

P.- 10.186.-  
s/ref. Br. 39 B. +

MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

12 SEP 1952

205349



12S

205349

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

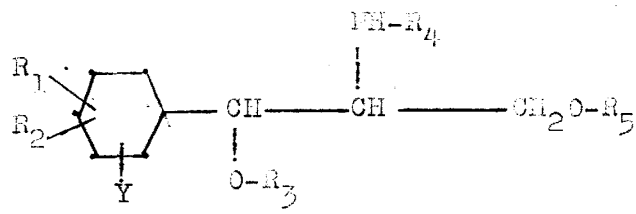
a nombre de LEPELIT S.p.A., entidad italiana, establecida  
en 32-34, Via Carlo Tenca, Milán, Italia, por:

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE (1)-TREC-NITRO-  
FENIL-AMINO-PROPANODIOLIS Y SUS DERIVADOS".

La presente invención se refiere a un método pa-  
ra la preparación de compuestos con propiedad antibiótica e  
intermedios útiles para su síntesis. Más particularmente,  
la invención se refiere a procedimientos químicos para la  
5 obtención de (1)-trec-nitrofenil-amino-propanodiolis que pue-  
den representarse por la siguiente fórmula general



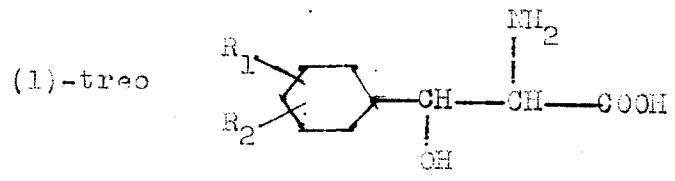
205349



En la que  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, Y es hidrógeno o un nitrogrupo,  $R_3$ ,  $R_4$  o  $R_5$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, o radicales acílicos alifáticos inferiores, por ejemplo, radicales acetílicos, o radicales acílicos alifáticos inferiores halogeno-sustituídos o no, por ejemplo, radicales dicloroacetílicos.

Se ha hallado que estos (1)-treo-nitrofenil-amino-propanodíoles correspondientes a la citada fórmula se obtienen partiendo de una de las fenilserinas de forma particular estructural treo y ópticamente levogira de la fórmula

15

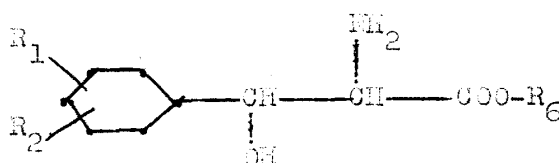


en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado como se ha descrito anteriormente, obtenibles, por ejemplo, siguiendo el método de nuestra solicitud de patente número 204.949.

205349

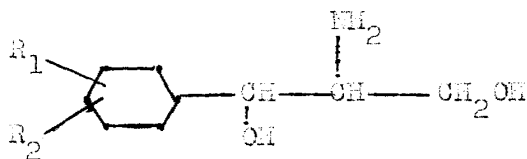


Esterificando, pues, una de estas treo-fenil-  
 serinas ópticamente levogiras por medio de agentes esteri-  
 ficantes, por ejemplo, siguiendo el método descrito de nues-  
 tra solicitud de patente Número 190.607 se obtiene el ester  
 5 levogiro de la treo-fenilserina correspondiente a la fórmu-  
 la



en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que el mencio-  
 10 nado anteriormente, y  $R_6$  representa un radical alquílico ali-  
 fático inferior.

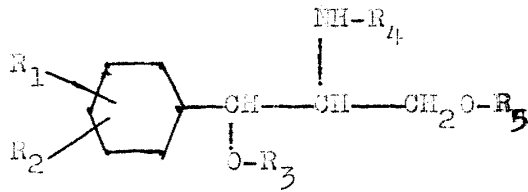
Por reducción de este ester mediante  $\text{LiAlH}_4$  en ester anti-  
 dro se forma el (1)-treo-amino-propanodiol de la fórmula



al cual se triacila con agentes acilantes y se transforma  
 así en un compuesto de forma estructural treo ópticamente  
 15 levogiro de la fórmula



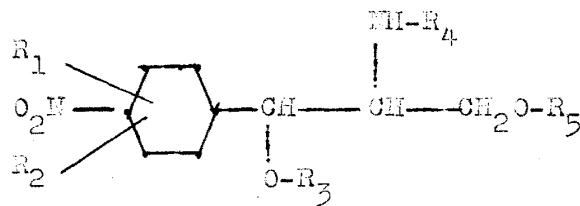
205349



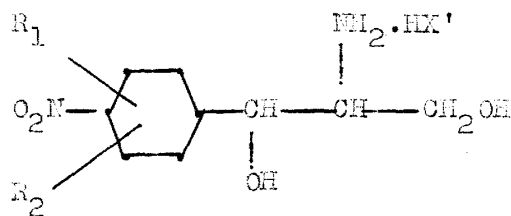
5 EN la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> corresponden a grupos acílicos como se ha descrito en la primera fórmula general.

Este triacilo se somete después a la nitración con ácido nítrico concentrado a baja temperatura a fin de obtener el (1)-treo-nitrofanil-acilamino-diacilpropanodiol de la fórmula

10



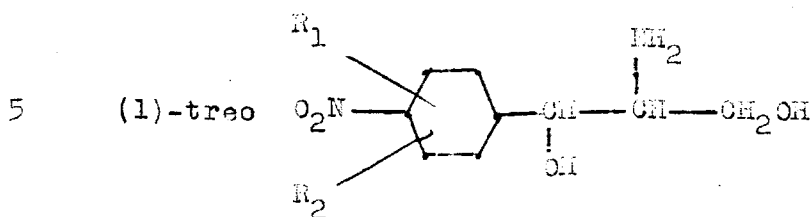
15 Hidrolizando después el citado intermedio con un ácido mineral se forma una sal de adición del (1)-treo-nitrofanil-amino-propanodiol completamente desacilado



205349

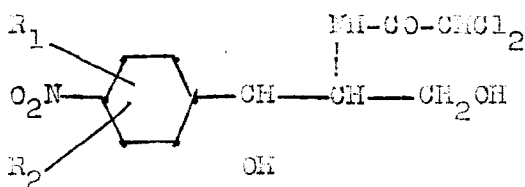


en la que  $MI'$  representa un ácido mineral; esta sal de adición se trata con alcalis en disolución acuosa. Así se obtiene la nitrobase libre de la fórmula



Este nitro-diol se transforma después en el N-dicloroacetil-derivado, por ejemplo, aplicando el método descrito en nuestra solicitud de patente italiana Número 12413 de 6-5-1950, que corresponde a la fórmula

10



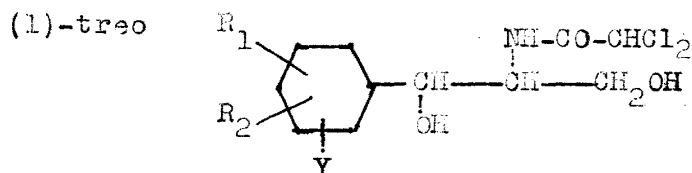
15 Como observará fácilmente el perito en la materia, el método de la presente invención comprende evidentes ventajas, si se aplica, por ejemplo, a la preparación del cloramfenicol levosiro, siendo el material de partida de forma ya estructural adecuada, es decir de forma treo,

205349

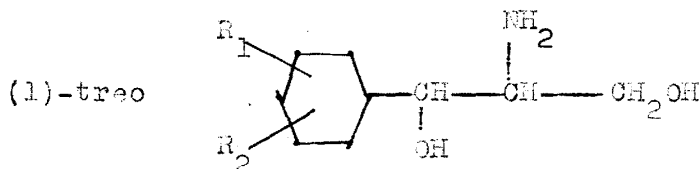


y siendo el isómero óptico el deseado, es decir, el levogiro. Los problemas de separar los dos isómeros ópticamente activos y los de separar los isómeros diastereoisómeros en una cierta fase de la síntesis, son, según la forma descrita en la presente invención, eliminados.

Un método alternativo para obtener compuestos correspondientes a la fórmula general



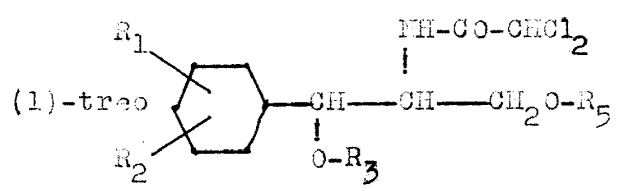
en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes o representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, e Y es un nitrogrupo, entre los cuales se encuentra, por ejemplo, también el cloramfenicol levogiro, el (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetilamino-1,5-propanodiol, consiste en tri-dicloro-acetilar un compuesto de la fórmula



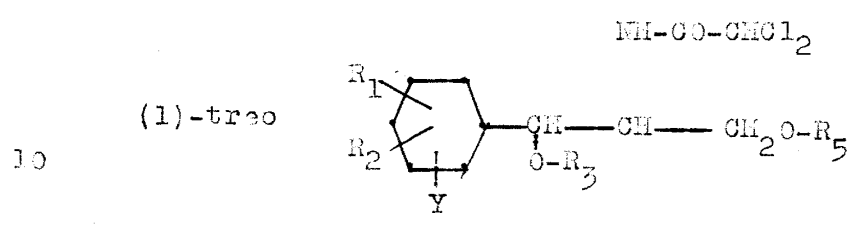
o en N-dicloroacetilar, primero y O-acilar, después, este fenil-propanodiol para obtener un triacilo de la fórmula



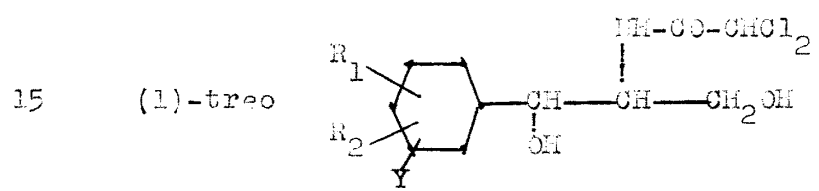
205349



5 en la que  $R_3$  y  $R_5$  son iguales y representan radicales acíclicos alifáticos inferiores halógeno-sustituídos o no, al cual se somete a la nitración, a fin de llegar a un nitrofenil-triscilo de la fórmula



Este último se hidroliza después selectivamente según el método de Kunz. Así se obtiene un producto final correspondiente a la fórmula



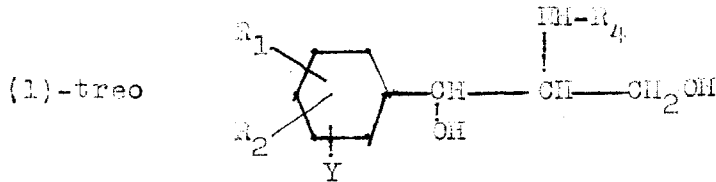
Otro método alternativo para llegar a los pro-

205349

128

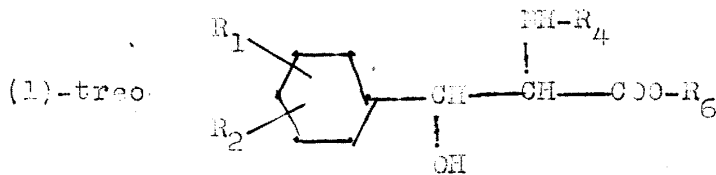


productos deseados correspondientes a la fórmula



5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, Y es hidrógeno o un nitrogrupo, y  $R_4$  representa hidrógeno o un radical acílico alifático inferior halógeno-sustituído o no, consiste en so-

10 meter a una reducción regulada con  $LiAlH_4$  directamente, un compuesto de la fórmula



15 en la que  $R_6$  representa un radical alquílico inferior, por ejemplo, un grupo etílico, propílico, butílico.

Este método de la presente invención ofrece grandes ventajas sobre los métodos ya conocidos en cuanto que conduce, eliminando ulteriores operaciones, directamente al producto final deseado.

20 Nuestra invención se ilustra claramente por los



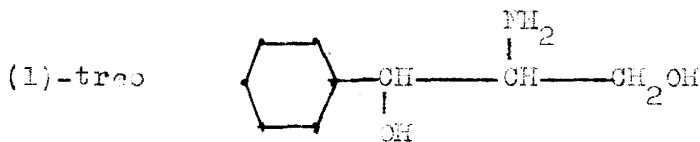
1283

205349

siguientes ejemplos:

Ejemplo N.º 1

Una disolución de 11,5 g. de éster etílico de la (1)-treo-fenilserina [(p.f. 70°-71° C,  $(\alpha)_D^{25} = + 15,9^\circ$  (en alcohol etílico absoluto)] en 550 ml. de éter anhidro se añade gota a gota durante unas 5 horas a una suspensión compuesta de 6,0 g. de  $\text{LiAlH}_4$  molido y 150 ml. de éter anhidro. Después, la adición se agita todavía durante media hora. Después se destruye el exceso de  $\text{LiAlH}_4$  muy lenta y cautamente con 12 ml. de agua. Se agita durante otra media hora. Se filtra en vacío, se lava con poca cantidad de éter anhidro; el filtrado etéreo se enjuga sobre sulfato de sodio anhidro y después se seca. queda un aceite que lavándolo con un poco de éter cristaliza. El residuo del filtro se extrae 5 veces con alcohol absoluto. El extracto alcohólico se lleva a un volumen de 50 ml. y se agrega un volumen igual de éter. Se filtra y se evapora en vacío hasta sequedad. El aceite que queda se cristaliza lavándolo con un poco de éter. Se añade éter de petróleo y se filtra. Se obtienen en total 6,85 g. de (1)-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol [(p.f. 113°-114° C  $(\alpha)_D^{25} = - 17,7^\circ$  (en  $\text{H}_2\text{O}$ )] de la fórmula



25 Se calienta una disolución de 3 g. de (1)-treo-1-fenil-2-

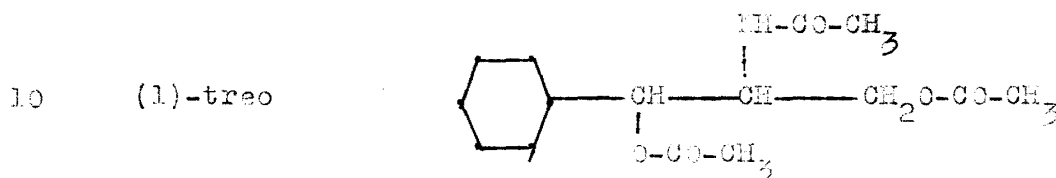
205349



amino-1,3-propanodiol bruto en 22,5 ml. de piridina anhidra y 10 ml. anhídrido acético a reflujo durante una hora. Después se seca en vacío.

5 Se obtiene un aceite que cristaliza disolviéndolo en éter anhidro. La solución de petróleo, se filtra y se lava con éter de petróleo. Después se seca.

Así se obtiene el producto deseado triacetilato de la fórmula



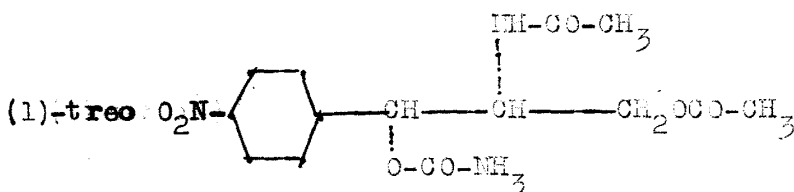
P.f 95° C. ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 33,5° (en H<sub>2</sub>O).

4,35 g. de (1)-treo-1-fenil-2-acetilamino-1,3-diacetilpropanodiol se añaden en pequeñas cantidades y con agitación a la temperatura de 0°C a una mezcla de 17,5 ml. de ácido nítrico concentrado y 8,8 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se deja después subir a la temperatura ambiente y después se encha en unos 100 g. de hielo triturado. Se neutraliza con bicarbonato de sodio sólido y después se filtra el precipitado. Se recristaliza el residuo en el filtro desde alcohol etílico.

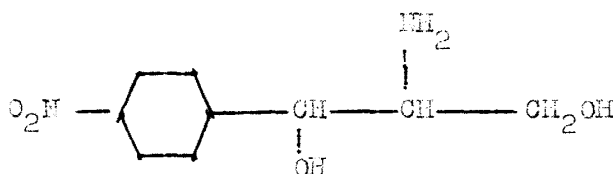
20

Se obtiene con buen rendimiento el deseado (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-acetilamino-1,3-diacetilpropanodiol de la fórmula

205349



2,18 g. de (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-acetilamino-1,3-diacetil-propanodiol y 45 ml. de ácido clorhídrico al 5% se hacen hervir a reflujo durante casi tres horas. La disolución resultante se evapora en vacío hasta sequedad. Después se vuelve a poner este residuo en agua, se lleva la disolución a un pH 10-11 con hidrato de sodio y se extrae con acetato de etilo. El extracto seco se evapora. El residuo es el deseado (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol de la fórmula



15 p.f.  $160^{\circ}-162^{\circ}$  ( $\alpha$ )  $\frac{27}{D} = -23^{\circ}$  (en alcohol etílico).

La N-dicloroacetilación de la citada nitrobase se efectúa según el método descrito en nuestra solicitud de patente italiana Número 12413 del 6-5-1950, como sigue:

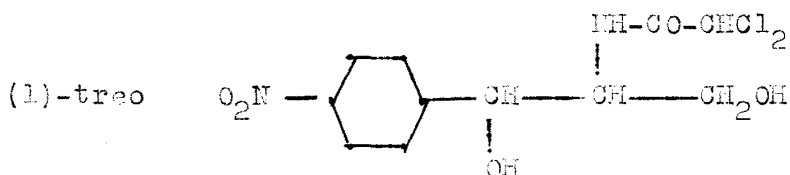
2,12 g. de (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol y 1,3 g. de ácido dicloroacético se disuelven en agua. Después se secan. El residuo enjugado se suspende en 20 ml.



205349

de alcohol butílico y se agita hasta que se obtiene una disolución. Después se destila lentamente hasta que el residuo indica una temperatura entre 170 y 175°C. Después se trata el residuo con éter acético en caliente. Se enfría, se separan los cristales del dicloroacetato no reaccionado y el filtrado se seca. Los cristales que quedan se recrystalizan desde agua. Se obtiene así, con buen rendimiento el deseado (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetilamino-1,3-propanodiol de la fórmula

10



P.f. 151°-152°C,  $(\alpha)_D^{20} = + 19,4^\circ$  (en alcohol etílico absoluto).

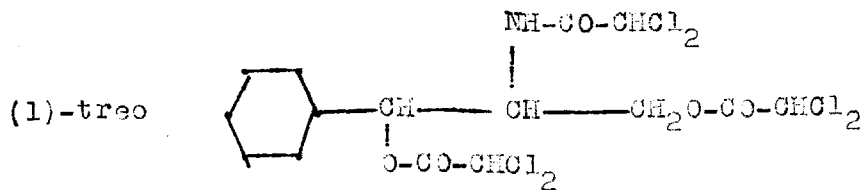
15

EjemPlo N°. 2.

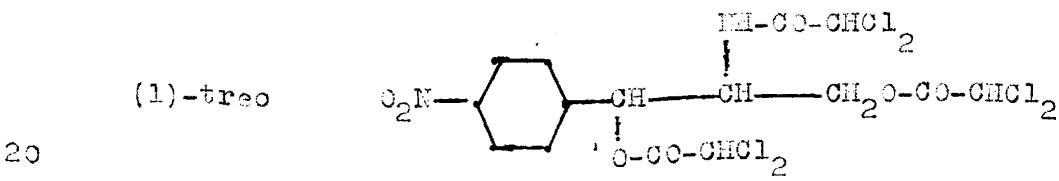
Una mezcla compuesta de 3,34 g. de (1)-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol, 7,5 g. de anhídrido dicloroacético y 8 g. de piridina se calienta durante una hora aproximadamente a 105-110°C. Después se seca en vacío. El residuo se recrystaliza desde alcohol metílico. Así se obtiene el deseado (1)-treo-1-fenil-2-dicloroacetilamino-1,3-di-dicloroacetilpropanodiol de la fórmula

20

205349



5 Bajo agitación se añaden en pequeñas cantidades 2,5 g. de (1)-treo-1-fenil-2-dicloroacetilamino-1,3-di-dicloroacetilpropanodiol a una mezcla enfriada a unos 0°C compuesta de 5,5 ml. de ácido nítrico concentrado y 3,5 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Terminada la adición se continua agitando, siempre manteniendo la temperatura a 0°C, hasta que se obtenga una disolución completa. Después se echa sobre hielo (200 g) y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con una disolución de carbonato de sodio y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtra y después se destila la disolución en vacío hasta sequedad. El residuo se recristaliza desde alcohol etílico. Así se obtiene con buen rendimiento el producto deseado de la fórmula



la saponificación, según el método de Runz, para obtener el (1)-treo-1-2-nitrofenil-2-dicloroacetilamino-1,3-propano-

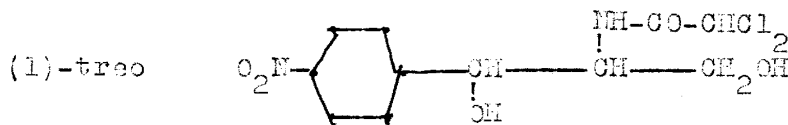
205349



diol, se hace como sigue:

Se disuelve 1,0 g. de (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloro-acetilamino-1,3-di-dicloroacetilpropodiol en 50 ml. de acetona. Agitando y manteniendo la temperatura a 0°C se añaden gota a gota, en una media hora, 50 ml. de NaOH N/10. Se continua agitando la disolución durante otra hora, después se neutraliza con HCl N/10 hasta pH 7. Se añade agua y un exceso de ácido clorhídrico diluído. Se forma un precipitado cristalizado. Se filtra y se lava con agua y se seca a 80°C.

Así se obtiene el producto deseado de la fórmula



P.f. 151°-152°C  $[\alpha]_D^{20} = + 19,4^{\circ}$  (en alcohol absoluto).

EJEMPLO 3.

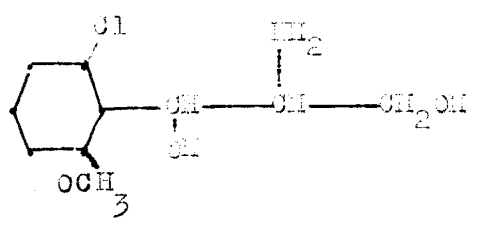
a) A una suspensión de 5,84 g. de  $LiAlH_4$  en 150 ml. de éter anhidro se añade gota a gota en el plazo de 3 horas, una disolución de 10 g. de (1)-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -(6-cloro-2-metoxi)fenil-propionato de etilo en 500 ml. de éter anhidro. Terminada la adición se agita aun durante media hora. Después se destruye muy lentamente el exceso del  $LiAlH_4$  con la adición de 10 ml. de agua. Se filtra en vacío y se lava bien con éter anhidro. El filtrado etereo se enjuga sobre sulfato de sodio y después se seca.



205349

El residuo ~~crystaliza~~ desahaciéndolo con un poco de éter. El residuo del filtro, insoluble en éter, se extrae con alcohol etílico absoluto. Se concentra hasta el volumen de 50 ml. se agrega un poco de éter y se pone en hielo durante una noche. Finalmente se filtra y el filtrado se evaporará hasta sequedad en vacío. El residuo es el intermedio de acuerdo de la fórmula:

5

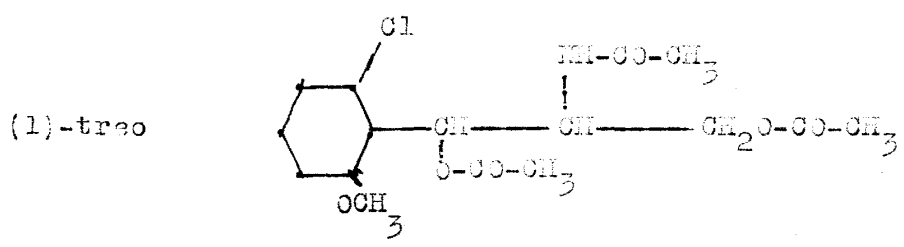


10

(1)-treo-1-(2-cloro-6-metoxi) fenil-2-amino-1,3-propanodiol.

b) Se calienta una mezcla compuesta de 10 g. de (1)-treo-1-(2-cloro-6-metoxi)fenil-2-amino-1,3-propanodiol, 55 ml. de piridina anhidra y 25 ml. de anhídrido acético a reflujo durante una hora. Después se seca en vacío. El residuo recristalizado desde alcohol metílico es el compuesto de acuerdo de la fórmula

15



205349<sup>12</sup>



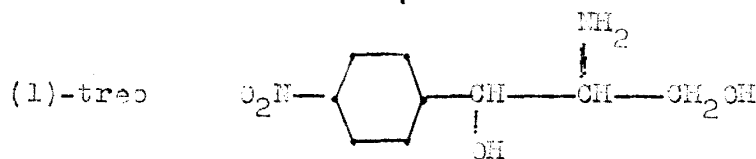
(1)-treo-1-(2-cloro-6-metoxi)fenil-2-acetilamino-1,3-diacetil-propanodiol.

La nitración del citado producto y la hidrólisis completa del nitrotriacetilo con ácido clorhídrico al 5.0 para llegar al relativo (1)-treo-1-(2-cloro-4-nitro-6-metoxi)fenil-2-amino-1,3-propanodiol y la subsiguiente N-dicloroacetilación del nitrodol se efectúan análogamente a como se ha descrito en el ejemplo nº. 1.

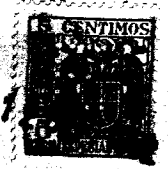
EJEMPLO Nº. 4.

10 A una disolución de 5,1 g. de éster etílico del ácido (1)-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$  hidroxip-nitrofenilpropiónico en éter anhidro se agrega en atmósfera de nitrógeno y bajo agitación, una disolución etérea de 0,4 g. de  $\text{LiAlH}_4$ . Después de la adición se continúa agitando durante otras tres  
15 horas. Después se destruye muy cautamente el exceso de  $\text{LiAlH}_4$  con poca agua. Se continúa después en la forma descrita en el ejemplo Nº. 3 a), obteniéndose así el producto deseado, es decir, el (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol de la fórmula

20



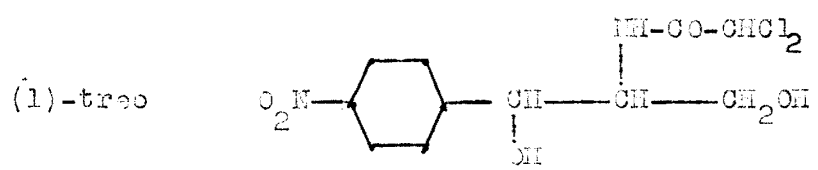
p.f. 160-162°C.  $(\alpha)_D^{27} = -23^\circ$  (en alcohol metílico).



205349

EJEMPLO Nº. 5.

Se someten 6,2 g. de ester etílico del ácido  
(1)-treo-  $\alpha$ -dicloroacetamino-  $\beta$ -hidroxi-p-nitrofenilpro-  
piónico a una reducción como la que se ha descrito en el  
5 ejemplo Nº. 4, y se obtiene el (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-di-  
cloroacetamino-1,3-propanodiol de la fórmula



10 p.f. 151°-152°C.  $(\alpha)_D^{20} = + 19,4^\circ$  (en alcohol etílico).

Esta solicitud, que corresponde a la presenta-  
da en Italia, el 28 de Noviembre de 1951, bajo el Número  
P.V. 16323, se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

15

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

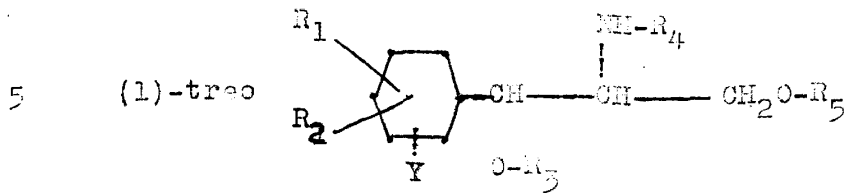
Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención



205349

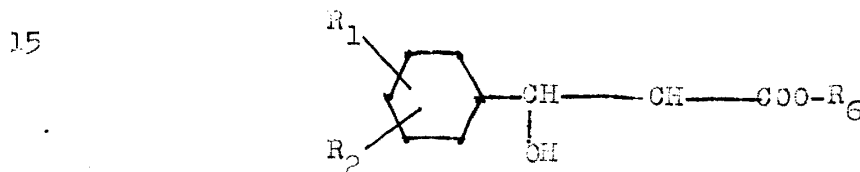
en España, son los siguientes:

1. Método para la preparación de (1)-treo-nitrofenil-amino-propanodíoles de la fórmula



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, Y es hidrógeno o un nitrogrupo,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno o radicales acílicos alifáticos inferiores halógeno-sustituídos o no, caracterizado por el hecho de reducir en

15 eter anhidro con  $LiAlH_4$  un éster de la (1)-treo-fenilsarina de la fórmula

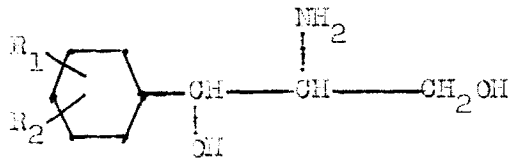


20 en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, y  $R_6$  representa un radical alquílico alifático inferior, para obtener un (1)-treo-fenilsarínol de la fórmula

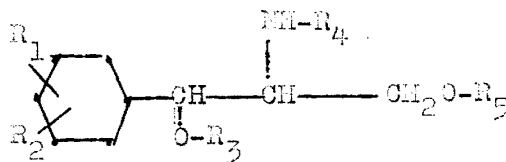


12

205349

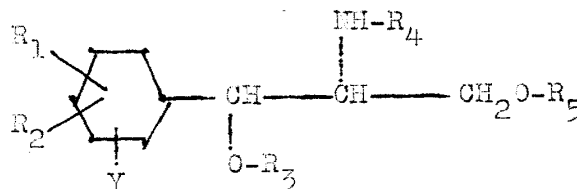


5 DE Triacilar este (1)-treo-fenil-amino-propanodiol con agentes acilantes para formar un compuesto triacilado de forma estructural treo y ópticamente levogiro de la fórmula



10 en la que  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  corresponden a radicales acílicos alifáticos inferiores halógeno-sustituídos o no, de someter el citado intermedio a baja temperatura a una nitración con ácido nítrico y ácido sulfúrico a fin de obtener un (1)-treo-nitrofenil-acilamino-diacilpropanodiol de la fórmula

15



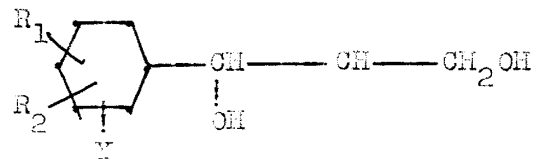
en la que Y es un nitrogrupo, de hidrolizar completamente



129  
205349

este nitro-triacilo con un ácido mineral transformándolo en una sal de adición del (1)-treo-fenil-amino-propanodiol, de la fórmula

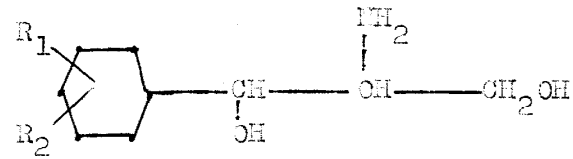
5



en la que  $\text{HX}'$  representa un ácido mineral, de separar mediante un alcali en solución acuosa la nitrobase libre de la fórmula

10

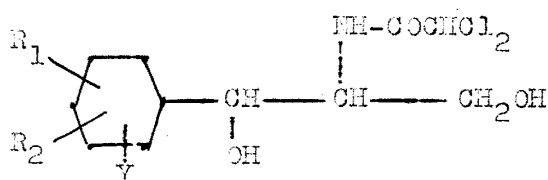
(1)-treo



la cual se transforma finalmente con ácido dicloroacético en el N-dicloroacetild derivado, aplicando el método descrito en nuestra solicitud de Patente italiana nº. 12413 del 6-5-1950, correspondiente a la fórmula

15

(1)-treo



20

2ª. Método según la reivindicación 1, en que el material de partida sometido a la serie de reacciones es

205349

el éster etílico de la (1)-treo-fenilserina y el producto final obtenido es (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetil-amino-1,3-propanodiol.

3°. Método según la reivindicación 1, en el que la trincilación se efectúa con anhídrido acético en piridina.

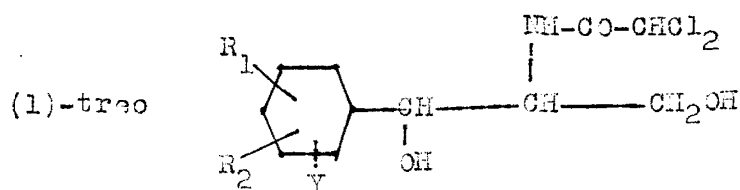
4°. Método según la reivindicación 1, en el que la nitración se efectúa a una temperatura entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $+20^{\circ}\text{C}$  con una mezcla compuesta de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado.

5°. Método según la reivindicación 1, en el que la hidrólisis completa se efectúa con ácido clorhídrico al 5%.

6°. Método según la reivindicación 1, en el que la N-diclororoacetilación de la nitrobase libre se efectúa según la descripción de nuestra solicitud de patente italiana Nº. 12413 del 6-5-1950.

7°. Método para la preparación del (1)-treo-nitrofenil-dicloroacetamino-propanodiol, de la fórmula

20

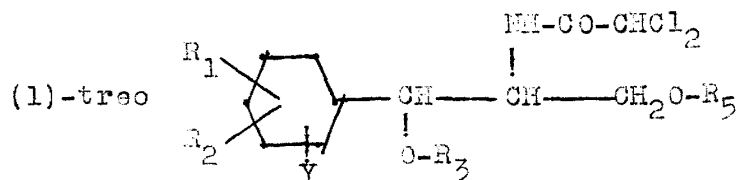


25

en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoólicos inferiores, e Y es un nitrogrupo, que consiste en hidrolizar selectivamente en acetona con medio alcali-



no, según el método de Kunz [ (Kunz y Hudson, J.A.C.S., 48,  
1926 (1926) ] un triacilo de la fórmula

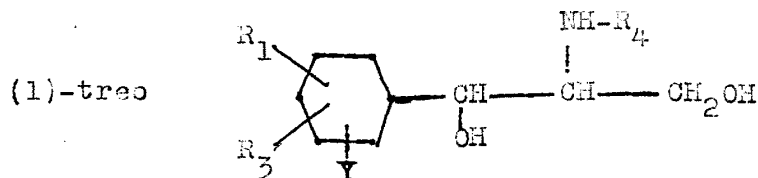


en la que  $R_1$ ,  $R_2$  e Y tienen el mismo significado que anteriormente, y  $R_3$  y  $R_5$  son radicales acílicos alifáticos inferiores halogeno-sustituídos o no.

8°. Método según la reivindicación 7, en el que  
10 el material de partida es (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloro-acetamino-1,3-diacetilpropanodiol y el producto final es (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol.

9°. Método según la reivindicación 7, en el que  
15 el material de partida es (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloro-acetamino-1,3-di-dicloroacetil-propanodiol y el producto final es (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloro-acetamino-1,3-propanodiol.

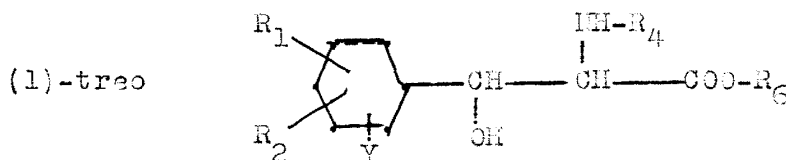
10°. Método para la preparación de nitrofenil-amino-propanodiolos correspondientes a la fórmula



205349



en la que  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxílicos inferiores, Y es un nitrogrupo y  $R_4$  representa hidrógeno o un radical acílico alifático inferior halógeno-sustituído o no, caracterizado por el hecho de que se somete un compuesto de la fórmula



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  e Y tienen el mismo significado que anteriormente y  $R_6$  representa un grupo alquílico inferior, a una reducción con  $\text{LiAlH}_4$  en éter anhidro y en aislar después de la mezcla de reacción el deseado producto final.

11<sup>a</sup>. Método según la reivindicación 10, en el  
 15 que el material de partida es el éster etílico del ácido (1)-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-p-nitrofenil-propiónico y el producto final es (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol.

20 12<sup>a</sup>. Método según la reivindicación 10, en el que el material de partida es el éster etílico del ácido (1)-treo- $\alpha$ -dicloroacetamino- $\beta$ -hidroxi-p-nitrofenil-propiónico y el producto final es el (1)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamino-1,3-propanodiol.

13<sup>a</sup>. Método según la reivindicación 10, en el

205349

que para 0,2 moles de sustancia a reducir se emplean unos 0,1 moles de  $\text{LiAlH}_4$ .

14º. Un método para la preparación de (1)-treo-nitrofenil-amino-propanodiolos y sus derivados.

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

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

Madrid 12 SEP. 1952

P. A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder



M/L/L.