



202125

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

202125

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR, DE UN MODO SELECTIVO, LOS MONO- Y DI-ACIL-DERIVADOS DE 1-P.NITROFENIL-2-AMINO-1,3-PROPANDIOLES", a favor de la firma italiana, S.A. FARMACEUTICI ITALIA, residente en Milán (ITALIA), 18 Via F. Turati.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Como es conocido, los 1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propandioles, tienen tres grupos funcionales acilables; resulta, no obstante, evidentemente importante, encontrar un método que permite obtener, de una manera selectiva, solamente los mono- y di-acil-derivados respectivos que ofrecen un interés particular para el síntesis del cloroanfenicol.

La peticionaria, de hecho, ya ha reivindicado la preparación de dichos mono- y di-acil-derivados, mediante una acilación selectiva de los 1-fenil-2-amino-1,3-propandioles, seguida de la nitración de los compuestos obtenidos, y por la subsiguiente migración de O en N de un grupo acílico (solicitudes de patente en Italia Nº 4.613/51 y 4.937/51).

Ahora se ha encontrado que las operaciones antes indicadas de acilación selectiva y de migración de un grupo acílico de O en N, eventualmente con saponificación parcial



202125

al mismo tiempo, son aplicables asimismo a los productos de partida, ya nitrados, es decir, a los 1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propandioles.

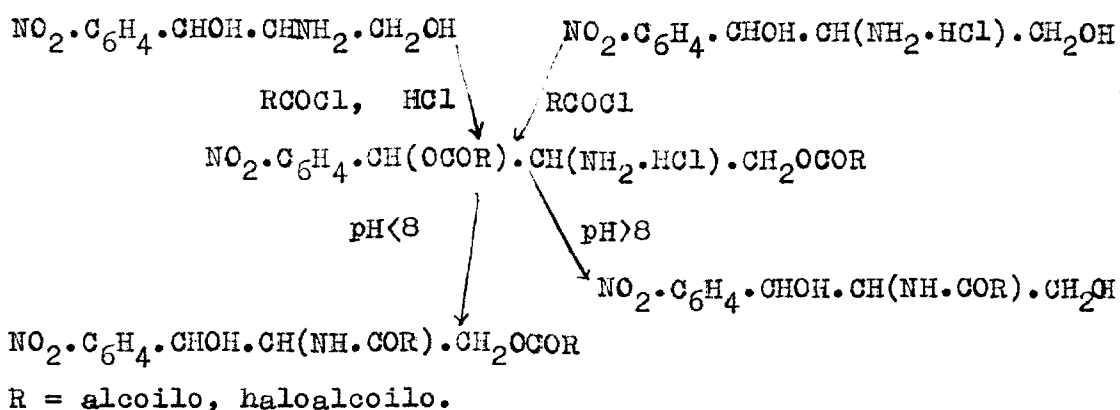
- Por lo tanto, constituye el objeto del presente inven
5. to, un procedimiento para la preparación selectiva de los mó
no- y di-acil-derivados de los 1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-
-propandioles, particularmente de los N-monoacil- y de los
N,O-di-acil-derivados, esencialmente caracterizado por el he
cho de que los 1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propandioles son
10. tratados con el cloruro de un ácido disuelto en el ácido co-
rrespondiente, saturados con ácido clorhídrico, y que los
clorhidratos O,O-diacílicos, así obtenidos, son sometidos a
la simple migración en N de un grupo acílico para obtener los
N,O-diacil-derivados, o a dicha migración con saponificación
15. simultánea del otro grupo acílico, para obtener los N-monoa-
cil-derivados.

- En particular, según el presente invento, la acilación
es conducida a temperaturas inferiores a 40°C., trabajando en
medio anhidro, mientras que los clorhidratos O,O-diacílicos,
así obtenidos, y eventualmente separados, son alcalizados
20. después de adición de agua, a un pH inferior a 8, para obte-
ner los N,O-diacil-derivados, o -para obtener los N-monoacil-
-derivados- son alcalizados a un pH superior a 8, después de
la dilución de la mezcla acuosa con un disolvente orgánico,
miscible con agua, tal como un alcohol, una cetona alifática,
25. o un éter cíclico, por ejemplo, el dioxano, de modo que se
obtiene una fase única, manteniendo la temperatura entre 0 y
30° C.

- El procedimiento según el invento es ilustrado por
30. el esquema reaccional siguiente



202125



5.

10.

15.

Como es conocido, los nitrofenilaminopropandioles, conteniendo dos átomos de carbono adyacentes, asimétricos, pueden existir en las seis siguientes formas: éritro (o reg. o cis), treo (o ψ o trans) y para cada una de éstas, en la forma dextrógira, levógira, o racémica; por lo tanto, queda entendido que, en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, donde no se facilita una especificación diferente, se refiere a una forma cualquiera de las citadas.

A título de ejemplo y sin limitación, a continuación se facilitan unos ejemplos del invento

EJEMPLO 1.

20.

10 gramos de treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propan-diol son disueltos en 20 cm³ de ácido acético glacial y se adicionan 30 cm³ de solución saturada de ácido clorhídrico en ácido acético glacial (aproximadamente un 8.5 por ciento) y 15 cm³ de cloruro de acetilo. Se diluye, después de una noche, con éter, y se obtiene el treo-1-p-nitrofenil-1,3-diacetoxi-2-aminopropan-clorhidrato; F 159-161°.

25.

15 gramos de dicho clorhidrato son disueltos en 60 cm³ de agua, alcalizando con 5 g. de bicarbonato de sosa. Se produce, primero, la precipitación de un aceite que cristaliza al instante.

30.

Se filtra y se seca; se obtiene el treo-1-p-nitrofenil



202125

-2-acetilamino-3-acetoxipropan-1-ol; F 162-163°.

EJEMPLO 2.

5. 10 gramos de éritro-1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propan diol-clorhidrato son suspendidos en una mezcla de 10 cm³ de solución saturada de ácido clorhídrico en ácido acético, más 10 cm³ de cloruro de acetilo. Se mantiene en agitación durante 15 horas y, seguidamente, se separa por filtración del éritro-1-p.nitrofenil-1,3-diacetoxi-2-aminopropan-clorhidrato, F 166-169°, que se ha formado.
10. 13 gramos de dicho clorhidrato son disueltos en 100 cm³ de agua, se añade 120 cm³ de acetona y, seguidamente, a 0°, 25 cm³ de NaOH N/2. Después de dos horas a 0°, se neutraliza con HCl N/1, separando por destilación en el vacío la acetona.
15. Por filtración se obtiene el éritro-1-p.nitrofenil-2-acetilamino-1,3-propandiol F. 192°.

EJEMPLO 3.

20. 10 gramos de L-(+)-1-nitrofenil-2-amino-1,3-propan diol son suspendidos en 24 cm³ de solución saturada de ácido clorhídrico en ácido acético (alrededor de un 11 por ciento) y se adiciona 16 cm³ de cloruro de acetilo. Después de una noche se separa por filtración del L-(+)-1-p.-nitrofenil-1,3-diacetoxi-2-aminopropan-clorhidrato, el cual, purificado por metanol-éter, presenta el punto de F. 170-172, (alfa)_D = 6,5 (c = 4,18; metanol).
25. 15 gramos de dicho clorhidrato son disueltos en 60 cm³ de agua, procediendo como ya se ha indicado en el Ejemplo 1. Se obtiene el L-(-)-1-p.nitrofenil-2-acetilamino-3-acetoxipropan-1-ol, que purificado por acetato de etilo funde a 134-136°, (alfa)_D = -19, 7° (c = 3,86; metanol).
- 30.



202125

EJEMPLO 4.

10 gramos de D-(-)-1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propan diol-clorhidrato son suspendidos en 10 cm³ de ácido dicloroa cético, y se adiciona 10 cm³ de cloruro de dicloroacetilo.

5. Después de una noche bajo agitación es enfriada la mezcla a 0°. Se añade hielo y un volumen igual de acetona, y la mezcla acuosa, así obtenida, es llevada a un pH de 8-9 con sosa cáu tica al 10 por ciento. Se mantiene a la temperatura de 0° du rante dos horas, se neutraliza con HCl 1/N, y se separa por destilación bajo el vacío, la acetona.

10. Por filtración se recoge el D-(+)-1-p.nitrofenil-2- -dicloroacetilamino-1,3-propandiol que recristalizado de agua funde a 149-150°; (alfa)_D = 19° (c = 5; etanol).

15. La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevar se a la práctica en otras variantes de ejecución que las indi cadas a título de ejemplo, empleando las proporciones, tiempos y temperaturas más adecuados a cada caso: por quedar todo élb comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

20. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente patente se acoge a los derechos de prioridad de la demanda italiana depositada el día 30 de ma yo de 1951, con el número provisional 6.062, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindica ciones:

25. 1ª.- Procedimiento para preparar selectivamente los mono- y di-acil-derivados de los 1-p.nitrofenil-2-amino-1,3-



202125

propandioles, en particular los N-mono- y los N,O-diacil-derivados, caracterizado por el hecho de que los l-p.nitrofenil--2-amino-1,3-propandioles son tratados con el cloruro de un ácido disuelto en el ácido correspondiente, saturado de ácido clorhídrico, y que los clorhidratos O,O-diacílicos, así obtenidos, son eventualmente sometidos a la simple migración en N, de un grupo acílico, para obtener los N,O-diacilderivados, o a la migración antes mencionada con simultánea saponificación del otro grupo acílico para obtener los N-monoacil-derivados.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que la acilación es conducida en medio anhidro a temperaturas inferiores a 40° C.

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado por el hecho de que los derivados O,O-diacílicos, eventualmente separados, son transformados en los derivados N,O-diacílicos correspondientes, mediante alcalización a un pH inferior a 8, después de haber previamente adicionado agua.

4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado por el hecho de que los derivados O,O-diacilicos, eventualmente separados, son transformados en los derivados N-monoacílicos correspondientes, mediante alcalización a un pH superior a 8, después de haber adicionado previamente agua y diluido la mezcla acuosa con un disolvente orgánico, miscible con agua, a temperatura comprendidas entre 0 y 30°.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 4^a, caracterizado por el hecho que se emplea como disolvente orgánico miscible con agua, un alcohol, o una cetona alifática, o un éter cíclico, tal como el dioxano.



202125

6^a.- Procedimiento para preparar, de un modo selectivo, los mono- y di-acil-derivados de l-p.nitrofenil-2-amino-1,3-propandioles.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 de febrero de 1952.-

S.A. FARMACEUTICI ITALIA.

p.a.