

3.347.46
COPIA

PATENTE DE INVENCION

Br 156

CONCEDIDA

Int. Cl.: C07C

22 JUL. 1976

Memoria Descriptiva

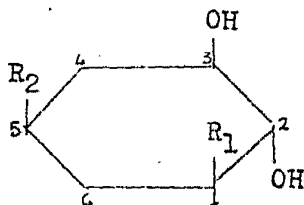
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CICLOHEXANODIOL.

Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en Avenue
Pierre ler de Serbie, 39, F - 75008 PARIS,
Francia.-

Esta invención se relaciona con un procedimien-
to para preparar compuestos alicíclicos, en particular
nuevos derivados de ciclohexanodiol, de fórmula general:

**POOR
QUALITY**



5.

en la que R_1 y R_2 , que son idénticos, representan cada uno un grupo N_3 ó NH_2 .

Estos dos derivados de ciclohexanodiol corresponden a la siguiente terminología química:

10. 1D-(1,3,5/2)-1,5-diazido-2,3-ciclohexanodiol, y
1D-(1,3,5/2)-1,5-diamino-2,3-ciclohexanodiol.

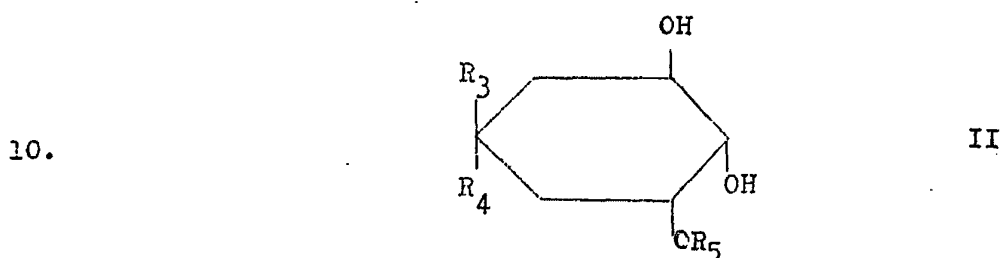
15. La presente invención incluye también dentro de su alcance las sales de adición de ácido del diaminociclitol de fórmula I, especialmente de aquel compuesto de fórmula I que contiene dos grupos NH_2 . Estas sales de adición de ácido pueden ser o bien simples (mono-), es decir, formadas a partir de una molécula del diaminociclitol y una molécula de ácido, o bien dobles (di-), es decir, formadas a partir de una molécula de diaminociclitol y dos moléculas de ácido.
- 20.

Las nuevas diazidas de fórmula I constituyen unos productos intermedios particularmente valiosos.

La nomenclatura usada en esta memoria es la presentada bajo Recommended Rules por I.U.P.A.C. - I.U.B.

Tentative Cyclitol Nomenclature Rules - Eur. J. Biochem. 5, 1, (1.968).

5. El compuesto de fórmula I que contiene dos grupos N_3 se puede preparar por calentamiento, en un medio adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o hexametilfosfotriamida, y en presencia de una azida de metal alcalino, por ejemplo azida sódica, de un compuesto de fórmula:



15. en la que R_3 es un grupo N_3 cuando R_4 representa un átomo de hidrógeno o R_3 es un átomo de hidrógeno cuando R_4 es un grupo alcanosulfonilo, tal como un grupo metanosulfonilo, o un grupo arenosulfonilo, tal como un grupo p-toluenosulfonilo o p-bromobencenosulfonilo, y R_5 es un grupo alcanosulfonilo, tal como un grupo metanosulfonilo, o un grupo arenosulfonilo, tal como un grupo p-toluenosulfonilo o p-bromobencenosulfonilo, para obtener la diazida deseada de fórmula I.
- 20.

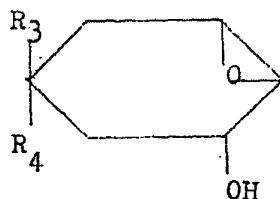
25. El otro compuesto de fórmula I, en especial el que contiene dos grupos NH_2 , puede prepararse por hidrogenación, en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol o hexametilfosfotriamida y en presencia de un

catalizador tal como níquel Raney, óxido de platino o paladio-carbono vegetal, de la diazida de fórmula I, obtenida por el proceso descrito anteriormente, para proporcionar el diaminociclitol de fórmula I, el cual puede tratarse, si se desea, con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, para formar una sal de adición de ácido.

5.

Los compuestos de fórmula II se pueden obtener tratando, en un disolvente adecuado, por ejemplo piridina, un epóxido de fórmula:

10.



III

15.

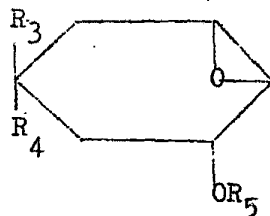
en la que R₃ y R₄ se definen como anteriormente en la fórmula II, con un cloruro de fórmula:



IV

20.

en la que R₅ se define como anteriormente en la fórmula II, para proporcionar el epóxido de fórmula:



V

25.

en la que R_3 , R_4 y R_5 tienen los mismos significados que en la fórmula II.

5. El compuesto de fórmula V así obtenido, se somete entonces a un tratamiento ácido mediante calentamiento, por ejemplo en una solución acuosa de ácido sulfúrico, lo cual proporciona el compuesto requerido de fórmula II.

10. Entre los compuestos de fórmula III, 1L-2,3-anhidro-5-O-tosil-1,2,3,5/0-ciclohexanotetrol y 1L-2,3-anhidro-(1,2,3/5)-5-azido-1,2,3-ciclohexanotriol, son compuestos conocidos que se han descrito específicamente en la patente belga núm. 805.949 y en la publicación de patente alemana No. 2.352.061.

15. Los otros compuestos de fórmula III pueden prepararse por el mismo método que el descrito en la citada patente belga y en dicha publicación de patente alemana para la preparación de los dos derivados de fórmula II previamente citados.

20. De los dos nuevos derivados de ciclohexanodiol de la invención, la diazida de fórmula I constituye un compuesto intermediario muy útil que puede emplearse, por ejemplo, para la preparación del correspondiente diaminociclitol de fórmula I y sus sales. El diaminociclitol de fórmula I constituye también un producto intermedio muy útil. Este compuesto es particularmente valioso debido

al hecho de que su estructura química contiene una disposición estérica de grupos amino e hidroxilo que es análoga pero, sin embargo, diferente de los diaminociclitoles naturales incluidos en la composición molecular de antibióticos de la serie hibrimicina.

5.

Sin embargo, el diaminociclitol de la invención no es un compuesto muy estable ya que se deteriora de un modo claramente rápido. Por lo tanto, no puede almacenarse fácilmente y, en consecuencia, deberá prepararse inmediatamente antes de su empleo.

10.

Por otro lado, la diazida de fórmula I, que se puede emplear para la preparación de este diaminociclitol es fácil de manejar, muy estable y se puede almacenar durante largos periodos de tiempo lo cual significa que ofrece la ventaja apreciable de poderse disponer de la misma inmediatamente cuando se requiera, sin que sea necesario tener que prepararla cada vez que su uso esté indicado. Además, la presencia de los grupos azida en la diazida de fórmula I, confiere a esta molécula un elevado grado de reactividad y, en particular, permitirá la realización de reacciones ulteriores que, de otro modo, serían imposibles o al menos muy difíciles.

15.

20.

25.

Como anteriormente se ha indicado, la diazida de fórmula I se puede usar, por ejemplo, para preparar el diaminociclitol de la invención.

- El método de preparación aplicado para esta finalidad, según la invención, consiste en la reducción catalítica de la diazida correspondiente a la fórmula I y presenta varias ventajas que le hacen admirablemente adecuado para emplearse a escala industrial. De hecho, la operación de reducción en cuestión puede realizarse sin aplicar calor desde una fuente exterior y se puede efectuar a presión atmosférica. Estas condiciones operativas son más ventajosas a causa de que evitan el empleo de energía y la necesidad de trabajar bajo presión, lo cual, desde luego, aumenta la seguridad del operario. En adición, el diaminociclitol así preparado se obtiene sin impurezas por lo que es innecesario cualquier operación ulterior de separación, tan costosa a escala industrial.
5. Debido a que la diazida de fórmula I se puede convertir al correspondiente diaminociclitol y sus sales sin dificultad y con un buen rendimiento, éste diaminociclitol se puede preparar a partir de la diazida de fórmula I siempre que se requiera.
10. Por lo tanto, debido al hecho de que la nueva diazida de fórmula I se puede convertir fácil y rápidamente al correspondiente diaminociclitol, se puede considerar que éste último compuesto es disponible casi tan fácilmente como si pudiera prepararse y almacenarse bastante antes de su empleo.
- 15.
- 20.
- 25.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

Preparación de 1D-(1,3,5/2)-1,5-diazido-2,3-ciclohexanodiol
(fórmula I)

5. a) 1L-2,3-anhidro-1,5-di-O-tosil-1,2,3,5/0-ciclohexanotetrol
(fórmula V)

A una temperatura de 0°C, se añaden, gota a gota, 4 g de cloruro de tosilo (cloruro de p-toluenosulfonilo) disueltos en 25 ml de piridina, a una solución de 4 g de 10. 1L-2,3-anhidro-5-O-tosil-1,2,3,5/0-ciclohexanotetrol en 20 ml de piridina. El medio de reacción se deja reposar durante 20 horas a 0°C y se vierte entonces en hielo. La mezcla se extrae varias veces con cloroformo y los extractos cloro-
fórmicos se lavan con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar el cloroformo y la piridina, 15. se aísla una espuma blanca que proporciona 4,3 g de cristales después de la cristalización en metanol. El producto así obtenido se lava tres veces con 10 ml de metanol.

De este modo, se obtienen cristales analíticos de 1L-2,3-anhidro-1,5-di-O-tosil-1,2,3,5/0-ciclohexanote- 20. trol después de la recrystalización en acetato de etilo. P.F. 143,5-145°C.

$$[\alpha]_D^{25} = + 34^\circ \text{ (c = 1,93, cloroformo).}$$

A temperatura ambiente, se trata el licor madre de cristalización en metanol con 6 ml de una solución de 25.

metilato de sodio, preparado a partir de 2 g de sodio en 75 ml de metanol. Después de varios minutos, precipitan cristales. La mezcla se deja reposar durante una hora más y se filtra entonces.

5. De este modo, se obtienen 1,3 g más del ditosilato deseado, lo cual representa finalmente 5,6 g de 1L-2,3-anhidro-1,5-di-O-tosil-1,2,3,5/0-ciclohexanotetrol. Rendimiento total: 90%.

b) 1L-1,5-di-O-tosil-1,2,5/3-ciclohexanotetrol (fórmula II)

10. En un matraz que contiene 3,2 g de 1L-2,3-anhidro-1,5-di-O-tosil-1,2,3,5/0-ciclohexanotetrol, preparado como se ha descrito anteriormente, disueltos en 10 ml de 1,2-dimetoxi-etano, se añaden 50 ml de una solución acuosa 1,5N de ácido sulfúrico.

15. El medio de reacción se refluje durante 150 minutos y se enfría a 0°C a la vez que aparece la fase de desmezclado. La mezcla se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrae luego con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de evaporar

20. los disolventes, se obtiene una espuma blanca que proporciona 3,1 g de 1L-1,5-di-O-tosil-1,2,5/3-ciclohexanotetrol después de la cristalización en cloroformo (rendimiento: 90%).

25. El producto analítico funde a 121-123°C después

de la recristalización.

$$\left[\alpha\right]_D^{25} = +10^{\circ} \text{ (c = 1, etanol).}$$

c) 1D-(1,3,5/2)-1,5-diazido-2,3-ciclohexanodiol (fórmula I)

5. A una mezcla de 2,6 g de azida sódica en 50 ml. de N,N-dimetilformamida, se añaden 4,5 g de 1D-1,5-di-O-tosil-1,2,5/3-ciclohexanotetrol, preparado como anteriormente se ha descrito.

10. La solución negra así obtenida, se refluje durante 2 horas, se vierte en agua helada y se extrae luego con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. De este modo, se aislan 1,92 g de un aceite negro, que es muy fluido, y que se decolora parcialmente por medio de carbón animal en etanol.

15. Así, se obtienen 1,2 g de 1D-(1,3,5/2)-1,5-diazido-2,3-ciclohexanodiol, en forma de cristales beige, después de dos recristalizaciones sucesivas en una mezcla de cloroformo/éter de petróleo. Esto representa un rendimiento del 60%.

20. P.F. 62-63,5°C.

$$\left[\alpha\right]_D^{25} = + 2^{\circ} \pm 1 \text{ (c = 1, metanol).}$$

EJEMPLO 2

Preparación de dihidrocloruro de 1D-(1,3,5/2)-1,5-diamino-2,3-ciclohexanodiol.

25. A una solución de 0,49 g de 1D-(1,3,5/2)-1,5-dia-

zido-2,3-ciclohexanodiol, preparado como antes se ha descrito, en 25 ml de etanol, se añaden 2 ml de níquel Raney (es decir, un catalizador de níquel finamente dividido obtenido disolviendo con álcali el aluminio de una aleación de níquel-aluminio).

5.

El medio de reacción se hidrogena durante 5 horas. El catalizador se separa entonces por filtración sobre Celite (un producto de sílice de diatomeas comercialmente disponible, siendo la palabra "Celite" una marca registrada) y se enjuaga varias veces con una mezcla de 50 partes de metanol/50 partes de agua. La solución hidrogenada y el licor de enjuagado se recogen y se evapora el conjunto hasta sequedad. De este modo, se obtienen 0,33 g de 1D-(1,3,5/2)-1,5-diamino-2,3-ciclohexanodiol en forma de una espuma ligeramente coloreada de violeta. Esta espuma permanece homogénea en un ensayo cromatográfico de capa delgada de celulosa usando como disolvente una mezcla de 2 partes de piridina + 1 parte de solución amoniacal + 2 partes de etanol + 1 parte de agua.

10.

15.

20.

Los 0,33 g de diamina, así obtenidos, se reciben en 5 ml de metanol absoluto y 3,5 ml de una solución de metanol/ácido clorhídrico al 10 %.

La solución se deja reposar durante 12 horas a 0°C y se centrifugan los cristales así formados.

25.

Así, se obtienen 0,2 g de dihidrocloruro de

1D-(1,3,5/2)-1,5-diamino-2,3-ciclohexanodiol en forma de cristales higroscópicos después de la recristalización en una mezcla de metanol/éter.

P.F. 230-232°C.

5. $[\alpha]_D^{25} = + 3,5^\circ \pm 1$ (c = 1,17, agua).

Después de la cristalización de los distintos licores madre en una mezcla de metanol/éter, se aísla otra cantidad de unos 0,25 g del dihidrocloruro deseado. Rendimiento total: 90%.

10. EJEMPLO 3

Preparación de 1D-(1,3,5/2)-1,5-diazido-2,3-ciclohexanodiol

a) Preparación de 1L-2,3-anhidro-5-azido-1-O-tosil-1,2,3/5-ciclohexanotriol (fórmula V).

15. A una solución de 125 mg de 1L- 2,3-anhidro-(1,2,3/5)-5-azido-1,2,3-ciclohexanotriol en 3 ml de piridina, previamente enfriada, se añaden 280 mg de cloruro de tosilo. El avance de la reacción se controla por cromatografía de capa delgada usando una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo, bajo revelado ultravioleta. Después de 12 horas, 20. la reacción se acaba y se lleva a cabo la extracción con cloroformo. Esto proporciona 192 mg de un aceite claro, muy viscoso, que se purifica luego por cromatografía de capa delgada.

25. De este modo, se obtiene 1L- 2,3-anhidro-5-azido-1-O-tosil-1,2,3/5-ciclohexanodiol.

$[\alpha]_D^{25} = + 35^\circ$ (c = 1,28, cloroformo).

Análisis: C₁₃ H₁₅ O₄ SN₃

	C %	H %	N %	S %
Calculado	50,47	4,89	13,58	10,37
Encontrado	50,26	4,90	13,33	10,39

5. b) Preparación de 1L-5-azido-1-0-tosil-1,2/3,5-ciclohexano-
tríol (fórmula II).

A una solución de 150 mg de 1L- 2,3-anhidro-5-
azido-1-0-tosil-1,2,3/5-ciclohexanotriol, preparado como
anteriormente se ha descrito, en 2 ml de 1,2-dimetoxi-etano,
10. se añaden 2 ml de una solución acuosa 1,5 N de ácido sulfú-
rico. El medio de reacción se refluye durante 150 minutos
y el avance de la reacción se controla por cromatografía
de capa delgada usando como disolvente una mezcla de ace-
tato de etilo/éter de petróleo 7/3. La mezcla se enfría
15. luego a 0°C y se neutraliza con una solución acuosa de bi-
carbonato sódico. Tras esto, la mezcla se extracta con
acetato de etilo, lo cual proporciona 102 mg de un produc-
to oleoso que presenta varias manchas de impurezas visi-
bles por cromatografía de capa delgada.

20. De este modo, se obtiene 1L-5-azido-1-0-tosil-1,2/
3,5-ciclohexanotriol en un rendimiento del 64%.

La presencia de dos grupos hidroxilo se confirma
por medio del espectro R.M.N. de este producto después de
la deuteración.

c) Preparación de 1D-(1,3,5/2)-1,5-diazido-2,3-ciclohexanodiol (fórmula I).

5. A una mezcla de 50 mg de azida sódica y 2 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 100 mg de 1L-5-azido-1-0-tosil-1,2/3,5-ciclohexanotriol, preparado como anteriormente se ha descrito. El medio de reacción se refluxe durante 2 horas y la solución marrón resultante se vierte en agua helada. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora bajo vacío parcial y se aislan 30 mg de un aceite marrón que, después de la decoloración con carbón animal y cristalización en una mezcla de cloroformo/éter de petróleo, proporciona el producto deseado.

10. De este modo, se obtienen 23 mg de 1D-(1,3,5/2)-1,5-diazido-2,3-ciclohexanodiol en forma de cristales que funden a 61,5-63,5°C.

$$[\alpha]_D^{25} = + 29,1 (c = 1,36, \text{ metanol.})$$

N O T A

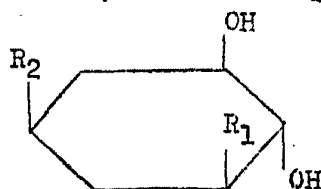
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También

25. se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud

de Patente, presentada en Francia, con fecha 15 de febrero de 1.974, bajo el número 74 05110; acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia

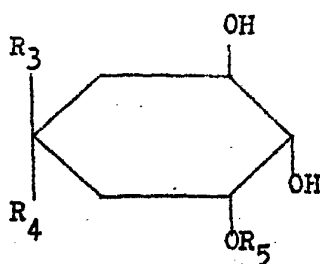
5. del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CICLOHEXANODIOL; caracterizándose por lo siguiente:

- 1.- Procedimiento para preparar derivados de ciclohexanodiol, de fórmula general:



I

15. en la que R₁ y R₂, que son iguales o diferentes, representan cada uno un grupo N₃ o NH₂; y las sales de adición de ácido del derivado que contiene dos grupos NH₂; caracterizado porque un compuesto de fórmula:



II

20. en la que R₃ se elige de entre un grupo N₃, cuando R₄ es un átomo de hidrógeno, y un átomo de hidrógeno, cuando

25.

R_4 es un grupo alcanosulfoniloxi o arenosulfoniloxi, y R_5 es un grupo alcanosulfonilo o arenosulfonilo, se calienta en un medio adecuado y en presencia de una azida de metal alcalino: a) para formar la diazida requerida de fórmula I, b) para formar la diazida requerida de fórmula I, la cual se hidrogena adicionalmente, en un disolvente adecuado y en presencia de un catalizador adecuado, para obtener el diaminociclitol requerido de fórmula I, el cual, si se desea, se puede tratar con una cantidad adecuada de un ácido orgánico o inorgánico para proporcionar una sal de adición de ácido de dicho diaminociclitol.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio adecuado es N,N-dimetilformamida o hexametilfosfotriamida.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo alcanosulfoniloxi es un grupo metanosulfoniloxi; el grupo arenosulfoniloxi es un grupo p-toluenosulfoniloxi o p-bromobencenosulfoniloxi; el grupo alcanosulfonilo es un grupo metanosulfonilo; y el grupo arenosulfonilo es un grupo p-toluenosulfonilo o p-bromobencenosulfonilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la azida de metal alcalino es azida sódica.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente adecuado es metanol, etanol, isopropanol o hexametilfosfotriamida.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador es níquel Raney, óxido de platino o paladio-carbón vegetal.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido inorgánico es ácido clorhídrico o sulfúrico.

10. 8.- Procedimiento para preparar derivados de ciclohexanodiol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid,

14 FEB. 1975

LABAZ.-

J. GÓMEZ ACEBO Y BODEY

p. Firmado: L. Goeta Fernández

