

P - 10.185.-

Br. 37.



20 950

9 7 AGO 1952

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

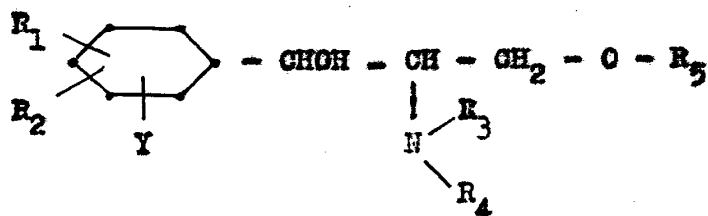
a nombre de LIPSTIT, S.p.A., entidad italiana, establecida en 32 - 34, Via Carlo Tenca, Milan, Italia, por:

" UN METODO PARA PREPARAR FENIL-AMINO
PROPANODIOLES ".-

La presente invención se refiere a un método para preparar fenil-amino-propanodiolos.

En particular, la invención se refiere a procedimientos químicos para preparar fenil-amino-propanodiolos, de la fórmula general:

5

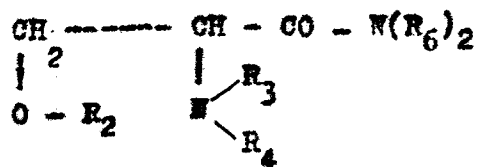


10 en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno o radicales alquílicos inferiores, Y es hidrógeno o un nitrogrupo; R_3 o R_4 son iguales o diferentes y representen hidrógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales ácidos alifáticos inferiores y R_5 es un radical alquílico inferior.

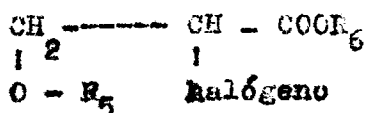
15 Es evidente que los productos finales de la fórmula arriba citada pueden existir en forma de isómeros estructurales y ópticos, es decir, como isómeros (dl)-treo, (dl)-eritro, (d)-treo, (l)-treo, (d)-eritro, (l) eritro.

20 En los casos en los que R_1 y R_2 son hidrógeno e Y representa hidrógeno o un nitro-grupo en posición para, dos de los cuatro estereoisómeros (sin contar los dos racematos) son de especial interés y precisamente las formas (l)-treo y (l)-eritro, en cuanto que solo estas dos formas estereoisómeras pueden transformarse en la forma biológicamente activa del cloramfenicol; la forma (l)-treo es en realidad la que se desea, y la forma (l)-eritro puede
25 transformarse en la (l)-treo con medios conocidos.

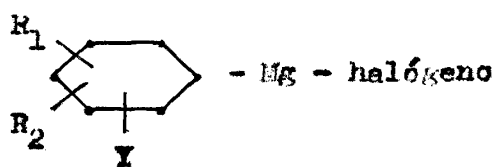
El proceso de síntesis de los fenil-amino-propanodíoles de la fórmula arriba citada parte de derivados de la serina de la fórmula general:



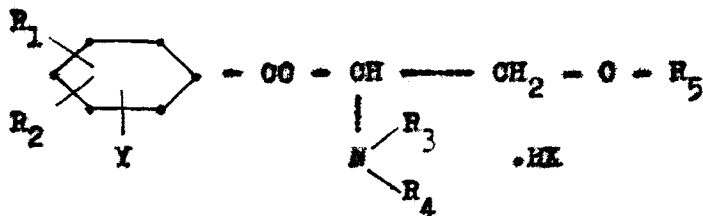
5 donde R_3 , R_4 y R_5 tienen el mismo significado citado anteriormente, y R_6 representa hidrógeno o un radical alquílico inferior. Estos derivados de la serina pueden sintetizarse con métodos conocidos de derivados de la fórmula general:



15 por tratamiento con amoníaco y en el caso en que R_3 , R_4 y R_6 sean hidrógeno, por sucesiva alquilación. Se ha hallado que estos derivados de serinoclamidos se condensan con compuestos de Grignard, de la fórmula general:



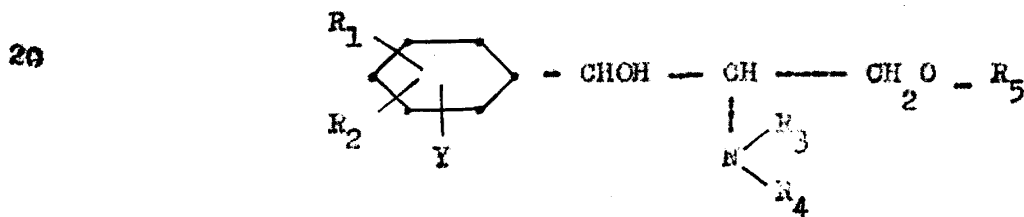
25 donde R_1 , R_2 e Y tienen el mismo significado indicado anteriormente, formando los ceto aminoalcoholes de la fórmula general:



10 en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 e Y tienen el mismo significado citado anteriormente y HX representa un ácido inorgánico, solo en el caso en que $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup R_3 \\ \diagdown R_4 \end{array}$ es un aminogrupe alquilado o no. Estos cetoaminoalcoholes poseen un átomo de

15 carbono asimétrico y pueden existir aquí en sus isómeros ópticos, la forma dextrógira, la forma levógira y la forma racémica. Cada una de estas formas puede reducirse por medio de un alcórido de aluminio oxidable o catalíticamente. La hidrólisis sucesiva, efectuada con métodos conocidos

20 conduce a los fenil-amino-propanodíoles de la forma citada anteriormente. No es necesario aislar los compuestos alquilados y reducidos, de la fórmula:



25 sino que la mezcla bruta pueda hidrolizarse directamente sin separar y purificar previamente los compuestos (1)-tree y (1)-eritro. Después de la hidrólisis, los compuestos (1)-eritro se separan siguiendo los métodos conocidos.

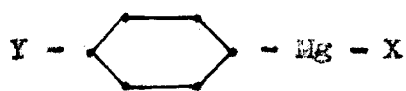
El procedimiento del que se ocupa la pre-



sente invención, aplicado al caso en que R₁ y R₂ son hidrógeno e Y representa hidrógeno o un nitro-grupo en posición para, provee un nuevo método de síntesis del (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol y del (1)-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol sin obtener contemporáneamente los compuestos (d)-treo y (d)-eritro. En realidad, de una sal de alquilmagnesio, de la fórmula

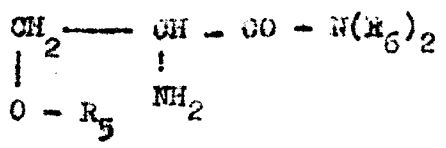
5

10



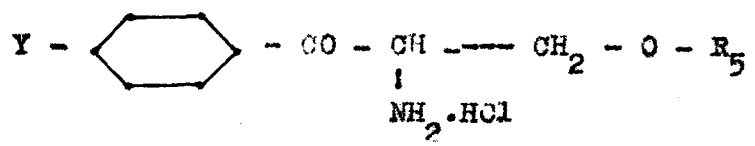
en la que Y representa hidrógeno o un nitrogrupo, y X un halógeno, y de una serina sustituida, de la fórmula:

15



a través de la (1)-forma del compuesto, de la fórmula:

20



se pueden obtener por reducción los (1)-treo-compuestos deseados junto a una pequeña cantidad del compuesto (1)-eritro, fácilmente transformable a continuación en la forma (1)-treo.

25

Se sabe que tanto el (1)-treo-1-p-nitrofenil-

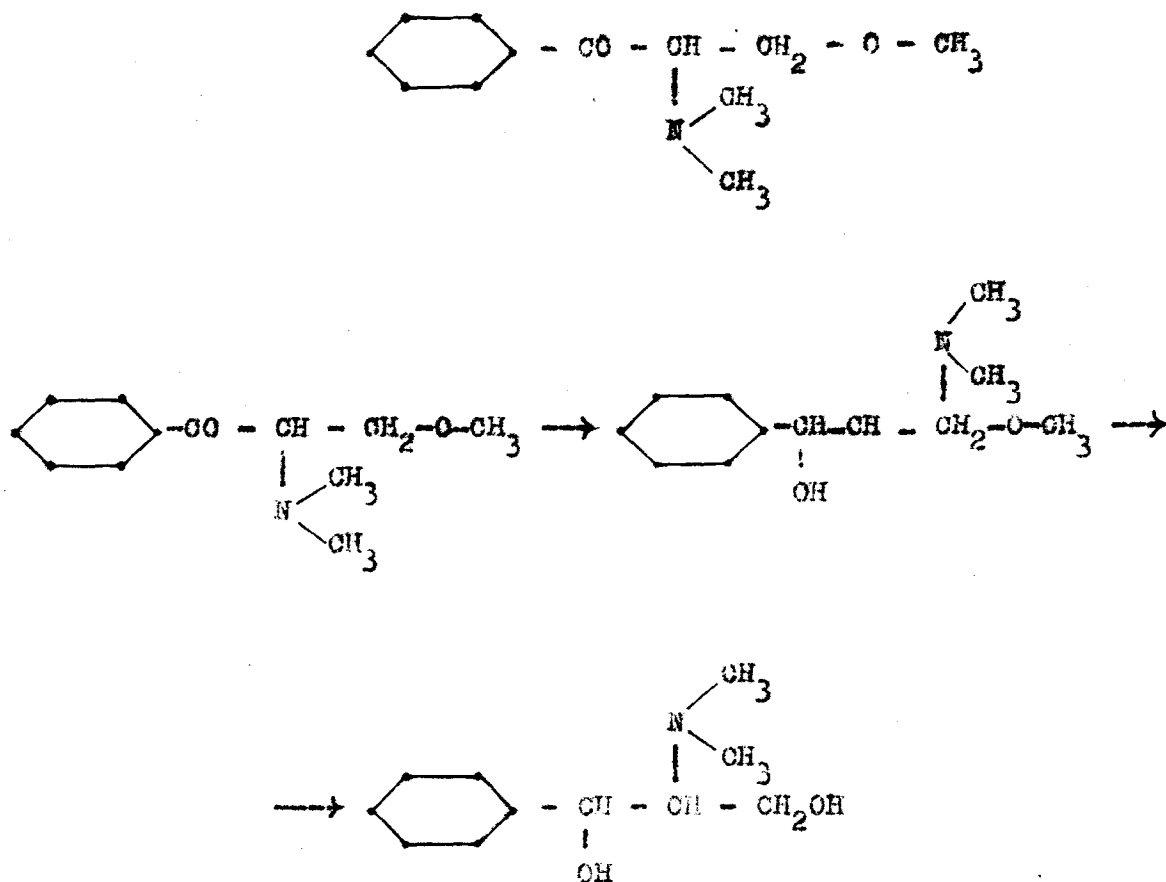


-2-amino-1,3-propanodiol como el (1)-trec-1-fenil-2-amino-
-1,3-propanodiol son intermedios importantes para la sín-
tesis de la forma biológicamente activa del cloramfenicol,
sustancia de notable propiedad antibiótica.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la presen-
te invención.

E J E M P L O 1.-

10 A una solución de bromuro de fenilmagnesio
obtenida de 12 g. de pedacitos de magnesio y 75 g. de
bromobenzol en 150 c.c. de éter etílico, se añade a gotas,
enfriando y agitando enérgicamente, una disolución de 146
g. de (g)-1-dimetilamino-2-metoxipropionamida en 500 c.c.
15 de éter etílico. Se evapora entonces el éter y se agita
el residuo durante cinco horas a cerca de 100° C., hacien-
do pasar por la mezcla una corriente seca de nitrógeno.
Se enfría después a temperatura ambiente y se deja una
noche bajo nitrógeno seco. Después de añadirse un poco
20 de hielo y de HCl diluido se extrae más veces con éter
etílico. Se alcaliniza el extracto acuoso a la fenolfta-
leína agitando bien; el producto oleoso que se separa se
extrae con cloroformo y la disolución cloroformica se lava
dos veces con pequeñas cantidades de agua, se seca sobre
25 sulfato de sodio anhidro en presencia de un poco de carbo-
no decolorante, se filtra y se pone a secar. Se obtiene
el producto deseado, es decir, la (e)- α -dimetilamino- β -
metoxipropiofenona, de fórmula:



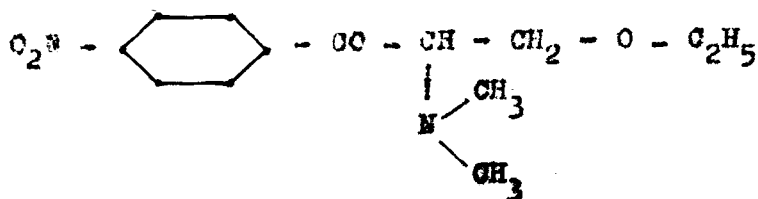
20 A una solución de 10,35 g. de (e)- α -dimetilamino- β -me-
toxi-propiofenona en una mezcla de 170 c.c. de agua y 130
c.c. de alcohol metílico se añaden 5 g. de un catalizador
al negro de paladio al 5%; bajo una agitación eficaz, se
25 hace pasar una corriente lenta de hidrógeno hasta que no se
absorba más gas; la operación requiere unas tres o cuatro
horas. Se separa del catalizador por filtración y se pone
a secar en vacío. El residuo pastoso se pone a calentar
con 75 c.c. de una disolución de HBr 48% durante unas dos

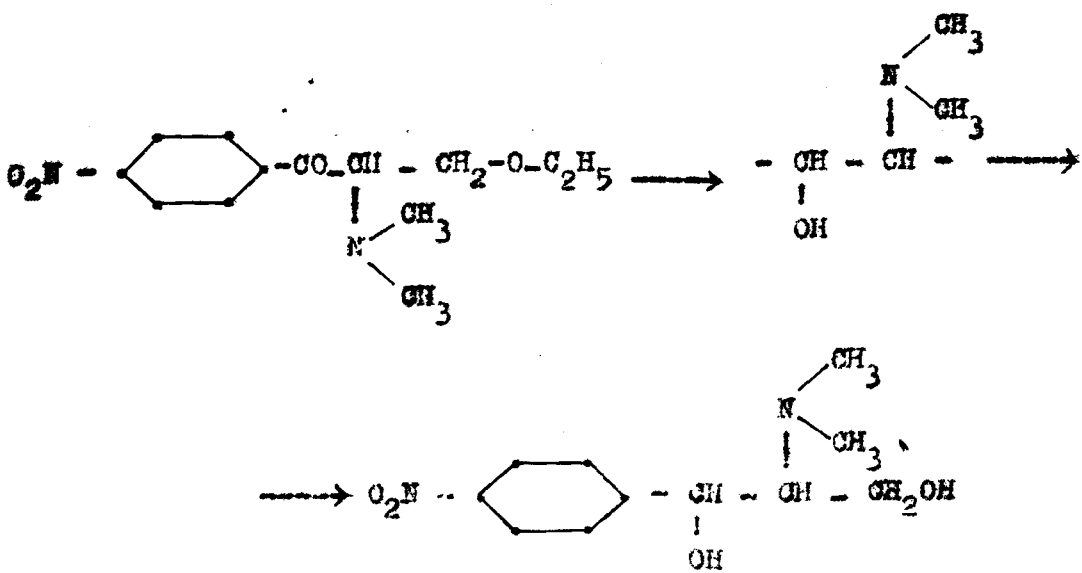


horas; se diluye después a 300 c.c. con agua, se alcaliniza con una disolución al 50% de NaOH y se extrae más veces con cantidades de 50 - 60 c.c. de acetato de etilo. Se secan los extractos reunidos sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en seco en vacío. Se obtienen 10,2 g. de producto (65% del teórico).

E J E M P L O 2.

10 A una disolución de bromuro de p-nitrofenilmagnesio obtenida haciendo reaccionar 12 g. de magnesio en trocitos y 100 g. de p-nitrobromobenzol en 150 c.c. de éter etílico anhidro, se añade a gotas, durante tres horas, agitando y enfriando, una disolución de 84 g. de (d)-1-dimetilamino-2-etoxi-N,N-dimetil-propionamida en 200 c.c. de éter etílico. Se calienta después al baño maría durante una hora y se evapora el éter. Se trata el residuo con hielo y se agita con HCl diluido, después se extrae con pequeñas cantidades de éter etílico. Se alcaliniza fuertemente la disolución ácida acuosa y se extrae con cloroformo el producto que se separa; se reúnen los extractos cloroformicos, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtran. Por evaporación del cloroforme se obtiene el producto final desecado, de fórmula:

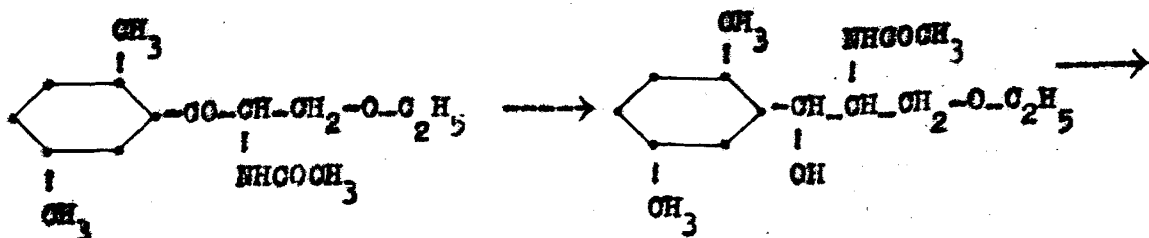




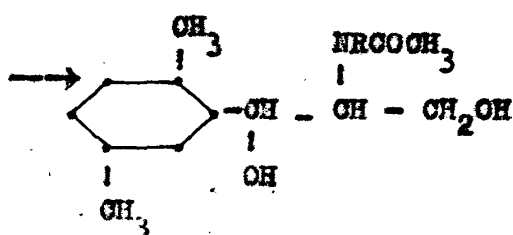
15 A una disolución de 92 g. de isopropilato de aluminio en 750 c.c. de alcohol isopropílico anhidro, calentados previamente en matraces provistos de aparatos para destilación lenta y prolongada, se añaden de una sola vez 79,8 g. de (p)-nitrofenil- α -dimetilamino- β -etoxipropiofenona; se forma rápidamente una disolución roja. Se continúa lentamente la destilación durante unas 8 horas agitándola

20 siempre, de forma que se recojan 500 c.c. de alcohol isopropílico. Se extrae varias veces el residuo oleoso haciéndole hervir con cantidades de 300 c.c. de alcohol isopropílico 70%. Se concentran los extractos reunidos a sequedad

25 en vacío y se calienta el residuo durante dos horas con HBr 48%; después del enfriamiento y de la dilución se alcaliniza con un exceso de NaOH 50%; después se extrae varias veces con CHCl₃. Se secan los extractos reunidos sobre



10



15

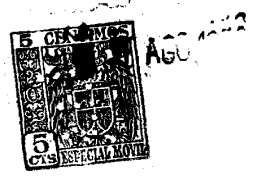
20

25

En una mezcla de 52,6 g. de (e)- α -acetamido- β -etoxi-2,5-dimetilpropiofenona, 400 c.c. de agua, 300 c.c. de alcohol metílico y 10 g. de un catalizador al negro de paladio al 5% se hace pasar una corriente lenta de hidrógeno hasta que la masa no absorba más, es decir, durante unas 3 - 5 horas. Se filtra del catalizador y se concentra a sequedad en vacío. Se vuelve a recoger el residuo oleoso junto con 150 c.c. de HBr 48% y se le deja calentar durante dos horas. Después se diluye con 600 c.c. de agua, se alcaliniza con sosa cáustica 50% y se extrae varias veces con éter acético. Se secan los extractos reunidos sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en vacío hasta que se obtengan 22 g. (55% del teórico del producto deseado).

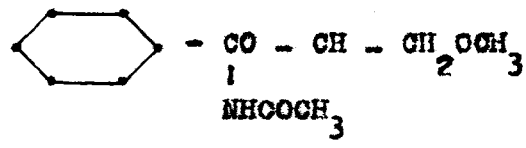
E J E M P L O 4.

32,2 g. de benzol, 120 g. de piridina anhidra

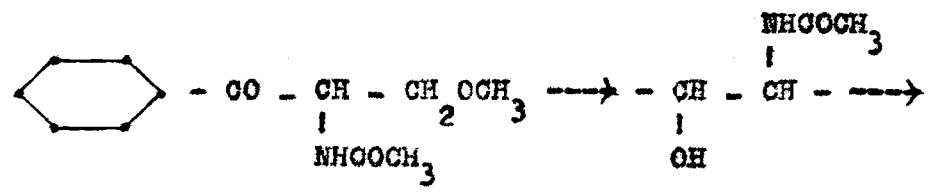


y 10 g. de magnesio metálico se calientan bajo agitación
 a 75 - 80° durante 9 - 10 horas. Después se añade en pe-
 queñas cantidades, durante una hora, una suspensión de
 5 16 g. de 1-acetamido-2-metoxi-propionamido en 50 c.c. de
 piridina. Después de otras tres horas de agitación y ca-
 lentamiento a unos 80°, se concentra en vacío hasta que
 se elimine casi completamente la piridina; el residuo se
 recoge con un poco de hielo y se extrae más veces con clo-
 roformo. Los extractos cloroformicos reunidos se secan
 10 con sulfato de sodio anhidro y se concentran hasta que se
 sequen. El residuo, tratado con una pequeña cantidad de
 éter de petróleo, da el producto deseado, de fórmula

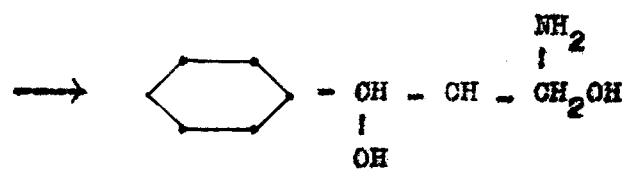
15



20



25



En una disolución bien agitada de 44,2 g. de (e)-α aceta-



5 mido- β -metoxipropiofenona en 340 c.c. de agua y 260 c.c. de alcohol metílico conteniendo 10 g. de catalizador al negro de paladio al 5%, se hace pasar una corriente lenta de hidrógeno. Cuando no se absorbe más gas, se interrumpe la corriente de hidrógeno; esta operación exige de 2 a 4 horas. El catalizador se separa por filtración y se concentra la disolución filtrada en vacío hasta sequedad. El residuo, que es un jarabe espeso, se calienta durante unas 10 dos horas con 150 c.c. de HBr 48%; se diluye después con 600 c.c. de agua, se alcaliniza con $NaOH$ 50% y se extrae varias veces con cantidades de 100 c.c. de acetato de etilo. Se secan los extractos reunidos sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el acetato de etilo en vacío, obteniéndose 15 26 g. de (e)-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol de p.f. 113 - 114° (cerca del 78% de la cantidad teórica).

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Italia con fecha 31 de Octubre de 1.951, bajo el número IV. 16.145, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que

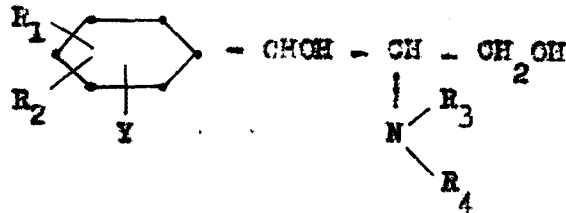


se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

12.- Método para preparar fenil-amino-dioles, de fórmula:

5

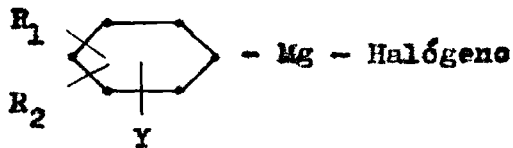
10



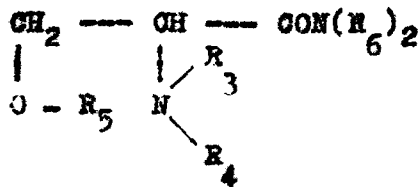
15

en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno o radicales alquílicos inferiores e Y es hidrógeno o un nitrógeno, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de Grignard, de la fórmula:

20



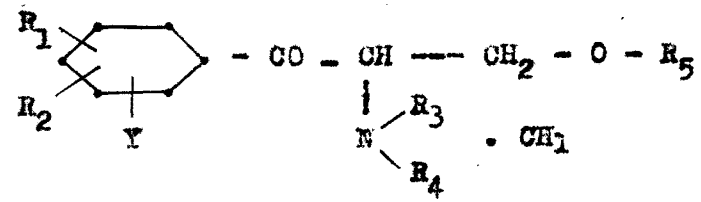
en la que R_1 , R_2 e Y tienen el mismo significado indicado anteriormente, con un derivado de la serina, de fórmula:





on la que R_3 y R_4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo inferior o acilo alifáticos inferiores, R_5 es un alquilo inferior y R_6 representa hidrógeno o un alquilo inferior, en un disolvente orgánico adecuado y en hidrolizar después el producto intermedio de condensación del magnesio con ácido clorhídrico diluido para obtener un producto, de la fórmula:

10



15

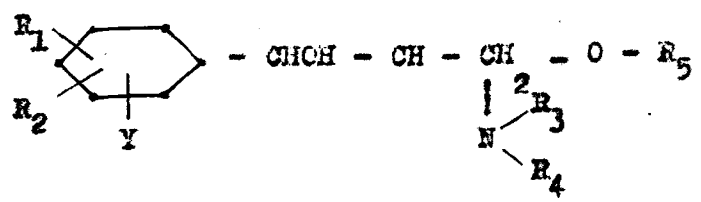
en la que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 e Y tienen el mismo significado indicado anteriormente, y HCl está presente solo en

el caso en que $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ N \\ | \\ R_4 \end{array}$ es un aminogruppo, alquilado o no y

20

en reducir con medios conocidos la α -amino- β -alcoxipropiofenona así obtenida usando hidrógeno y un catalizador al negro de paladio o bien isopropilato de aluminio, para obtener un compuesto intermedio, de fórmula:

25





* hidrolizando este último, preferiblemente sin aislarlo, con medios conocidos, a fin de obtener el fenil-amino-diol de la fórmula arriba mencionada.

5 2^a.- Método tal como se ha reivindicado en 1^a, en que el disolvente orgánico es el éter etílico.

3^a.- Método según la reivindicación 1^a, en el que el disolvente orgánico es la piridina.

10 4^a.- Método según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 3^a, en el que el material de partida es el bromuro de fenilmagnesio y 1-acetamido-2-metoxi-propionamida, y el compuesto resultante es el clorhidrato de (e)- α -amino- β -metoxi-propiofenona, cuya hidrogenación conduce al (e)-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol.

15 5^a.- Método según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 3^a, en el que los materiales de partida son el bromuro de p-nitrofenilmagnesio y 1-acetamido-2-metoxi-propionamida y el compuesto resultante es el clorhidrato de (e)- α -amino- β -metoxi-p-nitropropiofenona, cuya hidrogenación conduce al (e)-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol.

20 6^a.- Método según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 3^a, en el que los materiales de partida son el bromuro de 2,5-dimetilfenil-magnesio y 1-acetamido-2-etoxi-propionamida y el producto resultante es 1-(2,5-dimetilfenil)-2-acetamido-1,3-propanodiol.

25 7^a.- Método según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 3^a, en el que los materiales de partida son el bromuro de fenilmagnesio y 1-acetamido-2-metoxi-propionamida y el compuesto resultante es el (e)-1-treo-1-fenil-2-amino-1,3-



propanodiol.

8a.- Un método para preparar fenil-amino-
propanodiolos.

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

La presente Memoria consta de diecisiete
hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 17 AGO 1952
P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder