

PATENTE DE INVENCION
=====

Le. A. 2880
=====



225 979

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACILO-
"AMINOPROPANDIOLES".

=====

SOLICITANTES: FARBENFABRIKEN BAYER Aktiengesellschaft, entidad
alemana, domiciliada en Leverkusen-Bayerwerk,
Alemania.

=====

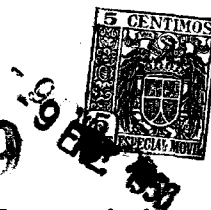
- El antibiótico cloroanfenicol, con su amplio espectro de efecto sobre bacterias y virus, ha sido aislado, en los últimos años, primeramente en America, de una clase de estreptomices (*Streptomices venezuelae*).
5. Muy pronto se descubrió su constitución y se efectuó su síntesis por varios métodos. El antibiótico tiene la fórmula D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-dicloroaceto-aminopropano-1,3-diol. Su efecto es muy específico, lo que se desprende del hecho de que de los cuatro isómeros
10. posibles solamente este compuesto tenga eficacia.



- Mientras tanto, se han hecho en varios lugares esfuerzos para encontrar sustancias eficaces similares, transformando este compuesto bien en el núcleo o en la cadena lateral o en el resto N-acílico.
15. (S.J. Pharmacol. and Pharmacie III (1951) Pág.149-159). Se ha descubierto, sin embargo, que las más pequeñas modificaciones en la molécula producen compuestos ineficaces, Solamente la sustitución del grupo nitro nuclear por cloro o bromo dió aún compuestos eficaces cuya eficacia es aproximadamente en una potencia de diez más reducida que la del cloroanfenicol.
- 20.

- Se ha hecho la sorprendente observación, que el D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloamino-propano-1,3-diol, y en escala algo más reducida el compuesto racémico, el D-L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol, ejercen un efecto extraordinariamente grande sobre un sinnúmero de bacterias y virus que, por lo menos, se iguala al afecto del cloroanfenicol y en algunos casos hasta lo sobrepasa, aunque su tolerancia es varias veces superior. Con respecto al cloroanfenicol y otros antibióticos de ancho espectro, este producto tiene la gran ventaja de no variar tanto la flora del intestino como para que aparezcan enfermedades secundarias. Además, contrariamente al cloroanfenicol, estos compuestos son de mayor solubilidad en agua, lo que es conveniente para muchos objetos.
- 25.
- 30.
- 35.

- De acuerdo con la presente invención se obtienen los nuevos aciloaminopropandioles, bien reaccionando en el resto fenílico los 1-fenilo-2-amino-propano-1,3-
- 40.



45. dioles, en caso dado nitro-sustituídos en la posición p, o sus derivados funcionalmente transformados en el grupo oxi o amino, como compuestos acíclicos, acetales o bases de Schiff, con ácido acidoacético o sus derivados aptos para reacción o bien reaccionando los 1-fenilo-2-halogenoacetiloamino-1,3-propandioles, o sus derivados funcionales, con acidas alcalinas o alcalino-térreas.

50. Los 1-fenilo-2-aminopropano-1,3-dioles, pueden presentarse como compuestos racémicos o como compuestos D-(-)threo separados en las isómeras ópticamente activas o también como compuestos nitro sustituidos en el núcleo benzóico en la posición p.

55. Para la obtención de 1-p-nitrofenilo-2-acido-acetilaminopropano-1,3-diol se puede proceder también nitrando 1-fenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles o sus derivados funcionales y, en caso necesario, separando hidrolíticamente a continuación los grupos funcionales eventualmente existentes. También los derivados funcionales de los 1-fenilo-2-aminopropano-1,3-dioles, en caso dado nitro-sustituidos en la posición p, así como los derivados sustituidos en el grupo oxi y/o en el grupo amino, como por ejemplo éster, éster cíclico, acetales, acetales cíclicos (= compuestos 1,3-dioxano), compuestos bencilidénicos (bases de Schiff), oxazolidinas pueden utilizarse asimismo, de acuerdo con esta invención, como materias iniciales. Estos derivados funcionales se aplicarán con ventaja, especialmente cuando el grupo nitro se ha de introducir más tarde. Los sustituyentes en los grupos oxi o del grupo amino se separan a continuación, de nuevo, según los métodos usuales.

60.

65.

70.



- Bajo derivados funcionales de 1-fenilo-2-acido-aciloaminopropano-1,3-dioles, que ulteriormente se pueden nitrar a 1-p-nitrofenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles se deben entender, de acuerdo con la presente invención, derivados O, como compuestos acíclicos, éster de ácido O-nítrico, acetales, cetales (1,3-dioxanos), éster de ácido carbónico cíclico, éster de ácido sulfúrico cíclico, éster de ácido fosfórico cíclico de los 1-fenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles, así
75. como también derivados N.O, como por ejemplo 2-acidoalquilo-oxazolininas de los 1-fenilo-2-aminopropano-1,3-dioles.
80. Los grupos funcionales o derivados funcionales (oxazolininas) se pueden desdoblar o separar de nuevo, después de efectuada la nitración, con agentes hidrolíticos, con lo que se obtienen los 1-p-nitrofenilo-2-acido-aciloaminopropano-1,3-dioles. Como agentes hidrolizantes se pueden utilizar, en los ésteres, ácidos diluidos o álcalis. En este último caso, se ha acreditado especialmente también, el método de Kunz y Hudson,
85. Journ. of the Am.Chem.Soc. 48, pág.1982, con sosa cáustica/ acetona, en el que, como es sabido, no se desdoblan los grupos N-acíclicos. Los ésteres de ácido nítrico se saponifican preferentemente en ácido, convenientemente en presencia de ácidos sulfamínicos o derivados de urea.
90. En los acetales, cetales u oxazolininas, el tratamiento con ácidos débiles o agua ya conduce a la meta. La nitración se puede efectuar bajo diferentes condiciones, según la clase del material inicial. En la nitración de fenilacidoaciloaminopropano-1,3-dioles o de acetales y cetales (1,3-dioxanos) se puede conseguir la esterificación
- 95:
- 100.



de los grupos oxi o la sustitución de la agrupación cetal o acetal mediante restos de ácido nítrico. Los ésteres de ácido nítrico de los 1-p-nitrofenilo-2-acido-aciloaminopropano-1,3-dioles, que se forman, se pueden desdoblar igualmente hidrolíticamente en los 1-p-nitrofenilo-2-ácido aciloaminopropano-1,3-dioles.

105. De los derivados del ácido acidoacético se han acreditado especialmente los ésteres bajos para la reacción con los aminopropandioles o sus derivados funcionales, pudiéndose trabajar con un exceso del éster ácido o también en solución acuosa - o alcohólico alcalina -. Los ésteres ejercen una N-acilización selectiva.

110. Además, los halogenuros acidoacetílicos y el anhídrido de ácido acidoacético se pueden utilizar para la acilación del grupo amino. Una esterificación parcial, que, en determinadas circunstancias, se pudiera presentar en el grupo oxi, se puede anular ulteriormente de nuevo según el método de Kunz y Hudson (Am.Soc.48, 1982) mediante una mezcla de sosa cáustica/acetona en frío.

115. Naturalmente se pueden proteger previamente los grupos oxi, también, mediante acilación o acetalización. Además, para la N-acilización de los derivados del ácido acidoacético se puede utilizar el ácidoacetonitrilo, por ejemplo, en solución acuoso-alcohólica, o un

120. acidoacetoamida o un N-aciloacidoacetoamida bajo condiciones favorables. También se puede someter una sal de las bases arriba mencionadas a una destilación aceotrópica con el ácido acidoacético en un disolvente adecuado, durante lo cual se destila agua y se efectúa

125. la N-acilización. Asimismo es también posible efectuar

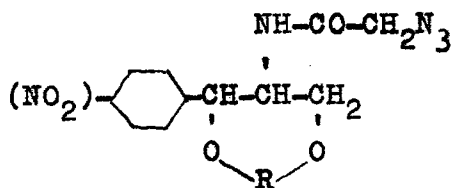
130.



diferentes ácidos o bien se acetalizan por reacción de aldehidos o cetonas.

De esta manera, especialmente en los aldehidos, cetonas o ácidos multibásicos, se puede realizar una acetalización cíclica o esterificación cíclica, de manera que se forman compuestos del tipo

165.



R = CO, SO, PO etc. o un grupo metilénico eventualmente sustituido

170.

La esterificación de los acidoaciloamino-propandioles se efectúa según los métodos ya conocidos, reaccionando por ejemplo, ácidos o sus derivados funcionales, como ácidos cloruros, anhídridos etc. sobre los acidoaciloaminopropandioles, eventualmente en presencia de una base orgánica o inorgánica. Como en ambos grupos oxi de los acidoaciloaminopropandioles se trata de un primario y un secundario que reaccionan con diferente rapidez, se tiene en la mano la obtención de monoéster o biésteres, según se desee y según se trabaje con la cantidad aproximadamente calculada o con un exceso de agente de acilización.

175.

180.

Si para la esterificación se utilizan

185.

derivados de ácidos de doble base, como por ejemplo fosgeno, éster de ácido carbónico, éster de ácido fosfórico o cloruro tionílico, etc. en caso dado en presencia de una base, entonces se pueden obtener ésteres en forma de anillo. En forma análoga se forman con aldehidos y cetonas los acetales cíclicos. Como

190.



aldehidos y cetonas se pueden utilizar miembros bajos de fácil acceso, como por ejemplo formaldehido, acetaldehido, acetona, metiloetilacetona^{etc.}. La separación de agua se efectúa aquí con los agentes de acetalización usuales, como halogeno-hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido toluol-sulfónico, pentóxido de fósforo, sulfato de cobre, cloruro de cinc y similares.

195.

Siempre que los nuevos compuestos no se puedan utilizar como el mismo l-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol como medicamento, deberán servir como productos intermedios para su obtención.

200.

EJEMPLO 1.

10,6 g. de D-(-)threo-l-p-nitrofenilo-2-aminopropano-1,3-diol se calientan en 40 cm³ de metanol con 7 g. de éster metílico de ácido acidoacético, durante unas 2 horas, hasta que se disuelvan en el enfriador al reflujo. La solución se mezcla con carbón y después de filtrar se estrecha todo lo posible. A continuación se mezcla con cloruro etilénico, produciéndose la cristalización. Después de aspirar el producto y volver a recristalizar de cloruro etilénico se obtiene el D-(-)threo-l-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol en forma de bonitos cristales del punto de fusión F = 107°.

205.

210.

215.

La reacción se puede efectuar en forma análoga con 8 g. de éster etílico de ácido acidoacético o cualquier otro éster ácido con iguales resultados.

EJEMPLO 2.

21,2 g. de D-L-threo-l-p-nitrofenilo-2-aminopropano-1,3-diol se calientan en 80 cm³ de metanol

220.



- con 14 g. de éster metílico de ácido acidoacético durante 2 horas, hasta que se disuelvan en el enfriador al reflujo. Después de añadir carbón y filtrar se reduce fuertemente la solución y se mezcla con cloruro etilénico. Después de inyectar, cristaliza el D-L-threo-1-p-nitrofenilo-2-aciadoacetiloaminopropano-1,3-diol en cristales bonitos. Estos se obtienen puros recrystalizando de cloruro etilénico y tienen el punto de fusión $F = 123^{\circ}$.
225. EJEMPLO 3.
- 21,2 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-aminopropano-1,3-diol se calientan al baño María con 21 cm³ de éster metílico del ácido acidoacético durante 5 horas. Después se precipita con cloruro etilénico y se aísla el producto bruto. Recrystalizando de cloruro etilénico se obtiene el producto del $F = 107^{\circ}$ descrito en el ejemplo 1.
235. En lugar del D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-aminopropano-1,3-diol se puede reaccionar asimismo su compuesto benzálico (Base de Schiff) en forma análoga con un exceso de éster acidoacético.
240. EJEMPLO 4.
- 22 g. de D-L-threo-1-p-nitrofenilo-2-cloroacetoaminopropano-1,3-diol (seg. Journ. Am. Chem. Soc. 72 (1950) Pág. 4801) se calientan en el enfriador al reflujo, agitando, con 25 cm³ de alcohol atilénico, 8 g. de acida de sodio y 8 cm³ de agua, durante 6 horas, hasta la ebullición. Se diluye con algo de agua y se extrae con éster acético. La solución esteracética se destila, después de secar, en vacío, y el residuo se
- 245.
- 250.



recristaliza de cloruro etilénico, con lo que se obtienen cristales blancos del D-L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del F=123°.

EJEMPLO 5.

255. 16,7 g. de D-L-threo-1-fenilo-2-amino-propano-1,3-diol se calientan en el enfriador al reflujo, durante aproximadamente 2 horas, hasta disolver en 60 cm³ de metanol con 14 g. de éster metílico del ácido acidoacético. Después de añadir carbón y filtrar, se estrecha fuertemente la solución y se mezcla con petroléter. Recristalizando se obtiene con facilidad, en forma pura, el D-L-threo-1-fenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol.
- 260.

EJEMPLO 6.

265. 66,5 g. de D-L-2,2-dimetilo-5-amino-6-fenilo-1,3-dioxano se disuelven en 25,5 g. de piridina y 250 cm³ de benzol absoluto. Refrigerando con hielo se añaden gota a gota 38,4 g. de cloruro acidoacético en 250 cm³ de benzol abs. Después de agitar durante otras dos horas a temperatura ambiente se mezclan con agua y se aspira la cantidad principal. La solución benzólica se lava con una solución bicarbonatada y nuevamente con agua. La capa benzólica se destila, después de secar, en vacío con sulfato de sodio y se recristaliza de alcohol junto con la cantidad principal. De esta manera se obtiene el D-L-2,2-dimetilo-5-acidoacetiloamino-6-fenilo-1,3-dioxano del F = 145°.
- 270.
- 275.

EJEMPLO 7.

280. 21,2 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-aminopropano-1,3-diol se agita durante algunos días



285. con 10 g. de acidoacetonitrilo (P.E.₂₅^{68°}) en una mezcla de 125 cm³ de metanol y 125 cm³ de agua a 30-40°. Se filtra de la poca base sin disolver y el disolvente se destila en vacío. El residuo se pone, con ácido clorhídrico normal, ácido al congo y se extrae con éster acético. Vaporizando la solución éster-acética y recristalizando el residuo de cloruro etilénico se obtiene el D+(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del F = 107°.

EJEMPLO 8.

290. 21,2 g de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-amino-propano-1,3-diol se calientan hasta la ebullición, durante varias horas, en el enfriador al reflujo en 100 cm³ de metanol con 14 g. de amida acidoacético (F.58°), hasta que el desarrollo de amoniaco se haya debilitado.

295. Entonces se destila el disolvente en vacío, el residuo se mezcla con ácido clorhídrico y se extrae repetidas veces con éster acético. Después de secar y destilar en vacío se recristaliza el éster acético, de cloruro etilénico. Se obtiene el mismo compuesto que en el ejemplo 7.

300.

EJEMPLO 9.

305. 4,25 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-amino-propano-1,3-diol se mezclan intensamente con 24 cm³ de agua, 90 cm³ de éster acético y 3,4 g. de bicarbonato de sodio. Entonces se añaden gota a gota, a 0° , 4,8 g. de cloruro de ácido acidoacético durante unos 10 minutos. Después de seguir agitando durante otros 15 minutos a 0° , se separan las capas y se extraen dos veces con éster acético. La solución/éster-acética se extrae una vez con ácido sulfúrico n/10, una vez con

310.



solución de bicarbonato y agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de vaporizar el éster acético en vacío se recristaliza el residuo de cloruro etilénico. De esta manera se obtiene el D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-ácido acetilaminopropano-1,3-diol puro del F = 107^o.

310.

EJEMPLO 10.

3,9 g. de D-L-5-amino-6-fenilo-1,3-dioxano se disuelven en 18 cm³ de benzol absoluto y 2,8 g. de piridina. Enfriando con hielo se añaden, gota a gota, 2,8 g. de cloruro de ácido acidoacético en 18 cm³ de benzol. Después de agitar durante ^{otras} 2 horas a temperatura ambiente se lava la solución benzólica en agua, después con solución de bicarbonato y nuevamente con agua. La capa benzólica se libera del benzol, después de secar, en vacío con sulfato de sodio, y el residuo se recristaliza de poco alcohol etilénico. De esta manera se obtiene el D-L-5-acidoacetilamino-6-fenilo-1,3-dioxano en forma de cristales blancos del F = 102^o.

315.

320.

EJEMPLO 11.

17 g. de DL-2,2-pentametileno-5-amino-6-fenilo-1,3-dioxano se disuelven en 70 cm³ de benzol absoluto y se mezclan con 5,5 cm³ de piridina. Enfriando con hielo se añaden gota a gota y lentamente 8,2 g. de cloruro acidoacetilico en 70 cm³ de benzol abs. Después de agitar durante 3 horas a temperatura de ambiente se mezcla con algo de agua y se separan las capas. La capa benzólica se extrae con agua y solución de bicarbonato y, después de secar sobre sulfato de sodio en vacío, se libera del benzol. Después de recristalizar de metanol diluido se obtiene el DL-2,2-pentametileno-5-

325.

330.

335.

225 979

- 13 -



acidoacetiloamino-6-fenilo-1,3-dioxano del F = 104°.

EJEMPLO 12.

340. 2,12 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-amino-
propano-1,3-diol se suspenden en 30 cm³ de agua y se mez-
clan con 1,65 g. de acidoacetiminometilo-éter-hidrato de
cloro. Después de agitar durante 1 hora a temperatura
ambiente se añaden otros 130 cm³ de agua y unas gotas de
ácido acético glacial y se agita durante dos horas al
baño María hirviendo. A continuación se destila el
345. agua en vacío a 40° y el residuo de hierve con cloruro
etilénico quedando como residuo el cloruro amónico.
La solución cloruro etilénica cristaliza al enfriar y
se obtiene el D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetal-
amino-propano-1,3-diol en forma de cristales blancos
350. del F = 101° , que, después de volver a recrystalizar
de cloruro etilénico, se obtienen puros con el F = 107°.

EJEMPLO 13.

355. 3 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-aminopro-
pano-1,3-diol-clorhidrato se suspenden en 3 cm³ de
ácido acidoacético y a 0° se mezclan con 3 g. de cloruro
acidoacetílico. Después de agitar durante 40 horas a
20-30° se diluye el D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-1,3-di-
acidoacetoxi-2-aminopropanoclorhidrato obtenido, con
50 cm³ de agua glacial y 50 cm³ de acetona y con sosa
360. cáustica concentrada se pone a un pH de 9 - 10 con lo
que se origina un traslado en el derivado 2,3-NO-di-
acidoacetílico y a continuación se desdoble el grupo
O-acidoacetilico. Después de agitar durante 2 horas a
0-+5° se neutraliza exactamente con ácido clorhídrico
365. diluido y se seca en vacío. El residuo se hierve repetidas



veces con cloruro etilénico y las cristalizaciones que se obtienen en frío se recogen y se recrystalizan de cloruro etilénico. De esta manera se obtienen los cristales blancos del D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-propano-1,3-diol del F = 107°.

370.

EJEMPLO 14.

Una solución de dietilo-acidoacetilo-fosfito ($N_3CH_2COOP(OC_2H_5)_2$), obtenida hirviendo durante una hora en el enfriador de reflujo 2,2 g. de dietilocloro-

375.

fosfito ($ClP(OC_2H_5)_2$) con 1,41 g. de ácido acidoacético en 25 cm³ de metanol, se mezcla con 3 g. de D-(-)threo-1-

p-nitrofenilo-2-aminopropano-1,3-diol y 1,04 g. de bicarbonato de sodio y se hierve durante 3 horas en el enfriador al reflujo. Después de enfriar se diluye

380.

con 150 cm³ de agua y se extrae dos veces con 25 cm³ de ácido sulfúrico 2n, después una vez con 25 cm³ de solución de bicarbonato de sodio. La solución éster acética se seca sobre sulfato de sodio y se destila en vacío.

Añadiendo éster acético se inicia la cristalización,

385.

esta se recrystaliza de cloruro etilénico con lo que se obtiene nuevamente el D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol del F = 107°.

El bicarbonato se puede sustituir por un álcali similarmente débil, por ejemplo, 1,2 g. de acetato de sodio exento de agua.

390.

EJEMPLO 15.

Una solución de dietilo-acidoacetilo-arsenito ($N_3CH_2COOAs(OC_2H_5)_2$) obtenida hirviendo durante una hora 3 g. de dietilocloroarsenito, 1,41 g. de ácido acidoacético y 25 cm³ de metanol, se mezcla con 3 g. de

395.



400. D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-aminopropano-1,3-diol y 1,04 g. de bicarbonato de sodio y se hierve durante 3 horas con enfriador al reflujo. Se sigue tratando siguiendo exactamente las instrucciones del ejemplo 14 con lo que se obtiene el mismo producto.

EJEMPLO 16.

405. 5 g. de D,L-erithreo-1-p-nitrofenilo-2-amino-
propano-1,3-diol se calientan en 20 cm³ de metanol con 4 g. de éster etílico de ácido acidoacético durante 3 horas en el enfriador al reflujo. La solución se mezcla con carbón, se filtra y se estrecha todo lo posible. Después de añadir cloruro etilénico se inicia la cristalización, que, después de aspirar, se vuelve a cristalizar de cloruro etilénico. De esta manera se
410. obtienen los cristales blancos del D,L-erithreo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del punto de fusión 121^o, que, por traslado a través del derivado oxazolínico se puede transformar en el correspondiente compuesto D,L-threo del ejemplo 2 del
415. puntode fusión 123^o.

EJEMPLO 17.

420. 1,67 g. de D,L-erithreo-1-fenilo-2-aminopropano-1,3-diol se calientan en el enfriador al reflujo durante 2 horas, hasta la ebullición con 1,5 g. de éster etílico de ácido acidoacético y 10 cm³ de metanol. Después se mezcla con carbón y después de filtrar se estrecha todo lo posible. Añadiendo petroléter se precipita un aceite que se digiere varias veces con petroléter. Añadiendo poco cloruro etilénico se inicia lentamente la cristalización que, después de aspirar, se vuelve a recr-
425.



talizar de cloruro etilénico-petroléter. De esta manera se obtienen los cristales blancos del D,L-erithreo-1-fenilo-2-acidoacetiloamino-propano-1,3-diol del punto de fusión 74°.

430.

EJEMPLO 18.

40 g. de D-(-)threo-1-fenilo-2-acidoacetiloamino-1,3-diacetoxipropano se introducen a 0° en una mezcla de 50 cm³ de ácido nítrico (1,51) y 50 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se sigue agitando a 0° durante

435.

una hora vertiéndose después sobre 1,4 litros de agua glacial. Se recibe con cloruro metilénico y éste se extrae con bicarbonato y agua. Después de secar sobre potasio se destila el cloruro metilénico y el residuo cristalino se recristaliza de alcohol ligeramente diluido.

440.

Se obtiene el D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diacetoxipropano en forma de cristales blancos del F=112°.

10 g. de este compuesto nitrado se introducen a 0° en una mezcla de 500 cm³ de acetona y 500 cm³ de sosa cáustica 0,2n agitándose a esta temperatura durante 1,5

445.

horas. Pronto se disuelve. La solución se neutraliza con aproximadamente 40 cm³ de n-ácido clorhídrico y se seca en vacío. El residuo se hierve con cloruro etilénico quedando nuevamente como residuo la sal común. En el

450.

filtrado cristaliza el D-(-)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol en forma de cristales blancos del F = 107°.

EJEMPLO 19.

83 g. de DL-threo-1-fenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol (segun ejemplo 5) se introducen

455.



460. refrigerando en una mezcla de 200 cm³ de anhídrido de ácido acético y 200 cm³ de piridina. A continuación se calienta 40 minutos en el baño María hirviendo. Después se destila a aproximadamente 50° en vacío el exceso de piridina y alcohol. Se obtiene el DL-threo-1-fenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diacetoxipropano del F = 98° en forma de cristales blancos.
465. 4 g. de DL-threo-1-fenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diacetoxipropano se introducen a 0° en 5 cm³ de ácido nítrico (1.5l) y 5 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. Después de agitar durante 1 hora a 0° se vierte sobre 140 cm³ de agua y se recibe con cloruro metilénico. El cloruro metilénico se agita con bicarbonato y agua, y, después de secar, se destila en vacío. Añadiendo algo de alcohol se inicia la cristalización. Esta se aspira y se vuelve a recrystalizar de alcohol poco diluido. Se obtiene el DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diacetoxipropano en forma de cristales blancos del F = 115°.
470. Saponificando este producto, en forma análoga al ejemplo 18, con acetona/sosa cáustica, a 0° se obtiene el DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol en cristales blancos del F = 123°.
475. EJEMPLO 20 -
480. 5,8 g. de DL-threo-5-acidoacetilamino-6-fenilo-1,3-dioxano, que se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 10, se disuelven en 9 cm³ de cloroformo y 2 cm³ de anhídrido de ácido acético y se agregan gota a gota y lentamente a -5° en 15 cm³ de ácido nítrico (1,5l).
485. Se deja subir lentamente la temperatura hasta 0° y

225 979°



- 18 -

se sigue agitando durante otras 3 horas a 0°. Agitando bien se gotea esta solución en 150 cm³ de agua glacial y 50 g. de bicarbonato de sodio. A continuación se extrae con cloruro metilénico y se seca sobre sulfato de sodio. La solución se vaporiza en vacío y el residuo se recrystaliza de poco alcohol al 96%. Se obtiene el DL-threo-5-acidoacetilamino-6-p-nitrofenilo-1,3-dioxano en forma de cristales blancos del F 109°.

EJEMPLO 21 -

495. 4 g. de DL-threo 2,2-pentametileno-5-acido-acetilamino-6-fenilo-1,3-dioxano se disuelven en 5 cm³ de cloroformo y 7,5 cm³ de anhídrido de ácido acético. Se añaden a -10°, gota a gota, una mezcla de ^{2 cm³} de ácido nítrico (1,52) en 2 cm³ de cloroformo. A continuación se deja subir la temperatura lentamente hasta 0° y se mantiene así durante 4 horas. La solución se vierte sobre 40 cm³ de agua glacial y 12 g. de bicarbonato de sodio y a continuación se extrae con cloruro metilénico. Después de secar sobre potasio y vaporizar el disolvente en vacío, se disuelve con algo de éter abs. y se filtra. Al poco tiempo se efectúa la cristalización que, después de aspirar, se vuelve a recrystalizar con alcohol al 96%. Se obtiene el DL-threo-2,2-pentametileno-5-acido-acetilamino-6-p-nitrofenilo-1,3-dioxano en forma de cristales blancos del F.150°.
500. Desdoblado con ácido clorhídrico diluido en solución alcohólica u otro ácido se obtiene el DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol que, después de recrystalizar de cloruro etilénico, se obtiene en forma de cristales blancos del F = 123°.
- 505.
- 510.

515.



Si en lugar del compuesto DL se utiliza el D-(-)-threo-2,2-pentametileno-5-acidoacetiloamino-6-fenilo-1,3-dioxano como materia inicial, entonces se obtiene en forma análoga el D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del F 107².

520.

EJEMPLO 22 -

4 g. de DL-threo-2,2-dimetilo-5-acidoacetiloamino-6-fenilo-1,3-dioxano (ejemplo 6) se disuelven en 13 cm³ de cloroformo en 1,5 cm³ de anhídrido de ácido acético y a -5^o se introducen gota a gota en 11 cm³ de ácido nítrico (1.52). A continuación se pone lentamente a 0^o y se mantiene así durante 3 horas.

525.

La solución obtenida se introduce en 110 cm³ de agua glacial y 37 g. de bicarbonato de sodio y después se agita con cloruro metilénico. La solución se seca sobre potasio y se vaporiza hasta secar en vacío. El residuo se digiere varias veces con éter abs. y después se mezcla con algo de alcohol al 96% con lo que pronto se inicia la cristalización. A continuación se vuelve a recristalizar de muy poco alcohol ligeramente diluido.

530.

Se obtiene el éster del ácido binítrico del DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol en cristales blancos del F 107² que, saponificado con ácido sulfúrico en presencia de ácido aminosulfónico en solución alcohólico-acuosa, da de nuevo el DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del ejemplo 2.

535.

540.

Si en lugar del compuesto DL se utiliza el D-(-)threo-2,2-dimetilo-5-acidoatilamino-6-fenilo-1,3-dioxano del F = 145² como materia inicial, entonces se

545.



obtiene, después de la saponificación, nuevamente el D-(-)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del F 107² y del giro $[\alpha]_D^{20} = -18^{\circ}$ (1,6 % en éster acético).

550.

EJEMPLO 23.

Una mezcla de 12 cm³ de ácido nítrico (1,51) y 12 cm³ de ácido sulfúrico concentrado se introduce, gota a gota, a -10² en una solución de 8,5 g. de DL-threo-1-fenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol en 10 cm³ de cloroformo. Después se pone a 0² durante unas 3 horas y se vierte sobre 300 cm³ de agua glacial y 2 g. de ácido sulfamínico. Se recibe en cloruro metilénico y se agita con agua y solución de bicarbonato. Después de secar sobre potasio se destila el disolvente en vacío.

555.

El residuo se digiere con éter abs. y se lava. Después se decanta con poco alcohol al 96% y se lava. Después de recristalizar de alcohol al 96% se obtienen los cristales blancos del éster del ácido binítrico del DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del F = 107² que se saponifican en el DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol en forma análoga al ejemplo 22.

565.

EJEMPLO 24 -

59 g. de D²(-)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol se disuelven en 200 cm³ de piridina exenta de agua y enfriando con hielo se mezclan gota a gota con 58 g. de cloruro de ácido palmitínico. Después de seguir agitando durante 1 hora a temperatura ambiente se vierte sobre 1,2 litros de agua glacial y se aspira.

570.

575.

Recristalizando en petroleter se obtiene el D-(+)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoetiloamino-3-palmitoiloxi-propano-1-ol



del F 69^o $\left[\begin{array}{l} \checkmark \\ \checkmark \end{array} \right] \begin{array}{l} 20 \\ D \end{array} = +12^{\circ}$ (Ester acético).

EJEMPLO 25 -

580. 29,5 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acido-acetiloaminopropano-1,3-diol se suspenden en 100 cm³ de benzol abs. y se mezclan con 9 cm³ de piridina. Enfriando con hielo se añaden gota a gota 30 g. de cloruro de ácido palmitínico. A continuación se sigue agitando durante una hora a temperatura de ambiente. Se diluye con éter
585. y se extrae tres veces con agua. Después de secar la capa etérica sobre sulfato de sodio se destila el disolvente y el residuo se recristaliza de petroléter. Nuevamente se obtiene el producto descrito en el Ejemplo 1.

590.

EJEMPLO 26 -

- 2,95 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetibaminopropano-1,3-diol se disuelven en 10 cm³ de piridina y enfriando con hielo se mezclan con 3,2 g. de cloruro de ácido estearínico. Después de reposar varias horas a
595. temperatura ambiente se añaden 60 cm³ de agua glacial y se aspira. Después de recristalizar de metanol se obtiene el D-(+)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloamino-3-estearoiloxipropano-1-ol como polvo blanco.
- $\left[\begin{array}{l} \checkmark \\ \checkmark \end{array} \right] \begin{array}{l} 20 \\ D \end{array} = +10,33^{\circ}$ (Ester acético).

600.

EJEMPLO 27 -

- 5,9 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acido-acetiloaminopropano-1,3-diol se disuelven con 20 cm³ de piridina y enfriando con hielo se mezcla lentamente con 4,7 g. de cloruro de ácido laurínico. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente se vierte
605. sobre 120 cm³ de agua glacial y el aceite separado se recibe en cloruro metilénico. El cloruro metilénico



610. se agita con ácido clorhídrico diluido, bicarbonato y agua y se seca sobre cloro-calcio. Al destilar el disolvente en vacío se obtiene el D-(+)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-3-lauroiloxipropano-1-ol como aceite viscoso $[\alpha]_D^{20} = + 9,82^\circ$ (Ester acético).

615. Si en este ejemplo se utilizan 4,2 g. de cloruro de ácido undecilénico o 6,5 g. de cloruro de ácido oléico, entonces se obtiene el correspondiente compuesto de ácido undecilénico o ácido oléico en forma de aceite.

EJEMPLO 28 -

620. 29,5 g. de D-(threo)-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol se introducen enfriando con hielo en una mezcla de 200 cm³ de piridina y 200 cm³ de anhídrido de ácido acético. Después de reposar en hielo durante $\frac{1}{2}$ hora, se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente y después se vierte sobre 625. 4 litros de agua glacial. Se aspira el D-(-)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diacetoxipropano y se recristaliza de alcohol diluido. Se obtienen cristales blancos del punto de fusión 112°. $[\alpha]_D^{20} = -5,5^\circ$ (Ester acético).

630. EJEMPLO 29 -

635. 1,5 g. de DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol se introducen enfriando con hielo en una mezcla de 10 cm³ de piridina y 10 cm³ de anhídrido de ácido acético. Después de reposar durante una noche se vierte sobre 100 cm³ de agua glacial y el producto precipitado se aísla. Después de recristalizar de metanol se obtiene el DL-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diacetoxipropano en cristales blancos



- 9 ENE 1936

225 979

del punto de fusión 119°.

640.

EJEMPLO 30 -

2,95 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acido-acetiloaminopropano-1,3-diol se introducen, enfriando con hielo, en 20 cm³ de piridina y 20 cm³ de anhídrido de ácido propiónico. Después de reposar $\frac{1}{2}$ hora en hielo

645.

y reposar otras 12 horas a temperaturas de ambiente se vierte sobre 200 cm³ de agua glacial. El aceite que se precipita cristaliza pronto y se aspira y se lava.

650.

Recristalizando de muy poco metanol se obtiene el D-(-)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-dipropoiloxipropano en cristales blancos del punto de fusión 77°. $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (Ester acético).

EJEMPLO 31 -

655.

29,4 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diol se disuelven en 100 cm³ de piridina y a 0-+5° se agregan gota a gota, enfriando bien, en una hora 220 g. de solución de fosgeno (13,6% en peso). Se sigue agitando durante otra hora, enfriando con hielo, y después se vierte sobre 900 cm³ de agua glacial. La capa benzólica se retira y se

660.

agita dos veces con benzol nuevo. Después de secar sobre sulfato de sodio se destila el disolvente en vacío y el residuo se recristaliza de alcohol. Se obtiene el carbonato cíclico del D-threo-1-p-nitrofenilo-2-acido-acetiloaminopropano-1,3-diol en forma de cristales

665.

blancos. Estos contienen 1 mol. de alcohol cristalizado y funden bajo descomposición a 106°.

EJEMPLO 32 -

5,9 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acido-acetiloaminopropano-1,3-diol se disuelven en 20 cm³



670. de piridina y enfriando con hielo se mezcla lentamente con 11,6 g. de cloruro de ácido palmitínico. Después de reposar durante 3 horas a temperatura de ambiente, se calienta durante 1 hora a 50° y 30 minutos a 70°.

675. Se vierte sobre 120 cm³ de agua glacial y se recristaliza de metanol diluido. Se obtiene el D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-dipalmitoiloxipropano en cristales blancos del F 39°. $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$ (Ester acético).

EJEMPLO 33.-

680. 29,5 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diol se disuelven en 1600 cm³ de agua y alternativamente se mezclan con un total de 100 cm³ de sosa cáustica-n y 15 g. de cloruro benzóilico. A continuación se sigue agitando durante 4 horas a temperatura ambiente y se aspira. Después de recristalizar de alcohol diluido se obtiene el D-(+)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-3-benzoiloxipropano-1-ol en cristales blancos del F = 168°. $[\alpha]_D^{20} = +42,5^\circ$ (Ester acético).

685. EJEMPLO 34 -

690. 29,5 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-1,3-diol se disuelven en 100 cm³ de piridina exenta de agua y gota a gota, enfriando con hielo, se mezcla con 15 g. de cloruro de ácido nicotínico. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente se vierte sobre 500 cm³ de agua glacial y se aspira. Recristalizando de metanol diluido se obtiene el D-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilamino-3-nicotinoiloxipropano-1-ol en cristales blancos del punto de descomposición 191°.

695. 700.



EJEMPLO 35 -

225979

705.

8,5 g. de D-L-threo-1-fenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol se disuelven en 30 cm³ de piridina. Después se añaden gota a gota, a los 0° aproximadamente, 66 g. de solución de fosgeno (13,6% en peso en benzol). Después de seguir agitando brevemente se vierte sobre 270 cm³ de agua glacial y se separan las capas. Se vuelve a agitar dos veces con benzol y se seca sobre sulfato de sodio. Después de destilar el disolvente se dispersa con éter abs. y el residuo se recristaliza de poco alcohol al 96%. Se obtiene el carbonato cíclico del D-L-threo-1-fenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol en cristales blancos del F 122°.

710.

EJEMPLO 36 -

715.

59 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol se disuelven en 200 cm³ de piridina y enfriando con hielo se mezclan, gota a gota, con 18 g. de cloruro acetílico. Se sigue agitando a temperatura ambiente durante dos horas y después se vierte sobre 1 litro de agua glacial. El aceite precipitado cristaliza lentamente, después de ser inyectado. Se aspira y se lava con agua. Recristalizando de cloruro etilénico se obtiene el D-(+)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloamino-3-acetoxipropano-1-ol en cristales blancos del punto de fusión 118°. $[\alpha]_D^{20} = +10^{\circ}$ (Ester acético).

720.

Este mismo compuesto se puede obtener también si 2,95 g. de D-(-)threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol se calientan con 2 g. de anhídrido de ácido acético durante 30 minutos al baño María. El anhídrido de ácido acético en exceso se destila en vacío y el

725.

730.

225979

- 26 -

225979



residuo se recristaliza de alcohol diluido.

N O T A

735. 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. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha
740. 28 de enero de 1955, nº F 16.693 IVb/12q, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España:
745. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACILOAMINOPROPANDIOLES" caracterizándose por lo siguiente:
- 1º.- Procedimiento para la obtención de aciloaminopropandioles, caracterizado porque, o bien se reacciona: a) en el resto fenílico los 1-fenilo-2-aminopropano-1,3-dioles, en caso dado nitro-sustituidos en la posición p, o sus derivados funcionalmente transformados en el grupo oxi o amino, como compuestos acílicos, acetales o bases Schiff, con ácido acidoacético o sus derivados, o bien : b) los 1-fenilo-2-halogenoacetilamino-1,3-propandioles, o sus derivados funcionales con ácidos alcalinas o alcalino-térreas.
- 750.
- 755.
- 2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque los 1-fenilo-2-aminopropano-1,3-dioles o los 1-fenilo-2-halogenoacetilamino-1,3-dioles se utilizan
- 760.



en la forma esteroisomera ópticamente activa D-(-).

765.

3^a.- Procedimiento, segun lo especificado en las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque como agente de N-acilación se utiliza un éster alquílico de ácido acidoacético.

770.

4^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 3^a, para la obtencion de ésteres y acetales o cetales de los 1-fenilo-2-acido-aciloaminopropano-1,3-dioles, caracterizándose porque los 1-fenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles, bien: a) se esterifican una o dos veces o estos: b) se esterifican cíclicamente en ambos grupos oxi con ácidos bibásicos, como por ejemplo ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido sulfuroso, etc., o éstos: c) se acetalizan cíclicamente en ambos grupos oxi con aldehidos o cetonas.

775.

5^a.- Procedimiento, segun lo especificado en la reivindicación 4^a, caracterizándose porque los 1-fenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles, en el resto fenílico en la posición p, están sustituidos por un grupo nitro y se utilizan en la forma DL-threo o en la forma ópticamente activa D-(-).

780.

6^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque solamente se esterifica el grupo oxi, que se encuentra en posición 3.

785.

7^a.- Procedimiento, segun reivindicación 3^a, caracterizándose porque ^{para} la esterificación se utiliza ácido palmitínico o un ácido graso elevado.

790.

8^a.- Procedimiento para la obtención de acidoaminopropandioles, en particular 1-p-nitrofenilo-



2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles, caracterizándose porque se nitran 1-fenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles o sus derivados funcionales y, en caso dado, a continuación se desdoblan hidrolíticamente los grupos funcionales eventualmente existentes.

795.

9º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 8ª, caracterizándose porque como derivados funcionales se utilizan acetales o cetales de los 1-fenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles.

800.

10º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 8ª, caracterizándose porque como derivados funcionales se utilizan éster y ésteres cíclicos de los 1-fenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles.

805.

11º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 8ª, caracterizándose porque como derivados funcionales se utilizan 2-acidoalquiloxazolinas de los 1-fenilo-2-aminopropano-1,3-dioles.

810.

12º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 8ª, caracterizándose porque como material inicial se utilizan DL- ó D-(-)threo-1-fenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-diol o sus derivados funcionales.

815.

13º.- Procedimiento para la obtención de aciloaminopropandioles; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 ENE. 1956
FERBANFABRIKEN BAYER Aktiengesellschaft.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
S. P.

