



PATENTE DE INVENCION
=====

204202

204202

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de 2-o-carboxibenzamido-1-
"p-nitrofenilpropano- 1:3-diol".

=====

SOLICITANTES: PARKE, DAVIS & CO, residentes en Joseph Campau Avenue,
at the River, DETROIT, Michigan, Estados Unidos de
America.

=====

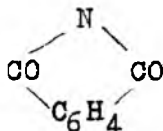
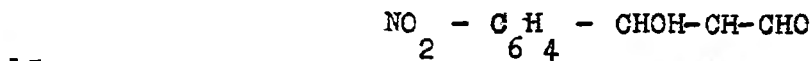
Este invento se refiere a mejoras en - o relacio-
nadas con - la preparación de DL-eritro-2-o-carboxibenzamido-
1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol. Más concretamente, se refie-
re a mejoras en determinadas etapas intermedias de la prepa-
ración de este diol o glicol, por un procedimiento desarrolla-
do por los solicitantes, que comprende la condensación del
aldol del p-nitrobenzaldehido con o-ftalimido acetaldehido.

5. El procedimiento antes citado comprende, más
específicamente el condensar p-nitrobenzaldehido con
10. α -ftalimido-acetaldehido en presencia de un agente conden-



- 2 - 204202

sador básico, para obtener un producto de reacción con un punto de fusión comprendido entre 145° y 185° C. y que se cree que consiste en un producto de adición del aldol.



4
20. con α -ftalimido-acetaldehido, el reducir el producto de condensación en condiciones que eviten la reducción de un grupo nitro, para formar 2-ftalimido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, y el hidrolizar este producto de reducción en condiciones alcalinas, para formar DL-eritro 2-o-carboxi-benzamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol.

25. El agente condensador básico mencionado, puede ser una amina terciaria energética, tal como la trietilamina, o un álcali cáustico tal como la sosa cáustica, la potasa cáustica o el hidróxido lítico, y la reducción del producto de condensación a 2-ftalimido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, puede realizarse bien por el método Meerwein, empleando
30. un alcóxido oxidable de aluminio, tal como el isopropilato de aluminio, o por medio de un borohidruro alcalino, tal como el borohidruro potásico.

35. La investigación y la experimentación destinadas a descubrir las mejores condiciones para el procedimiento anterior, llevaron a la conclusión de que el aldol producto de la condensación ha de aislarse del medio de reacción en el que se forma, antes de reducirse a 2-ftalimido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol.

40. Inesperadamente se ha comprobado que las etapas antes mencionadas de condensación y reducción pueden



simplificarse, consiguiendo al mismo tiempo un aumento apreciable en el rendimiento, a condición de que se empleen determinadas condiciones de reacción que se exponen en los párrafos siguientes.

45. En términos generales, este invento consiste en un procedimiento para la obtención de 2-o-carboxibenzamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, en el que se condensa p-nitrobenzaldehído con α -ftalimido-acetaldehído, en presencia de un agente condensador básico, y en un medio disolvente constituido por un disolvente del tipo éter-óxido cíclico, nitrilo alifático o amida terciaria, y en el que la reducción del aldol producto de la condensación se realiza "in situ" por la adición a la mezcla de reacción de condensación, de un borohidruro de metal alcalino junto con una cantidad de metanol como promotor de la reducción, y el producto de ésta se hidroliza en condiciones alcalinas.

55. Si la condensación del aldol y la reducción subsiguiente han de realizarse con éxito en una sola fase, es esencial que el medio de condensación sea un disolvente del tipo indicado en el párrafo anterior, ya que muchos disolventes, tales como la acetona y la piridina, que resultan bastante satisfactorios para la condensación del aldol en un procedimiento de dos etapas que implique el aislamiento del aldol intermedio, no son adecuados para la aplicación en una fase única, dado que su presencia es perjudicial para la reducción satisfactoria del aldol. Es igualmente esencial el que, después de la formación "in situ" del aldol, se añada al medio de reacción una proporción de metanol activador, cuya cantidad exacta dependerá de las condiciones específicas de reacción que se empleen como se
- 60.
- 65.
- 70.



aclarará en los ejemplos que figuran más adelante.

Al aplicar a la práctica el procedimiento a que este invento se refiere, se prefiere realizar la condensación del aldol en presencia de un alcoholato de metal alcalino, tal como el etilato potásico, como agente condensador y en un medio de reacción anhidro en forma de un éter-óxido cíclico, tal como el dioxano, el tetrahidrofurano o glicol "formal" que contenga menos de 0,1% a 0,3%, en peso, de agua.

Para obtener los mejores resultados, se prefiere, para la etapa de reducción, ajustar la composición del medio de reacción de tal modo que la reducción se realice en presencia de una pequeña cantidad de agua y de álcali cáustico. Esto se consigue, convenientemente, incorporando el metanol activador en forma de metanol que contenga una mínima proporción de agua, por ejemplo, de 0,5% a 2,5% en peso, de agua y una pequeña cantidad de hidróxido sódico, por ejemplo la suficiente para dar una normalidad de 0,015 aproximadamente. Para agente reductor, se prefiere emplear borohidruro potásico cristalino.

El procedimiento de este invento se aclara por los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1 - En 300 c.c. de dioxano anhidro, se disuelven 113,4 g. de α -ftalimido-acetaldehído y 45,4 g. de p-nitrobenzaldehído. La solución obtenida se enfría a 0° C. y se añaden 6 c.c. de sosa cáustica 4N. Se desarrolla una reacción relativamente viva, que eleva la temperatura hasta unos 10° C., a pesar de la refrigeración externa. El producto se deja luego reposar durante dos horas en frío; la masa cristaliza. La masa se recoge en 600 c.c. de metanol técnico, y en la suspensión, a 45° C., se



- introducen 10 g. de borohidruro potásico. Se agita la suspensión y se deja que la temperatura aumente hasta la del ambiente. A continuación se añaden otros 8 g. de borohidruro a unos 15° C. y se obtiene una solución transparente amarillenta oscura.
105. Luego se añaden 900 c.c. de agua y a continuación 150 c.c. de sosa cáustica 4N, enfriándose la mezcla para mantener la temperatura a unos 20° C. Luego se acidula el producto con 600 c.c. de ácido sulfúrico 4N y a continuación cristaliza el 2-o-carboxibenzamido-1-p-nitrofenilpropano
110. 1:3-diol, que se separa por filtración, se lava y se seca. Se obtienen 57,7 g. de diol con un punto de fusión (cap.) de 167° C.
- En un experimento simultáneo, se aisló el producto de condensación intermedio que, por reducción, solo proporcionó 42,8 g. de producto final.
115. EJEMPLO 2 - En 50 c.c. de dioxano anhidro se disuelven 18,9 g. de α -ftalimido-acetaldehído y 15,1 g. de p-nitrobenzaldehído. La mezcla se enfria hasta alrededor de 0° C. y se añaden 2 c.c. de sosa cáustica 4N. La reacción de condensación se realiza con aumento de temperatura hasta unos
- k20. 10° C. A continuación se enfria el producto a -2° C. y se añaden 5 g. de borohidruro de potasio y luego 3 c.c. de metanol técnico. La reducción va acompañada por el aumento de la temperatura hasta alrededor de 10° C.; se
125. añaden 10 c.c. de sosa cáustica 2N y la mezcla se agita a 15° C. y se acidula con ácido sulfúrico diluido. El producto así precipitado se separa por filtración, se lava y se seca. Se obtiene un total de 14,6 g. de 2-o-carboxibenzamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol.
130. EJEMPLO 3 - En 15 c.c. de tetrahidrofurano anhidro se

2042 (2)



- disuelven 5,67 g. de α -ftalimido-acetaldehido y 2,27 g. de p-nitrobenzaldehido. La solución así obtenida se enfría a 0° C. y se añaden 0,2 c.c. de una solución alcohólica que contenga el 18% de etilato potásico. A pesar de la
135. refrigeración exterior, la temperatura asciende a 9° C. La mezcla se deja en el frío, esto es, a una temperatura inferior a 5° C. durante dos horas, y se añaden luego 0,5 g. de borohidruro potásico, en pequeñas porciones, 30 c.c. de metanol técnico que contenga 1% (V/V) de agua y 0,064% de
140. sosa cáustica, manteniéndose la temperatura inferior a 5° C. La temperatura de la mezcla asciende hasta entre 5° C. y 10° C. y luego se añaden otros 0,4 g. de borohidruro de potasa. Se deja que la temperatura aumente hasta la del ambiente (20° C.). La mezcla se enfría a continuación y
145. se añaden 45 c.c. de agua y luego 15 c.c. de sosa cáustica 4N. Después se acidula la mezcla añadiendo ,poco a poco, un total de 25 c.c. de ácido sulfúrico 4N, manteniéndose la temperatura a 10° C. aproximadamente. Se agita la mezcla durante una hora y se separa por filtración el 2-p-carboxi-
150. benzamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol obtenido, que se lava con agua, después con alcohol y se seca. Así se obtienen 2,95 g. de producto con un punto de fusión de 171 a 173° C.

Si el tetrahidrofurano empleado en este Ejemplo se sustituye por los disolventes a continuación indicados, se obtienen las cantidades de producto final que figuran en la lista que se da a continuación:

	<u>Disolvente.</u>	<u>Peso de producto obtenido.</u>
160.	Glicol "formal"	2,72 g. punto de fusión 168-169° C.
	Acetonitrilo	1,70 g. " " " 166-167° C.
	Dimetiloformamida	1,57 g. " " " 160-161° C.
	Formilmorfolina	2,-- g. " " " 168-169° C.
	Tetrahidrofurano	1,43 g. " " " 172-174° C.



N O T A **204202**

165. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye su esencia y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de 2-o-carboxibenzamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol"; caracterizándose por lo siguiente:

175. 1º.- Procedimiento para la obtención de 2-o-carboxibenzamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol, caracterizado por condensarse p-nitrobenzaldehído con α -ftalimido-acetaldehído, en presencia de un agente condensador básico, y en un medio disolvente constituido por un disolvente del tipo éster-óxido cíclico, nitrilo alifático o amida terciaria y en el que la reducción del aldol producto de la condensación se realiza "in situ" por adición a la mezcla de reacción de condensación de un borohidruro de metal alcalino, junto con una cantidad de metanol, como activador de la reducción, y el producto de ésta se hidroliza en condiciones alcalinas.

185. 2º.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación del aldol se realiza en presencia de un alcoholato de metal alcalino, como agente condensador.

190. 3º.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 2ª, caracterizado porque el alcoholato es el etilato potásico.

 4º.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la condensación del aldol se realiza en un medio de



195. reacción constituido por un disolvente del tipo éter-óxido cíclico que contiene menos de 0,3% aproximadamente, en peso, de agua.

52.= Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 4ª, caracterizado porque el disolvente es el dioxano, el tetrahidrofurano o el gicol "formal".

200.

62.= Procedimiento según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la etapa de reducción, la composición del medio de reacción se ajusta de modo tal que la reducción se lleva a cabo en presencia de una pequeña cantidad de agua y de álcali cáustico.

205.

72.= Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 6ª, caracterizado porque la reducción se realiza empleando borohidruro de potasio como agente reductor.

210.

82.= Procedimiento para la obtención de 2-o-carboxi-benzamido-1-p-nitrofenilpropano 1:3-diol; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 de junio de 1952.

PARKE, DAVIS & CO.

P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET