

28535



1956

228535

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

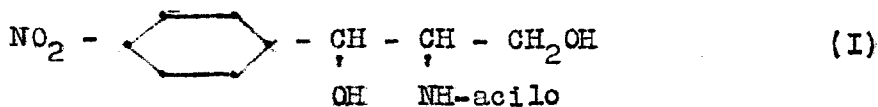
por VEINTE años

a nombre de CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA,
entidad húngara, establecida en Tó utca 1-3, Budapest, Hun-
gría, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(p-NI-
TROFENIL)-2-ACILAMIDOPROPANO-1,3-DIOLES".

El presente invento se refiere a un procedimien-
to para la preparación de 1-(p-nitrofenil)-2-acilamidopropano-
1,3-dioles que tienen la fórmula general

5



donde Acilo es, por ejemplo, un residuo acetilo, dicloroace-

228535



1958

(p-nitrofenil)-serina-etil éster, éster metílico de la treo-
beta-(p-nitrofenil)-serina, éster metílico de la D-(\bar{x})-treo-
beta-(p-nitrofenil)-serina, éster metílico de la D(+)-treo-
beta-(p-nitrofenil)-serina, éster etílico de la D(-)-eritro-
5 beta-(p-nitrofenil)-serina, éster etílico de la L(+)-eritro-
beta-(p-nitrofenil)-serina. (D y L indican, respectivamen-
te, la configuración del átomo de carbono contiguo al resi-
duo fenílico). Los ácidos no esterificados correspondien-
tes pueden usarse también como materiales de partida.

10 La reducción puede conseguirse con varios hidru-
ros metálicos complejos conocidos. Por ejemplo, pueden usar-
se el boro-hidruro de litio y el borohidruro de sodio. Agen-
tes reductores muy ventajosos son los borohidruros de los
metales alcalino-térreos, por ejemplo, el borohidruro de
15 calcio. Para la reducción de los eritro isómeros puede usar-
se también el hidruro de aluminio y litio.

De acuerdo con el invento, la reducción se lle-
va a cabo haciendo reaccionar el material de partida a redu-
cir con el hidruro metálico complejo en un disolvente ade-
20 cuado. La selección del disolvente a emplear depende primor-
dialmente del hidruro complejo a usar. Por ejemplo, cuando
se emplea hidruro de litio y aluminio, se utilizan disolven-
tes orgánicos no hidroxílicos, por ejemplo, éter dietílico,
dioxano, tetrahidrofurano y similares. En el caso de boro-
25 hidruro de calcio, pueden usarse igualmente disolventes hi-
droxílicos y no hidroxílicos, por ejemplo, etanol, tetrahi-
drofurano y similares. La temperatura de la reducción no es

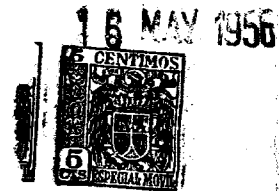


228535

particularmente crítica. Sin embargo, debido a la relativa inestabilidad del hidruro complejo metálico usado en el disolvente empleado y desde el punto de vista de un tiempo operativo razonable, la gama de temperaturas se determina en cierta medida. Por ejemplo, cuando se usa hidruro de litio y aluminio en éter dietílico como disolvente, la reducción se lleva a cabo preferiblemente a unos 20-40°C. Usando borohidruro de calcio en etanol como disolvente, la reducción se realiza ventajosamente a -10 a -20°C.

10 La cantidad requerida de hidruro complejo metálico varía con el material de partida desde 0,5 a 1,5 moles del material de partida.

Después de la reducción, las mezclas de reacción contienen los complejos metálicos de los beta-(p-nitrofenil)-serinoles. Es sabido, por ejemplo, del trabajo de Nystrom y Brown (J. Am. Soc. (1947), página 1197), que al reducir ésteres por medio de hidruros metálicos complejos, se obtienen compuestos metálicos complejos como productos. Estos compuestos complejos precipitan en ciertos casos desde la mezcla de reacción. Esto sucede, por ejemplo, cuando éster metílico de la treo-beta-(p-nitrofenil)-serina o la modificación eritro se reduce en éter dietílico con hidruro de litio y aluminio (por ejemplo, véase el 4 de la solicitud de Patente alemana P 6109 12q 32/21 de Parke, Davis & Co. referente a "Un procedimiento para la producción de l-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol derivados", y G. Carrara, E. Pace y G. Cristiani, Journ. of the Am. Chem. Soc. 74, 4949 (1952).



228535

En ciertos otros casos, los compuestos complejos no precipitan desde la mezcla de reducción. Esto ocurre cuando se reduce éster metílico de D(-)-treo-beta-(p-nitrofenil)-serina en etanol por medio de borohidruro de calcio, en que también se forma el compuesto complejo metálico, pero permanece disuelto y puede obtenerse desde la solución, por ejemplo, después de evaporar el disolvente.

Al elaborar los compuestos complejos metálicos de beta-(p-nitrofenil)-serinoles, por ejemplo, en su acilación, carece de importancia el que precipiten o no desde la mezcla de reacción.

La acilación de los compuestos metálicos complejos obtenidos por reducción puede conseguirse de varios modos, siendo importante sólo el realizar la acilación en condiciones suaves. La acilación es provocada, por ejemplo, con halogenuros de ácido y con ésteres de ácidos halogenados. Al reaccionar, por ejemplo, el compuesto complejo metálico producido por la reducción de éster metílico de D(-)-treo-(p-nitrofenil)-serina por medio de borohidruro de calcio en etanol con éster metílico de ácido dicloroacético, se obtiene en rendimiento excelente el correspondiente compuesto complejo metálico de cloramfenicol.

Los N-acil-p-nitrofenil-serinoles pueden obtenerse del mismo modo a partir de los compuestos complejos metálicos N-acilados que resultan por la acilación de los compuestos metálicos complejos ya que, de acuerdo con la bibliografía antes citada, los beta-(p-nitrofenil)-serinoles no

228535



acilados se obtienen desde sus complejos metálicos. Los compuestos complejos metálicos pueden descomponerse por tratamiento con un ácido mineral acuoso o con un álcali acuoso.

5 Cuando el compuesto complejo metálico formado por la reducción de éster metílico de D(-)-treo-beta-(p-nitrofenil)-serina por medio de borohidruro de calcio se hace hervir durante tres horas con éster metílico del ácido dicloroacético en etanol y después de evaporación de la mezcla resultante a sequedad el compuesto complejo metálico
10 residual de cloramfenicol se trata con ácido clorhídrico M/10, se obtiene cloramfenicol.

Es una ventaja especial del presente procedimiento el que el aislamiento de los beta-(p-nitrofenil)-serinoles libres desde los compuestos complejos metálicos obtenidos reduciendo compuestos que tienen la fórmula II con
15 hidruros metálicos complejos queda evitado, siendo ésta una operación complicada y de realización técnica difícil, como se demuestra en la citada bibliografía. De hecho, es sorprendente, y no podía predecirse, que no exista necesidad
20 de aislar los aminodiolos libres de los compuestos complejos metálicos obtenidos por reducción, sino que los propios compuestos complejos metálicos puedan acilarse. Además de la ventaja de hacer superfluo el aislamiento de los beta-(p-nitrofenil)-serinoles libres, el presente invento proporciona
25 rendimientos considerablemente más altos porque es asunto sencillo aislar los productos N-acilados de la mezcla de reacción con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

228535



1958

A fin de que el invento pueda comprenderse bien, se dan los siguientes Ejemplos a modo de ilustración y no de limitación.

Ejemplo I

5 Una solución de 0,56 grs. de cloruro de calcio anhidro en 16 mls. de etanol absoluto se mezcla con una solución de 0,38 grs. de borohidruro sódico en 24 mls. de etanol absoluto a -20°C y se agita durante 10 minutos. A la solución alcohólica resultante de borohidruro de calcio se
10 añaden a unos -20°C con agitación 2,40 grs. de éster metílico de D(-)-treo-beta-(p-nitrofenil)-serina, (p.f. $150-155^{\circ}\text{C}$, $(\alpha)_D = -27^{\circ}$ en HCl N/1 al 2%, suspendidos en 10 mls. de etanol. La reducción se continúa por agitación de la mezcla en un matraz provisto de agitador magnético durante 4
15 horas a -20°C , luego durante otras 2 y media horas a -10°C y finalmente dejando reposar durante 18 horas a -3°C .

La mezcla de reacción así formada es una solución incolora que contiene una pequeña cantidad de un precipitado finamente dividido. El compuesto complejo de D(-)
20 -treo-1-(p-nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol que contiene calcio y boro está presente en la mezcla de reacción. Este compuesto puede N-dicloroacetilarse de la manera siguiente: 2,4 mls. de éster metílico del ácido dicloroacético se añaden a la mezcla de reacción y luego la mezcla se hierve durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción así obtenida
25 contiene el compuesto complejo de boro y calcio de clo-ramfenicol. Desde esta mezcla de reacción puede aislarse



228535

cloramfenicol evaporando a sequedad bajo presión reducida, triturando el residuo resultante vigorosamente con 30 mls. de ácido clorhídrico N/10, filtrando el precipitado por succión, lavando con agua y secando. Se obtienen 3,2 grs. de cloramfenicol, que funde a 148-151°C.

Si se desea, este producto puede seguirse purificando por recristalización desde agua o acetato etílico.

Ejemplo II

2,4 grs. de éster metílico de D(-)-treo-beta-(p-nitrofenil)-serina se convierten en cloramfenicol según el método del Ejemplo I, usando un compuesto complejo de tetrahidrofurano y de borohidruro de calcio como agente reductor. Se obtienen 3,15 grs. de cloramfenicol. Rendimiento, 97,5%.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Hungría, el 17 de Mayo de 1955, bajo el Número GO-440, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

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

20

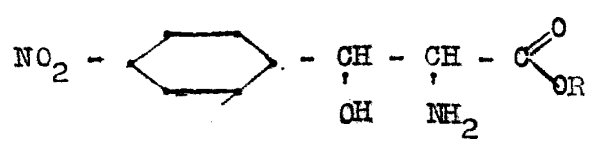
Los puntos de invención propia y nueva que se



228535

Presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España los siguientes:

1º. Un procedimiento para la preparación de 1-(p-nitrofenil)-2-acilamidopropano-1,3-dioles, que comprende reducir derivados de beta-fenil-serina de la fórmula general



donde R es hidrógeno o un residuo hidrocarburo con hidruros metálicos complejos, tratar los compuestos complejos metálicos resultantes de beta-(p-nitrofenil)-serinoles con agentes de acilación suaves y descomponer los N-acil derivados de los compuestos complejos metálicos de los beta-(p-nitrofenil)-serinoles así obtenidos por métodos conocidos en sí mismos.

2º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º., que comprende el empleo de ésteres, preferiblemente el éster metílico o el éster etílico de D(-)-treo-beta-(p-nitrofenil)-serina como material de partida.

3º. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1º. ó 2º., que comprende usar borohidruros de metales alcalino-térreos, ventajosamente borohidruro de calcio, como agente reductor.

4º. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1º. a 3º., que comprende usar ésteres de ácido dicloroacético, preferiblemente el éster metílico, como agente acilante.

5º. Un procedimiento según se reivindica en



228535

cualquiera de los puntos 1º. a 4º., que comprende descomponer los N-acil derivados de los compuestos complejos metálicos de los beta-(p-nitrofenil)-serinoles por tratamiento con un ácido mineral acuoso o con un álcali acuoso.

5 6º. Un procedimiento para la preparación de 1-(p-nitrofenil)-2-acilamidopropeno-1,3-dioles.

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

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

Madrid 9 6 MAY. 1955

P. A.

Alberto de Elzaburu
Per Poder.