es reducido en el amino-propandiol correspondiente. Como agente reductor es particularmente indicado el hidruro de litio-aluminio.

Los productos de partida necesarios para el nuevo procedimiento son fácilmente accesibles, A partir de estos últimos, se obtiene en una fácil reacción un buen rendimiento del dl-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol deseado, pudiendo ser utilizado para la preparación del cloroanfenicol.

Ejemplo 1º.- dl-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol.

100 partes en peso de β -fenil-serina (Annalen der Chemie, vol. 284 (1895), página 41) son puestas en suspensión en 2000 partes en volumen de alcohol absoluto, saturado a 0-10°C. de cloruro de hidrógeno. La mezcla reaccional es mantenida en ebullición con reflujo durante 1 hora, después son completamente eli-

194221



minados en el vacío el alcohol y el cloruro de hidrógeno en ex-
ceso. El residuo, muy viscoso, es disuelto en tan poca agua como
sea posible, enfriado a 0°C. y llevado a pH 9 por medio de amo-
niaco concentrado. El etil-éster de β -fenil-serina se precipita
5 inmediatamente bajo forma de cristales. Después de recristaliza-
ción en una mezcla de cloruro de metileno y de éter de petróleo,
este éster funde a 82-84°C.

En la ampolla de destilación de un aparato de Soxhlet se in-
troducen 1000 partes en volumen de éter absoluto y 9 partes en
10 peso de hidruro de litio-aluminio, después se rellena el tubo de
extracción con 30 partes en peso de etiléster de β -fenil-serina.
El éter es mantenido en ebullición durante 7 horas; durante esta
operación el éter es extraído completamente del tubo. Se adicio-
na la mezcla reaccional, enfriándola y agitándola, con 15 partes
15 en volumen de agua, después con 30 partes en volumen de hidróxi-
do de sodio 3-normal. Pasados algunos instantes, se decanta la
capa de éter de la mezcla de hidróxidos y se extrae el residuo
por tres veces con 150 partes en volumen de acetato de etilo de
cada vez. El extracto etéreo y el extracto de acetato de etilo
20 son secados sobre sulfato de sodio y concentrados. Los residuos
aceitosos son reunidos y se obtienen así 20-21 partes en peso
de dl-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol bruto.

Ejemplo 2º.- dl-treo-N,O-diacetil-1-fenil-2-amino-1,3-pro-
pandiol.-

25 94 partes en peso del dl-1-fenil-2-amino-1,3-propandiol bru-
to, obtenido según el Ejemplo 1º, son disueltas en 150 partes en
volumen de cloroformo caliente, después el conjunto es conservado
durante 12 horas en hielo. Una cantidad de 13 partes en peso de
cristales, fundiendo después de recristalización en el alcohol
30 a 140-141°C., se separa de la solución. El agua-madre de consis-

1 94221



tencia aceitosa (81 partes en peso) es concentrada varias veces en el vacío con adjunción de alcohol absoluto. Inseguida es disuelta en 150 partes en volumen de anhídrido acético y calentada durante 15-20 minutos a 60-70°C. El agente de acilación es eliminado completamente en el vacío y el residuo es disuelto en un poco de alcohol absoluto. Se deja reposar durante 10 horas en nevera y se separan 31,5 partes en peso de cristales que funden a 158-163°C. El di-treo-N,O-diacetil-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol, así obtenido, forma después dos recristalizaciones en el alcohol absoluto de cristales incoloros con punto de fusión a 164-165°C.

Los anteriores ejemplos deben considerarse solamente como tales y por lo tanto son susceptibles de variaciones de detalle que no alteren los principios básicos del invento.



1 34221

N O T A

Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a los beneficios del derecho de prioridad de la patente suiza nº 48.464 depositada en 8 de Septiembre de 1949, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

5 1.- Procedimiento para la preparación de un amino-propandiol, caracterizado por el hecho de que, la β -fenil-serina es esterificada y en que el éster formado es reducido en el amino-propandiol correspondiente.

10 2.- Procedimiento, según se reivindica en la 1, caracterizado por el hecho de que, se utiliza como agente reductor el hidruro de litio-aluminio.

3.- Procedimiento para la preparación de un amino-propandiol
Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a once de Agosto de mil novecientos cincuenta.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S. A.

P.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES
P. P.