

AÑO 1.958

Expediente núm.



242738

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

C.F. BOEHRINGER & SOHNE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domiciliado en Mannheim-Waldhof (Alemania)

calle de núm.

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DL-TREO-1-FENIL-2-NITRO-PROPANODIOL-1,3"

Nº 8464

Agente Sr. D. Carlos Fernández Candales.



28 JUN

242736

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en MANN-
HEIM-WALDHOF, (Alemania); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA OBTENCION DE DL-TREO-1-FE-
NIL-2-NITRO-PROPANODIOL-1,3".

... ..

El procedimiento de la patente alemana N^o 862.302 para la obtención de 1-fenil-2-amino-propanodiol-1,3 comprende en su primera fase la condensación alcalina de benzaldehído dado el caso sustituido, con α -nitroetanol o
5 fenil- β -nitroetanol dado el caso sustituido, con formaldehído. Por acidificación de las sales acinitro originadas se obtienen mezclas de los nitropropanodiolos diastereómeros impurificadas por productos secundarios, las cuales según las indicaciones de la citada patente, no pueden descomponer-
10 se en las combinaciones estereoisómeras "a causa de la labilidad del grupo nitro". La separación de los diastereómeros se realiza por tanto aquí solo después de reducir el grupo nitro obteniéndose rendimientos relativamente pequeños.



- 2 -

242736

28 JUN

15 Ahora bien se ha descubierto que esta separación
de los diastereómeros puede realizarse también en la fase
del nitrodiol del procedimiento de la patente alemana N^o
862 302, cuando el producto de condensación del benzaldehido
y del β-nitroetanol ó fenil-β-nitroetanol y formaldehido
se trata con medios fijadores del nitrito en medio débilmente
20 ácido. Estos medios receptores o fijadores del nitrito son
por ejemplo la hidroxilamina, úrea, hidrazina y semicarba-
zida o sus sales; se ha comprobado ser muy conveniente el
empleo de disoluciones acuosas de las sales de la hidroxila-
mina con ácidos minerales. El aceite que aquí primeramente
25 se origina y que constituye una mezcla de los DL-1-fenil-
2-nitro-propanodiol-1,3 libres puede hacerse cristalizar
en condiciones adecuadas y empleando disolventes adecuados,
preferentemente éter n-dibutílico. El cristalizado separado
constituye un DL-treo-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3 sor-
30 prendentemente puro, mientras que el eritro-isómero queda en
las aguas madres. Como también se ha descubierto, el residuo
oleoso puede convertirse con rendimiento casi cuantitativo,
en las sales bien cristalizadas de la combinación acinitro,
agregando bases, preferentemente alcoholatos de Na, habiendose
35 suprimido en la combinación acinitro la diferencia entre la
configuración treo y la eritro a consecuencia del doble en-
lace C=N-. Si las sales de la combinación acinitro se tratan
nuevamente en medio débilmente ácido con los indicados medios
fijadores del nitrito, entonces se obtiene una mezcla de DL-
40 treo- y -eritro-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3, de la cual
puede separarse nuevamente la combinación treo dejando la
combinación eritro. Se obtiene en último resultado una con-



- 3 -

242736

28 JUN 1951

versión cuantitativa del DL-eritro-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3 en el isómero treo perseguido.

45

En estos descubrimientos se funda el procedimiento que constituye el objeto de la presente solicitud para la obtención del DL-treo-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3, el cual se caracteriza porque sales del DL-1-fenil-2-acinitro-propanodiol-1,3 se tratan en medio débilmente ácido con agentes fijadores del nitrito, se separa de la mezcla obtenida el DL-treo-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3, se trata el residuo con bases, se separa la combinación acinitro así formada, se trata ésta en medio ácido en agentes fijadores del nitrito, se separa de la mezcla obtenida de los 1-fenil-2-nitro-propanodiolos diastereómeros libres la combinación treo, después la combinación eritro remanente se convierte de nuevo en la sal acinitro y esta nuevamente se convierte en la mezcla de los nitropropanodiolos diastereómeros.

50

55

60

Por el procedimiento del invento se logra entre otras cosas una obtención simplificada y un rendimiento considerablemente mejorado de cloranfenicol, en comparación con el procedimiento de la patente alemana N^o 862 302, adelantando la separación necesaria de los diastereómeros y permitiendo al mismo tiempo una epimerización desarrollada paralelamente de la combinación eritro inservible en el producto intermedio correspondiente a la configuración del cloranfenicol. La mejora del rendimiento de todo el procedimiento se debe ante todo a que el DL-treo-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3 obtenido puro por el presente procedimiento permite hidrogenarse con rendimientos considerablemente mejores que la mezcla impura de isómeros introducida en la fase de reducción del procedimiento de la patente N^o 862 302.

65

70

E j e m p l o

87,6 g (0,4 mol) de la sal sódica del DL-1-fenil-2-aci-



242736

28 JUN

75

80

85

nitro-propanodiol-1,3 obtenido por condensación de benzaldehido (con 3-nitroetanol en disolución metanólica con metilato de sodio, se disuelven en 120 cm³ de agua fría refrigerando y agitando. A 0° y en el transcurso de 20 minutos se incorpora a gotas una disolución enfriada a -5° de 55,6 g (0,8 mol) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 280 cm³ de agua. El aceite incoloro que se separa, se agita durante 5 minutos con una mezcla de 160 cm³ de éter y 100 cm³ de benzol a 5°, después de lo cual se separa de la fase acuosa; se extrae la misma nuevamente con una mezcla de 100 cm³ de éter y 100 cm³ de benzol. Los extractos reunidos, después de secados con sulfato sódico, se concentran por evaporación al vacío. Quedan 77,60 g (= 98,5 % del teórico) de un aceite incoloro muy viscoso.

90

95

Para separar los isómeros se disuelve este producto impuro en 150 cm³ de éter n-dibutílico y se enfría durante 3 horas a 0°. Luego la papilla cristalina originada se separa por aspiración y se lava con 50 cm³ de éter n-dibutílico frío. De este modo se obtienen 14,22 g de DL-treo-1-fenil-2-nitropropanodiol-1,3 con punto de fusión 90 - 91°; pueden obtenerse otros 8,89 g de las aguas madres mediante largo reposo en frío. Tratando este producto, ya casi puro según el análisis con ácido clorhídrico 0,5 n y extrayendo con éter se puede lograr una mayor purificación. Los cristales incoloros de la combinación treo pura funden a 93 - 94°; rendimiento 22,7 g (± 29,3 % del teórico).

100

$C_9H_{11}O_4N$ (197,2) calc.: C 54,82; H 5,62; N 7,10

hall.: C 55,10; H 5,76; N 7,13



242736⁸ JUN

105 Por hidrogenación de este producto mediante un catalizador de paladio y carbón animal a presión normal y a la temperatura del local en ácido acético cristalizable se obtiene, con rendimiento de cerca del 90%, exclusivamente el DL-treo-1-fenil-2-amino-propanodiol-1,3 con punto de fusión 85-87°.

110 El aceite incoloro (56,45 g) fuertemente viscoso obtenido separando al vacío por destilación el éter n-dibutílico, se compone de DL-eritro-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3 y de pequeñas cantidades del disolvente. Sin ulterior purificación puede convertirse en la sal acinitro.

115 Para identificar y purificar el eritro-nitropropanodiol se condensa el residuo con acetona empleando pentóxido de fosforo en el DL-eritro-2,2-dimetil-5-nitro-6-fenil-1,3-dioxano que funde a 56,- 56,5°. Por hidrólisis de esta combinación con ácido clorhídrico 0,5 n se obtiene el DL-eritro-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3, puro según el análisis.

120 $C_9H_{11}O_4N$ (197,2) calc.: C 54,82 ; H 5,62; N 7,10
hall.: C 54,62 ; H 5,38; N 6,99

del que por reducción se obtiene exclusivamente el eritro-aminodiol descrito en la literatura, con punto de fusión 105 - 106°.

125 Para convertir el DL-eritro-1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3 impuro en la sal sódica se procede del siguiente modo; 39,5 g del aceite arriba obtenido (que contiene todavía 1,42 g de éter n-dibutílico) se disuelve en 40 cm³ de



242736²⁸

JUN 1958

130 metanol absoluto y enfriando y agitando se tratan rápidamente con una disolución fría de 4,6 g de sodio en 50 cm³ de metanol absoluto. Después de algunos segundos se solidifica el contenido del matraz en un gel compacto incoloro que después de agitar durante media hora cristaliza. La papilla cristalina se trata con 20 cm³ de éter absoluto, se separa por aspiración enfriando con hielo, se lava nuevamente con 135 un poco de metanol y de éter. Después de secada al vacío se obtiene la sal sódica del DL-1-fenil-2-acinitro-propanodiol-1,3 con rendimiento de 36,86 g (= 87,2 % del teórico).

140 . - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de DL-treo-1-fenil-2-nitropropanodiol-1,3, caracterizado porque sales del DL-1-fenil-2-acinitro-propanodiol-1,3 se tratan en medio ácido con agentes receptores o fijadores del nitrito, de la mezcla obtenida se separa el DL-treo-1-fenil-2-nitro-propanodiol, se trata el residuo con bases, se separa la combinación acinitro entonces formada, se trata ésta en medio ácido con agentes fijadores del nitrito de la mezcla obtenida de los 1-fenil-2-nitro-propanodiol-1,3 diastereómeros libres se separa la combinación treo, después la combinación eritro permanente se convierte de nuevo en la sal acílica y ésta nuevamente se convierte en la mezcla de los nitropropanodiol-1,3 diastereómeros.

155 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la conversión de la aci-combinación en la mezcla de isómeros de las nitrocombinaciones



- 7 -

242736

JUN 28

libres se realiza mediante sales de la hidroxilamina con ácidos minerales.

160

B.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque la separación de la combinación treo por cristalización se facilita agregando éter n-dibutílico.

165

4.-"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DL-TREO-1-FENIL-2-NITRO-PROPANODIOL-1,3".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 de Junio de 1.958.

Laubhards