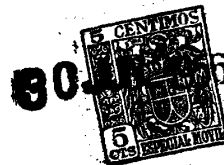


229576 PATENTE DE INVENCION

Le A 3164-Sp.



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de threo-1-fenilo-2-acidoacilamino-1,3-propandioles".

=====

Solicitantes : FARBENFABRIKEN BAYER, Aktiengesellschaft, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

- Se ha descubierto, que se pueden obtener nuevos derivados de N-acilserinas farmacológicamente interesantes, si las fenilserinas nitro-sustituidas en el resto fenílico, en caso dado en posición p, o sus ésteres, o bien sus
5. derivados funcionales transformados en el grupo oxi y/o grupo amínico, tales como compuestos acílicos o bases de Schiff, se reaccionan con ácidos acidograsos o sus derivados reaccionables o bien reaccionando las N-halogenoacilofenilserinas, que en caso dado están nitrosustituidas en posición p, sus ésteres o sus derivados funcionales
- 10.

229576³⁰



transformados en el grupo oxi, con alcaliacidas o alcaliacidas terrosas. En caso de que el grupo nitro no esté ya previamente formado en el material inicial se puede introducir éste mediante nitración ulterior,

5. en caso dado, previa protección del grupo oxi. Las feniloserinas o sus ésteres pueden presentarse, ya que contienen dos átomos de carbono asimétricos, en seis formas diferentes (dos racémicas y cuatro ópticamente activas) la forma D o L, o bien DL de las series threo y erithreo. De acuerdo con la presente invención todas

10. ellas se pueden utilizar como materias iniciales.

Las fenilserinas o sus esterres pueden utilizarse asimismo en forma de sus derivados funcionales, tales como por ejemplo bases de Schiff, oxazolidinas y similares. Estos derivados funcionales se utilizarán

15. convenientemente cuando el grupo nitro se haya de introducir posteriormente. En caso necesario se pueden disociar de nuevo los sustituyentes en el grupo hidroxílico y/o amínico.

Como derivados de los ácidos acidograsos de efecto acilizador han demostrado excelente aptitud, para su reacción con fenilserinas o sus ésteres bajo condiciones adecuadas, los halogenuros de ácido, los anhídridos, los iminoéteres, ésteres, nitrilos o amidas.

20. También los mismos ácidos acidograsos se pueden reaccionar por destilación aceotropa con las fenilserinas.

25.

La reacción de acidas con compuestos N-halogenoacílicos de las fenilserinas o sus ésteres o sus derivados funcionales, se puede efectuar con un disolvente cualquiera, también en presencia de agua. Especialmente

30.



229576

buena ha demostrado ser la reacción en alcohol/agua, dioxan/agua, dimetiloformamida/agua o una mezcla similar. También es bien adecuado como disolvente el acetonitrilo.

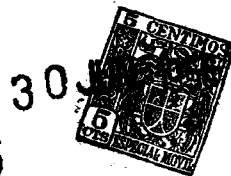
5. La reacción de éteres acidoaciloimínicos con fenilserinas o sus ésteres se puede efectuar bajo aislamiento de las oxazolinas, que se presentan como producto intermedio, o también sin aislamiento de las mismas, directamente para obtener las N-acidoacilofenilserinas.

10. Se ha descubierto asimismo, que las N-acidoacilo- β -fenilserinas, nitradas en la posición p, y sus derivados funcionalmente modificados en el grupo carboxílico, como por ejemplo éster, cloruros, acidas, se pueden reducir, limpiamente a carbinoles con buen rendimiento, selectivamente en el grupo carboxílico, con ayuda de hidridos de metal complejos, sin que sea atacado el grupo nitro o ácido. De esta manera se obtienen los 1-p-nitrofenilo-2-acidoaciloaminopropano-1,3-dioles descritos por primera vez en la solicitud alemana nº F 16.693 IVc/12qu, de alta eficacia terapéutica.

15. Ya se sabe que bajo ciertas circunstancias los grupos nitro se pueden proteger de la reducción al utilizarse hidridos de metal complejos (vease A. Dornow y A. Winter, B 84, Pag. 307 (1951). Sorprendente fué sin embargo, que también el grupo ácido reductivamente muy labil, se puede eximir de la reducción.

20. La reducción de las N-acidoacilo- β -fenilserinas, en caso dado nitradas en la posición p, se puede efectuar en disolventes indiferentes exentos de agua como por ejemplo éter, tetrahidrofurano, dioxano, éter etilenoglicoldialquílico, éter dietilenoglicoldialquílico, metilal, etc. así como también en disolventes

229576



hidroxílicos como por ejemplo alcoholes, glicoles etc. según la clase del hidrido de metal complejo utilizado. En algunos hidridos de metal complejos es hasta posible la presencia de agua. Las temperaturas en la reducción, así como la cantidad del agente reductor, pueden variar en amplia escala.

En los hidridos de metal complejos se pueden utilizar los conocidos hidridos de aluminio alcalinos y terroso-alcalinos, como por ejemplo hidrido de aluminio-litio, magnesio-aluminio, hidrido de aluminio-calcio, así como con ventaja especial los hidridos bóricos análogos, como por ejemplo hidrido de boro-sodio, hidrido de boro-potasio, hidrido de boro-litio, hidrido de boro-calcio, hidrido de boro-estrontio, hidrido de boro-bario, hidrido de boro-aluminio. Especialmente en los hidridos de boro complejos no es necesario utilizar las sustancias de difícil acceso, ni siquiera en forma pura, sino que se pueden obtener de los hidridos de boro-sodio y potasio de fácil acceso, técnicos y consistentes al aire, mediante doble reacción en el "status nascendi" reaccionandolos en presencia de un halogenuro alcali-terroso o terroso correspondiente en un disolvente exento de agua como por ejemplo alcoholes, tetrahidrofurano, dioxano. Los rendimientos son aquí igual de buenos que con la utilización de hidridos de boro complejos puros. Una vez terminada la reacción se mezcla en la manera usual este complejo de metal con agua o ácido diluido y se efectúa el tratamiento.

Bajo derivados de las N-acidoacilofenilserina, eventualmente sustituidas en posición p se deben entender

2295763



por ejemplo éster, cloruros de ácido, acidas de ácidos. Se puede agregar tanto el hidrido de metal complejo al derivado de fenilserina como, a la inversa, el derivado de la fenilserina al hidrido de metal complejo.

5. Las N-acidoacilo- β -fenilserinas utilizadas como material inicial y sus derivados funcionales pueden estar presentes como compuestos racémicos o como compuestos de la serie threo y eritreo disociados en las isomerías ópticamente activas, siendo, en este caso, los más importantes los compuestos de la serie threo.

EJEMPLO 1.

15. 25,4 g de D-L-threo-p-nitrofenilserinaéster (obtenido según Ber. 86, 496) se suspenden en 254 cm³ de cloruro metilénico y se mezcla lentamente a temperatura de ambiente con 6 g de cloruro acidoacetílico en 30 cm³ de cloruro metilénico. Se sigue agitando durante dos horas y después se mezcla con 100 cm³ de agua y algo de ácido clorhídrico. Después de aspirar y lavar con agua se obtienen 12,5 g del producto en bruto del
20. F.132² que después de recristalizar de poco éster acético da el D-L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserinaéster del F.140² en forma de cristales blancos. De la capa cloruro metilénica se puede aislar otra pequeña cantidad de este producto después de secar y recristalizar de
25. éster acético.

De la capa muriática se puede recuperar, después de filtrar y precipitar con agua de amoníaco, cuantitativamente el material inicial utilizado para la unión del ácido.

30. 33,7 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserina-éster etílico se suspenden en 200 cm³ de

22957630J



- tetrahidrofurano y agitando se mezclan con 4 g de hidrido de boro-sodio. A continuación se enfria a aproximadamente + 2° y se agregan 15 g de yoduro de calcio. La reacción y solución se inician inmediatamente. Durante ello se
5. mantiene la temperatura por debajo de + 20°. Después de agitar durante dos horas a temperatura de ambiente, se vierte sobre 100 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 700 g de hielo. Se forma una solución clara que se extrae, despues de reposar durante 1 hora, exhaustivamente con
10. éster acético. Después de secar sobre sulfato de sodio se vaporiza el disolvente en vacio y el residuo se cuece con cloruro etilénico. Las cristalizaciones obtenidas se vuelven a recristalizar de cloruro etilénico. De esta manera se obtienen el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acido-acetiloaminopropano-1,3-diol del F 123² en forma de
15. bonitos cristales blancos.

- Si en lugar del compuesto racémico se utiliza bajo condiciones análogas el L-(+)-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofeniloserina-éster etílico se obtiene el D-(-)-
20. threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del F 107² $[\alpha]_D = -18^{\circ}$ (1,6 % en éster acético); $[\alpha]_D^{23^{\circ}} = + 15^{\circ}$ (5 % en alcohol metílico).

EJEMPLO 2.

- 12,5 g de D-L-threo-p-nitrofeniloserinaéster se
25. suspenden en 125 cm³ de cloruro metilénico y se mezcla con 11 g de dimetilnilina. A 0° se agregan gota a gota durante aproximadamente una hora 6 g de cloruro acido-acetilico en 30 cm³ de cloruro metilénico. Después de seguir agitando durante una hora a 0° se agregan agua
30. de hielo y ácido sulfúrico diluido, se aspira y se lava

229576

30



5. con agua. Se obtienen 14,5 g de producto en bruto que despues de recrystalizar de éster acético da 12,5 g del compuesto descrito en el ejemplo 1 del F 140^o. De la capa cloruro metilénica se puede aislar, como antes, aun una pequeña cantidad del producto (1,5 g).

Si en lugar del threo-p-nitrofeniloserina-éster racémico se utilizan sus isómeras óptico-activas disociadas en los antípodas ópticos, entonces se obtienen los correspondientes compuestos óptico-activos.

10. 33,7 g de D,L-threo-N-acidoacético-p-nitrofeniloserina-éster etílico se suspenden en 150 cm³ de tetrahidrofurano y se enfria con hielo a aproximadamente 0^o. A continuación se agregan 10,5 g de hidruro de boro-calcio cristalizado con 2 mol de tetrahidrofurano, bien en substancia o en solución tetrahidrofuránica. Se inicia 15. la reacción y una solución muy rápida. Se para esta reacción a 20^o y se sigue agitando, a esta temperatura durante otras 2 horas. Se mezcla como en el ejemplo 1 con ácido clorhídrico diluido y se prosigue la elaboración. Nuevamente se obtiene el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-20. 2-acidoacético-aminopropano-1,3-diol del F 123^o.

EJEMPLO 3.

10,45 g de D-L-threo-fenilserina-éster (F 82^o) se disuelven con 120 cm³ de cloruro metilénico y con 11 g 25. de dimetilanilina. A 0^o se agregan gota a gota lentamente 6 g de cloruro acidoacético en 20 cm³ de cloruro metilénico. Se sigue agitando durante 2 horas a 0^o y despues se lava con ácido clorhídrico diluido y agua. Después de secar sobre sulfato de sodio se destila el 30. disolvente y el residuo sólido se recrystaliza de cloruro



229576

etilénico. Se obtiene el D-L-threo-N-acidoacetilofenilserina-éster en forma de cristales blancos del F 112^o.

5. 2,92 g de D-L-threo-N-acidoacetilofenilserina-éster se introducen en una mezcla de 10 cm³ de anhídrido de ácido acético y 10 cm³ de piridina. Se inicia inmediatamente la solución, e inmediatamente detrás, la cristalización. Después de reposar durante varias horas se vuelve a calentar brevemente a 60^o y después de enfriar se vierte sobre 100 cm³ de agua de hielo. El
10. producto aspirado se recrystaliza de metanol diluido, Se obtienen de esta manera los cristales blancos del D-L-threo-N-acidoacetilo-O-acetilofenilserina-éster del F 182^o.

15. 20 g de D-L-threo-N-acidoacetilo-O-acetilofenilserina-éster se introducen a 0^o en 25 cm³ de ácido nítrico (1,51) y 25 cm³ de ácido sulfurico concentrado y se sigue agitando durante otras 2 horas a 0^o. Se vierte sobre 700 cm³ de agua de hielo y el aceite, que pronto cristaliza, se aspira y se lava. Después de recrystalizar
20. de alcohol diluido se obtienen los cristales blancos del D-L-threo-N-acidoacetilo-O-acetilo-1-p-nitrofenilserina-éster del F 147^o.

25. Este se puede transformar por hidrolisis con sosa cáustica/acetona a 0^o en el D-L-threo-N-acidoacetilo-p-nitro-feniloserinaéster del ejemplo 1.

30. 33,7 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserina-éster etílico se suspenden en 200 cm³ de tetrahidrofurano y agitando se mezclan con 4 g de hidrido de boro-sodio, Se enfria a -10^o y se agregan 17 g de yoduro de litio (LiI.2 H₂O). Inmediatamente se inicia la

229576

30



- reacción y solución. Se agita durante 1 hora a 0°, después se calienta en una hora a 20° y así se agita durante 3,5 horas. El tetrahidrofurano se destila en vacío a aproximadamente 25° y el residuo se mezcla con
5. 100 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 350 g de agua de hielo. Se forma una solución, que sin embargo cristaliza pronto. Después de aspirar y secar se recristaliza de cloruro etilénico. Se obtiene nuevamente el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol
10. en cristales blancos del F 123°.

EJEMPLO 4.

- 2,52 g de hidruro de boro-sodio y 3,8^g de cloruro de calcio exento de agua se agitan en 150 cm³ de alcohol absoluto a 0° durante 10 minutos y después se mezcla
15. con 21,3 g de L-(+)-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserina-éster etílico disueltos en 200 cm³ de alcohol absoluto, de manera que la temperatura no sobrepase mucho los 0°. A continuación se sigue agitando durante
20. 3 horas a 0° y finalmente durante 4 horas a temperatura de ambiente. El alcohol se retira en vacío a aproximadamente 25° y el residuo se mezcla con 70 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 250 cm³ de agua de hielo. Después de reposar durante la noche se aspira la cristalización y se lava con poca agua. Recristalizando de cloruro etilénico
25. se obtiene el D-(-)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilaminopropano-1,3-diol del F 107° en forma de cristales blancos. De la lejía acuosa se puede aislar aun algo de sustancia agitando con éster acético.

- Si en lugar del L-(+)-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserina-éster etílico se utiliza el compuesto
- 30.

229576 80



racémico del D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofeniloserina-éster etílico entonces se obtienen en condiciones análogas el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloamino-propano-1,3-diol del F 123².

5. EJEMPLO 5.

- 2,92 g de D,L-threo-N-acidoacetilofeniloserina-éster etílico se disuelven en 20 cm³ de tetrahidrofurano y se mezclan con 0,4 g de hidrido de boro-sodio. Se enfria hasta cerca de 0² y se agregan 1,5 g de yoduro de calcio exento de agua. Se inicia la reacción y soluciónLa temperatura se mantuvo por enfriamiento por debajo de 20². Despues de agitar durante 3 horas a temperatura de ambiente se vierte sobre 10 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 70 g de agua de hielo dejandose reposar algún tiempo.
10. A continuación se extrae varias veces con éster acético, se seca sobre sulfato de sodio y en vacio se destila el disolvente. De esta manera se obtiene el D,L-threo-1-fenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol en forma de aceite. Se mezcla este aceite con 4,6 cm³ de piridina
15. y 4,6 cm³ de anhídrido de ácido acético, se calienta durante 40 minutos al baño María, se destila el exceso de disolvente en vacio y recristalizando el alcohol al 96%, se obtiene el D,L-threo-1-fenilo-1,3-diacetozi-2-acidoacetilaminopropano en forma de cristales bonitos
20. del F 98² que se pueden seguir elaborando y nitrando según el procedimiento de la solicitud alemana n² F 17.864 IVc/12q.

EJEMPLO 6.

- 35 g de D-L-threo-N-cloroacetilo-p-nitrofenil-serinaéster (F 130²) obtenidos de D-L-threo-p-nitrofenil-
- 30.

229576

30 JUN

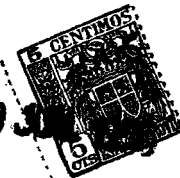


serinaéster y cloruro cloroacético en presencia de una base) se hierven al reflujo agitando con 70 cm³ de alcohol 10 g de acida de sodio y 10 cm³ de agua durante 14 horas, Despues de enfriar se diluye con agua y se aspira. Despues de recrystalizar de alcohol diluido se obtienen cristales blancos del D-L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserinaéster del F 140^o.

5. 0,38 g de hidrido de boro-sodio y 0,422 g de cloruro de litio exento de agua se agitan en 25 cm³ de alcohol absoluto a -10^o y se mezcla con 3,37 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserina-éster etílico disuelto de 30 cm³ de alcohol seco, de manera que la temperatura no sobrepase mucho los 0^o. Despues se agita durante 1 hora a 0^o y a continuación durante 4 horas a temperatura de ambiente. El alcohol se retira en vacío a aproximadamente 25^o y el residuo se mezcla con 10 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 35 cm³ de agua de hielo. La cristalización, que se inicia inmediatamente, se aspira despues de 2 horas y se lava con poca agua, Despues de recrystalizar de cloruro etilénico se obtiene el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloamino-propano-1,3-diol del F 123^o en forma de cristales blancos.

10. De la lejía acuosa se puede aislar algo de substancia extrayendo con éster acético. Si en lugar de los compuestos racémicos se utiliza el D-(-)-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserina-éster etílico se obtienen, bajo condiciones análogas, el D-(+)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del punto de fusión F 107^o.

15. 20. 25.



303

229576

EJEMPLO 7.

1,7 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilo-serina-éster etílico se agitan con 10 cm³ de tetrahydrofurano y enfriando con hielo se mezclan con 0,2 g de hidrido de boro-sodio. A continuación se gotea una solución de 0,75 g de yoduro de calcio en 2,5 cm³ de agua. Se inicia la reacción formandose una suspensión lechosa. Se sigue agitando durante 5 horas enfriando con hielo y a continuación se libra en vacio del disolvente. El residuo se mezcla con 2,5 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 16 cm³ de agua de hielo. La cristalización que se inicia inmediatamente se aspira despues de algún tiempo y se lava. Recristalizando de cloruro etilénico se obtiene el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del F 123^o.

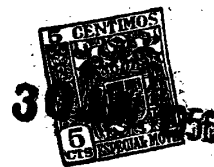
EJEMPLO 8.

1,7 g de D-(-)-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilo-serina-éster etílico se suspenden en 10 cm³ de tetrahydrofurano y a 10^o se gotean 110 miligramos de hidrido de boro-litio en 5 cm³ de tetrahydrofurano. A continuación se sigue agitando durante unas 5 horas a aproximadamente 20-25^o. El disolvente se destila en vacio y el residuo se mezcla con 4 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 17 cm³ de agua de hielo. Despues de 4 horas se aspira y se lava. Recristalizando de cloruro etilénico se obtiene el L-(+)-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol en forma de bonitos cristales del F 107^o.

EJEMPLO 9.

2 g de hidrido de boro-sodio y 4,8 g de cloruro de bario exento de agua (librado del agua a 180^o, en

229576



- vacío) se agitan con 130 cm³ de alcohol absoluto a -15°. Después se mezcla con 17 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserina-éster etílico en 150 cm³ de alcohol de manera que la temperatura no sobrepase los 0°. Se agita así durante una hora y finalmente otras 6 horas a temperatura de ambiente. El alcohol se destila en vacío vertiéndose entonces sobre 50 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 150 cm³ de agua de hielo. El aceite que se precipita cristaliza después de reposar durante la noche. Se aspira y se lava con agua. Recristalizando de cloruro etilénico se obtiene el D,L-threo-1-p-nitro-fenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del punto de fusión 123°.

EJEMPLO 10.

15. 2 g de hidruro de boro-sodio y 2,5 g de cloruro de magnesio (deshidratado en la corriente de clorohidrógeno a 190°) se agitan en 130 cm³ de alcohol absoluto a -10°. Después se agregan 17 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofeniloserina-éster etílico en 150 cm³ de alcohol absoluto. La temperatura subirá entonces a +5°. Se agita entonces durante 1 hora a -10°, 1 hora a 0° y entonces 20 horas a temperatura de ambiente. El alcohol se destila en vacío y el residuo se mezcla con 45 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 160 cm³ de agua de hielo. La cristalización que se inicia inmediatamente se aspira después de 2 horas y se recristaliza de cloruro etilénico. Se obtiene el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del punto de fusión 123°.

EJEMPLO 11.

30. 1,31 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitro-



229576

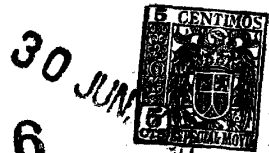
- fenilserina-éster etílico se disuelven en 50 cm³ de tetrahidrofurano y a -10° se gotean sobre una solución de 0,38 g de hidrido de aluminio-litio en 20 cm³ de éter absoluto, se sigue agitando a continuación durante 6
5. horas a 0°, Después se mezcla con 20 cm³ de ácido acético 3-n y se seca en vacío. El residuo se extrae repetidas veces con agua caliente y la solución se extrae en el extractor con éster acético exento de alcohol. Después de secar sobre sulfato de sodio se
10. estrecha todo lo posible la solución y se cromatografía en óxido de aluminio. Se eluye con éster acético y se vaporiza en vacío. El residuo se recristaliza de cloruro etilénico. De esta manera se obtiene el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol del
15. puntode fusión 121°.

EJEMPLO 12.

- 1,7 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilserina-éster etílico se disuelven a 40° en 25 cm³ de alcohol absoluto y goteados, en este caso, a 0,2 g de
20. hidrido de boro-sodio en 12 cm³ de alcohol absoluto. Después se calienta en 2 horas a 60° dejando así durante 3 horas. El disolvente se destila en vacío. El residuo se mezcla con 5 cm³ de ácido clorhídrico 5-n y 15 cm³ de agua de hielo. La solución cristaliza después de reposar
25. durante la noche en la nevera. Se aspira y se recristaliza de cloruro etilénico. Se obtiene el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetiloaminopropano-1,3-diol en forma de cristales blancos del F 123°.

- Un resultado análogo se obtiene si se disuelven
30. 1,7 g del éster en 35 cm³ de alcohol absoluto y a

229576



temperatura de ambiente se agregan gota a gota 0,2 g de hidrido de boro-sodio en 12 cm³ de alcohol absoluto agitando a continuación durante 24 horas a temperatura de ambiente.

5. EJEMPLO 13.

- 11,5 g de D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitro-fenilserina-hidracida (obtenido del éster e hidrado de hidracina en alcohol absoluto, punto de descomposición 185°) se disuelven en 130 cm³ de ácido sulfúrico 1-n, se enfria rápidamente a 0° y se gotean 3 g de nitrito de sodio en 10 cm³ de agua. La precipitación se sigue agitando durante hora y media enfriando en hielo y el D,L-threo-N-acidoacetilo-p-nitrofenilosarinacida obtenido se recibe en éster acético. El ester acético se lava una vez con agua y a -15°, agitando, se mezcla con una solución de 3 g de hidrido de boro-sodio en 10 cm³ de agua. La temperatura aumenta a -10°. Se sigue agitando durante media hora a -10° y durante 1½ horas a -5°. Se separan entonces las capas. se extraen con éster acético y el éster acético se extrae con ácido sulfúrico -n y agua. Despues de secar sobre sulfato de sodio y destilar en vacío se recristaliza el residuo de cloruro etilénico. Se obtienen en forma de bonitos cristales blancos el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetilo-aminopropano-1,3-diol del punto de fusión 123°.

- El hidrido de boro tambien se puede emplear disuelto en 120 cm³ de alcohol absoluto. Despues de haberle goteado se retira el baño de enfriamiento y se sigue agitando durante 24 horas a temperatura de ambiente. El disolvente se destila en vacío y el residuo se mezcla con 70 cm³

229576 30



de ácido clorhídrico 5-n y 130 cm³ de agua de hielo. La solución obtenida cristaliza en la nevera, se aspira y se recristaliza el cloruro etilénico. Se obtienen nuevamente hermosos cristales del punto de fusión 123^o.

5. EJEMPLO 14.

25,4 g de D-L-threo-p-nitrofenilserina-éster se disuelven en 650cm³ de metanol y se agitan durante 20 horas con 17 g de ácidoacetimino-éter metílico-hidrato de cloro. El disolvente se destila en vacío, el residuo se mezcla con algo de agua y se extrae con cloruro metilénico. Después de secar/^{se}destila en vacío y el residuo se cristaliza con éter absoluto. Recristalizando de alcohol diluido se obtiene el D-L-threo-2-acidometilo-5-p-nitrofenilo-4-carboetoxi-oxazolina del punto de descomposición 134^o.

15. Mediante hidrólisis con agua o un ácido diluido se transforma en el compuesto del ejemplo 1.

7,2 g de D,L-threo-2-acidometilo-5-p-nitrofenilo-oxazolina-4-ácido carbónico-éster etílico se disuelven en 46 cm³ de tetrahidrofurano y se mezclan con 0,9 g de hidruro de boro-sodio. Después de enfriar a aproximadamente 0^o se agregan 3,39 g de yoduro de calcio y se agita durante 2 horas enfriando con hielo y después durante 5 horas a temperatura de ambiente. Se descompone con 200 cm³ de agua de hielo y se ajusta con ácido clorhídrico diluido a un valor pH de 7. Después de agitar durante varias horas se extrae exhaustivamente con éter acético, se seca sobre sulfato de sodio y se destila en vacío. De metanol diluido se obtiene el D,L-threo-2-acidometilo-5-p-nitrofenilo-4-oximetilo-oxazolina en forma de cristales

229576



blancos del punto de fusión 118^o que, por hidrolisis con agua o ácidos minerales diluidos, se puede transformar en el D,L-threo-1-p-nitrofenilo-2-acidoacetoamino-propano-1,3-diol del punto de fusión 123^o.

5.

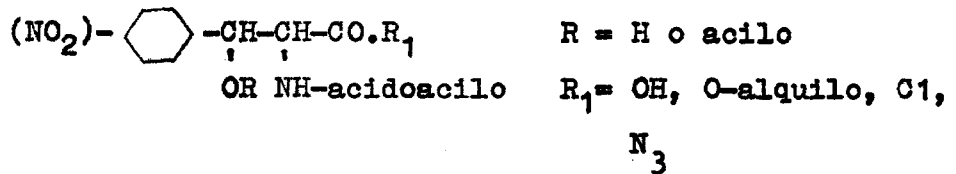
N O T A

- 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 las solicitudes alemanas N^o F 18139 IVc/12qu de 8 de agosto de 1955 y N^o F 19349 IVb/12qu de 24 de enero de 1956, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España; "Procedimiento para la obtención de threo-1-fenilo-2-acidoacilamino-1,3-propandioles"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- 1^o.- Procedimiento para la obtención de D,L-threo-1-fenil-2-acidoacilamino-1,3-propandioles, en caso dado nitradas en la posición p, así como sus antípodas ópticos, caracterizado porque o las fenilserinas nitrosubstituidas en el resto fenílico, en caso dado en posición p, o sus ésteres o bien sus derivados funcionales transformador en el grupo oxi y/o amínico, tales como compuestos acílicos o bases de Schiff, se reaccionan con ácidos acidograsos o sus derivados reaccionables o bien reaccionando las N-halogenoacilofenilserinas, que en



229576^{30 JUN.}

caso dado están nitrosustituidas en posición p, sus ésteres o sus derivados funcionales transformados en el grupo oxi, con alcaliácidas o alcaliácidas terrosas y los compuestos N-acidoacílicos obtenidos de β -fenilserinas en caso dado nitradas en la posición p, de la fórmula



10. se reducen mediante hidridos de metales complejos sin variación del grupo nitro o ácido en el grupo carboxílico.

2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se utilizan los derivados descompuestos en los componentes ópticos activos de las threo-N-acido-acilo-β -fenilserinas, eventualmente nitradas en posición p.

15.

3º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque como agente reductor se utilizan hidridos de metal complejos.

20.

4º.- Procedimiento, según reivindicación 3ª, caracterizado porque como agente de reducción se utilizan hidridos de aluminio-alcali y alcaliterroso y hidridos de boro-alcali, alcaliterroso y terroso.

25.

5º.- Procedimiento, según reivindicación 4ª, caracterizado porque como agentes de reducción se utilizan hidridos de boro-álcali y alcali terroso.

6º.- Procedimiento, según reivindicación 3ª a 5ª, caracterizados porque los hidridos de boro-aluminio, litio, potasio, magnesio, preferidos como agentes reductores, se generan en el agente de reacción mismo mediante reac-

229576

30 JUN 1956



ción de hidridos de boro-potasio, y sodio, de fácil obtención técnica, con el correspondiente halogenuro alcali alcali terroso o terroso en un disolvente y se utilizan en statu nascendi.

5. 7^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 3^a a 6^a, caracterizado porque la reducción se efectúa por hidridos de boro-sodio y potasio que eventualmente están activados por aditivos adecuados.

10. 8^a.- Procedimiento para la obtención de threo-1-fenilo-2-acidoacilamino-1,3-propandioles; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

30 JUN 1956

Madrid,

FABRIK FARBENFABRIKEN BAYER, Aktiengesellschaft.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
E.P.