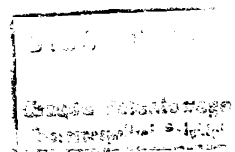


Warszawa, dnia 7 października 1953 r.

CO7c 91/20



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 35388

Kl. 12 o, 5/03

Chinoín gyógyszer és vegyészeti termékek gyára r. t.
(Dr Kereszty és Dr Wolf)

(Ujpest, Węgry)

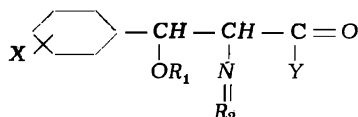
Sposób wytwarzania 1-fenylo-2-amino- -1,3-propandiolu i jego pochodnych

Udzielono patentu z mocą od dnia 5 stycznia 1951 r.

Pierwszeństwo: 7 stycznia 1950 r. (Węgry)

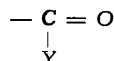
Znany jest 1-fenylo-2-amino-1,3-propandiol podobnie jak jego pochodne, posiadające podstawniki w reszcie fenyłowej, jak również *N*-acylopochodne tych ostatnich (Am. Chem. Soc., 2458 — 2475, 1949).

Stwierdzono, że 1-fenylo-2-amino-1,3-propandiol i jego pochodne można otrzymywać ze związków o wzorze ogólnym:



(w którym R_1 oznacza grupę alkylową, aralkylową lub cykloalkylową, R_2 oznacza resztę kwasu dwukarbonowego, X oznacza wodór, chlorowec, grupę nitrową, aminową lub acyloaminową, albo też grupę, która może być przeprowadzona w te

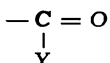
grupy, Y zaś oznacza wodór lub chlorowec), zamieniając grupę



na grupę CH_2OH działaniem środków redukujących oraz odszczepiając grupy R_1 i R_2 z wytworzeniem grup OH i NH_2 .

W przypadku jeżeli w związku o wzorze ogólnym Y oznacza chlorowec, redukcję haloidków kwasowych przeprowadza się za pomocą złożonego wodorku boru i metalu alkalicznego, zwłaszcza wodorku borowo-sodowego lub borowo-litowego, po czym grupy R_1 i R_2 odszczepia się. Jeżeli wychodzi się ze związku, w którym X oznacza wodór, to znaczy reszta fenyłowa nie posiada żadnego podstawnika, można wprowadzić

dział do tej reszty grupę nitrową w ten sposób, iż grupę CH_2OH , otrzymaną przez redukcję grupy



acyluje się, tak wytworzony związek acylowy nitruje się, a następnie odszczepia się grupy R_1 , R_2 i grupę acylową. Jako produkty wyjściowe nadają się zwłaszcza związki, w których R_2 oznacza resztę kwasu ftalowego lub bursztynowego; poza tym nadają się związki, w których X oznacza grupę nitrową, acyloaminową lub podstawnik, który można zamienić na te grupy, np. chlorowec w pozycji para.

Redukcję aldehydów można przeprowadzić w znany sposób, np. za pomocą pierwszorzędowych lub drugorzędowych alkoholi w obecności alkoholu glinu. Ten sposób postępowania nadaje się szczególnie do redukcji aldehydów, które posiadają w reszcie fenylowej podstawioną grupę nitrową, gdyż ta w czasie reakcji pozostaje bez zmiany. Poza tym można również przeprowadzać redukcję pyłem cynkowym i kwasem solnym lub przez katalizyczne uwodornianie. To ostatnie można przeprowadzać zwłaszcza przy użyciu metali szlachetnych jako katalizatora, a w szczególności palladu i platyny.

Redukcję chlorków kwasów za pomocą wodoru borowo-sodowego lub borowo-litowego można przeprowadzać w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. w dwuoksanie. Jeżeli redukuje się sposobem według wynalazku aldehydy, których reszta fenylowa jest nie podstawiona, można w dalszym ciągu nitrować otrzymane alkohole po zabezpieczeniu wolnych grup wodorotlenowych przez acylowanie. Przez to dochodzi się do związków zawierających grupę nitrową w reszcie fenylowej. Stwierdzono korzystne użycie stężonego kwasu azotowego do przeprowadzania tego nitrowania. W celu ochrony grup wodorotlenowych można je estryfikować tworząc estry kwasu octowego, propionowego lub benzoowego, stosując odpowiednie środki estryfikujące, np. bezwodniki tych kwasów. Związki, otrzymane przez redukcję lub przez nitrowanie bądź acylowanie produktów redukcji, mogą ewentualnie po odłączeniu podstawników grupy oksy lub aminowej być poddane działaniu środków N -acylujących. Można np. postąpić w ten sposób, że odalkylowane i odacylowane 1,3-dwuoksy-2-aminopropany acyluje się w środowisku alkalicznym działaniem bezwodnika dwuchlorooctowego, bezwodnika octowego lub chlorku dwuchloroacetyl. Acylowanie można również przeprowadzić za pomocą estru kwasu dwuchlorooctowego, np. metylowego lub etylowego.

Produkt uprzednio N -acylowany można przeprowadzić przez hydrolizę w środowisku kwaśnym w związek z wolnymi grupami oksy i aminowymi. Kwaśną hydrolizę można przeprowadzić np. przez ogrzewanie ze stężonym roztworem wodnym bromowodoru. Resztę acylową można również odłączyć przez alkaliczne zmydlenie. Można np. grupę dwuacyloaminową oraz ewentualnie grupę acylową znajdującą się w pozycji 3 odszczepić za pomocą hydrazyny w środowisku alkoholowym. Po odłączeniu grupy acylowej odłącza się grupę eterową, np. za pomocą stężonego wodnego roztworu bromowodoru.

Po odłączeniu reszt R_1 i R_2 lub reszty acylowej, znajdującej się w pozycji 3, otrzymuje się dwuoksyaminy, które można znanymi metodami rozdzielić na izomery optycznie czynne, następnie zaś optycznie czynne produkty poddać N -acylowaniu.

Poza tym można również postępować w ten sposób, że po odłączeniu grup acylowych otrzymane zeteryfikowane aminodiole najpierw rozdzielić na składniki optycznie czynne, a następnie dopiero odłączyć grupy eterowe. Przy tym postępowaniu racemizacja nie następuje lub następuje jedynie w nieznacznym stopniu.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku są wartościowymi produktami pośrednimi do otrzymywania biologicznie czynnych związków, np. silnie działających antybiotyków. Związek 1-treo-1-(p -nitrofenylo)-2-dwuchloroacetamino-1,3-propandiol jest czynny i wydzielono go z pożywki, na której hodowano *Streptomyces venezuelae*. Związek ten otrzymano również i innym sposobem syntetycznym. Związki wyjściowe jak i produkty końcowe, otrzymane sposobem według wynalazku, mogą posiadać cztery stereoizomery, ponieważ związki te zawierają dwa asymetryczne atomy węgla. Te cztery izomery tworzą dwa szeregi antypodów, z których każdy składa się z jednej odmiany prawoskrętnej i jednej lewoskrętnej.

Sposób według wynalazku nadaje się do stosowania dla każdej z tych czterech odmian stereoizomerycznych, a powstające produkty nie ulegają w czasie reakcji objętych tym sposobem żadnym zmianom konfiguracji. Podane tu wzory, jeśli tylko nie zaznaczono inaczej, przedstawiają dowolny z czterech izomerów. W miarę potrzeby można związki wyjściowe lub produkty końcowe rozdzielić zwykłymi metodami na izomery optycznie czynne.

Przykład I. Otrzymywanie *dl*-treo-1-fenyl-1-metoksy-2-ftalimino-3-propanolu z aldehydu *dl*-treo-2-fenyl-2-metoksy-1-ftalimino-propionowego.

0,99 g wymienionego aldehydu rozpuszcza się w 37 ml bezwodnego izopropanolu i po dodaniu 0,38 g izopropylanu glinu ogrzewa w kolbie zaopatrzony w kolumnę destylacyjną w ten sposób, że w ciągu 45 minut oddestylowuje się pięciokrotnie po 5 ml destylatu, przy czym oddestylowany izopropanol uzupełnia się za każdym razem. Nieco mętny roztwór odparowuje się do sucha pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza się w 70 ml eteru w obecności 20 ml *n*-kwasu solnego. Roztwór w eterze przemywa się roztworem kwasnego węglanu sodu, a następnie wodą, po czym osusza się nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Otrzymuje się jasno żółty olej, który wkrótce zestala się. Produkt zadaje się małą ilością eteru i odsacza. Otrzymuje się 0,58 g *dl*-treo-1-fenyl-1-metoksy-2-ftalimino-3-propanolu w bezbarwnych tafelkowatych kryształach. Temperatura topnienia związku wynosi 108—110° C.

Wychodząc z aldehydu 2-(*p*-nitrofenyl)-2-metoksy-1-ftaliminopropionowego otrzymuje się według tegoż przykładu 1-(*p*-nitrofenyl)-1-metoksy-2-ftalimino-3-propanol, 3-acetylopo pochodną tego produktu można otrzymać w ten sposób, że 1-fenyl-1-metoksy-2-ftalimino-3-propanol acetyluje się bezwodnikiem octowym, a otrzymana 3-acetylopo pochodną nitruje się stężonym kwasem azotowym, wstrząsając wymieniony związek z kwasem w temperaturze 25—30° C w ciągu 15 minut.

Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, a otrzymany surowy związek nitrowy przekrystalizowuje się, np. z eteru octowego.

Przykład II. Otrzymywanie *dl*-treo-1-fenyl-1-metoksy-2-amino-3-propanolu.

0,55 g *dl*-treo-1-fenyl-1-metoksy-2-ftalimino-3-propanolu rozpuszcza się w 2 ml wrzącego absolutnego alkoholu i zadaje roztworem 3,4 ml wodzianu hydrazyny w absolutnym alkoholu, który zawiera ilość hydrazyny równoważną związkowi ftalowemu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu jednej godziny. Początkowo klarowny roztwór zamienia się po około 10 minutach na gęstą papkę wskutek wydzielania ftalohydrazynu. Mieszaninę odparowuje się pod próżnią. Pozostałość ekstrahuje się trzykrotnie 4 ml *n*-kwasu solnego. Kwaśny roztwór wytrząsa się dwukrotnie z 5 ml chloroformu, następnie alkalinizuje 3 ml 5 *n* wodorotlenku sodu i ponownie wytrząsa trzykrotnie z 6 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy osusza się nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Pozostaje 0,29 g jasno żółtego oleju. Olej ten stanowi 1-fenyl-1-metoksy-2-amino-3-propanol. Wy-

dajność jego jest prawie teoretyczna. Produkt ten można w miarę potrzeby rozdzielić na izomery optycznie czynne za pomocą kwasu *d*-kamforosulfonowego.

Jeżeli w sposób powyżej opisany ogrzewa się *dl*-treo-1-(*p*-nitrofenyl)-1-metoksy-2-ftalimino-3-propanol z alkoholowym roztworem hydrazyny, można otrzymać z prawie teoretyczną wydajnością *dl*-treo-1-(*p*-nitrofenyl)-1-metoksy-2-amino-3-propanol.

Przykład III. Otrzymywanie *treo*-1-fenyl-1-oksy-2-amino-3-propanolu i jego pochodnych.

0,29 g otrzymanego według przykładu II 1-fenyl-1-metoksy-2-amino-3-propanolu ogrzewa się w łaźni olejowej w temperaturze 100° C z 1,5 ml 50% go wodnego roztworu bromowodoru pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do suchości pod próżnią. Pozostałość zadaje się trzykrotnie 1 ml wody i destyluje. Otrzymaną krystaliczną jasno-brunatną pozostałość rozpuszcza się w 9 ml wody i ogrzewa w ciągu 50 minut w atmosferze azotu w gorącej łaźni wodnej. Roztwór przesączony od nieznaczного zmętnienia wytrząsa się dwukrotnie z 3 ml chloroformu, alkalinizuje 0,5 ml 1/5 *n* wodorotlenku sodu oraz wytrząsa się dwukrotnie z 3 ml eteru w celu usunięcia ewentualnego nierozłożonego eteru metylowego. Następnie produkt, do którego dodano 1 ml 1/5 *n* wodorotlenku sodu, wytrząsa się z 0,2 g chlorku *p*-nitrobenzoilu w 20 ml bezwodnego eteru, chłodząc wodą z lodem. Otrzymane kryształy odsacza się i przemywa wodą i eterem. Otrzymuje się *treo*-1-fenyl-1-oksy-2-(*p*-nitrobenzoilo)-amino-3-propanol, który po przekrystalizowaniu z alkoholu absolutnego wykazuje w stanie czystym temperaturę topnienia 193—194° C.

Wychodząc z 1-(*p*-nitrofenyl)-1-metoksy-2-amino-3-propanolu dochodzi się w powyższy sposób do 1-(*p*-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propanediolu, z którego według powyższego przykładu można otrzymać również pochodną *p*-nitrobenzoilową. Jeżeli wyodrębnione pochodne *N*-*p*-nitrobenzoilowe ogrzewa się do wrzenia z mieszaniną kwasu octowego lodowatego i stężonego kwasu solnego w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, dochodzi się do odpowiednich pochodnych 2-aminowych.

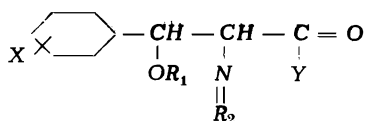
Jeżeli sposobem według tego przykładu odmetyluje się 1-1-fenyl- lub 1-(*p*-nitrofenyl)-1-metoksy-2-amino-3-propanol, otrzymuje się 1-1-fenyl- lub 1-(*p*-nitrofenyl)-2-amino-1,3-propanediol.

W przypadku *N*-acylowania otrzymanych aminodioli można postąpić w sposób następujący: 1 g 1-treo-1-(*p*-nitrofenyl)-2-amino-1,3-dwuoksypropanu ogrzewa się z 3 ml estru metylowego

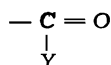
kwasy dwuchlorooctowego w ciągu 3 godzin w łaźni wodnej. Nadmiar estru metylowego kwasu dwuchlorooctowego usuwa się przez destylację pod próżnią, a otrzymaną krystaliczną pozostałość przekształca się parokrotnie z eteru octowego. Otrzymuje się w ten sposób l-treo- 1-(p-nitrofenylo)- 2-dwuchloroacetoamino- 1,3-propandiol.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-fenylo-2-amino-1,3-propandiolu i jego pochodnych, znamienny tym, że w związkach o wzorze ogólnym



(w którym R_1 oznacza grupę alkylową, aralkylową lub cykloalkylową, R_2 oznacza resztę kwasu dwukarbonowego, X oznacza wodór, chlorowec, grupę nitrową, aminową, acyloaminową lub grupę, która może być przeprowadzona w te grupy, Y zaś oznacza wodór lub chlorowec), grupę



przeprowadza się w grupę CH_2OH działaniem środków redukujących, następnie przez odszczepienie grup R_1 i R_2 tworzy się grupy OH i NH_2 w danych miejscach.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku jeżeli w związku o wymienionym wzorze ogólnym Y oznacza chlorowec, redukcję przeprowadza się wodorkiem borowo-alkalicznym.
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, znamienny tym, że w przypadku jeżeli w związku o wzorze ogólnym X oznacza wodór, po przeprowadzeniu redukcji, grupę CH_2OH acyluje się, po czym przez nitrowanie otrzymanego produktu wprowadza się grupę nitrową do reszty fenylowej i następnie odszczepia się grupy R_1 i R_2 .

4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się związek o wzorze ogólnym, w którym R_2 oznacza resztę kwasu ftalowego lub bursztynowego.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się związek o wzorze ogólnym, w którym X oznacza grupę nitrową w pozycji para.
6. Sposób według zastrz. 1—5, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się odmianę optycznie czynną, zwłaszcza związek l-treo.
7. Sposób według zastrz. 1 oraz 3—5, znamienny tym, że związki o wzorze ogólnym, w których Y oznacza wodór, redukuje się pierwszorzędowymi lub drugorzędowymi alkoholami w obecności alkoholu glinu.
8. Sposób według zastrz. 1—7, znamienny tym, że odszczepianie reszt R_1 i R_2 przeprowadza się jednostopniowo lub w szeregu stopni przez hydrazynolizę lub hydrolizę, a zwłaszcza hydrolizę kwaśną.
9. Sposób według zastrz. 8, znamienny tym, że odszczepienie reszty R_2 za pomocą hydrazyny przeprowadza się w roztworze alkoholowym, a następnie odszczepienie reszty R_1 za pomocą stężonego wodnego roztworu bromowodoru.
10. Sposób według zastrz. 1—9, znamienny tym, że otrzymany 1-fenylo-2-amino-1,3-propandiol przeprowadza się w 1-fenylo-2-acyloamino-1,3-propandiol działaniem środka N-acylującego.
11. Sposób według zastrz. 10, znamienny tym, że do grupy aminowej podczas acylowania wprowadza się resztę kwasu dwuchlorooctowego.
12. Sposób według zastrz. 11, znamienny tym, że do wprowadzania reszty kwasu dwuchlorooctowego stosuje się ester alkylowy tego kwasu.

Chinoín gyógyszer és vegyészeti
termékek gyára r. t.
(Dr Kereszty és Dr Wolf)

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych

