

317685

P.- 30.164

22 SEP. 1965

A 83296

U.S. 398.765 (I) LI (IMP)



317685

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

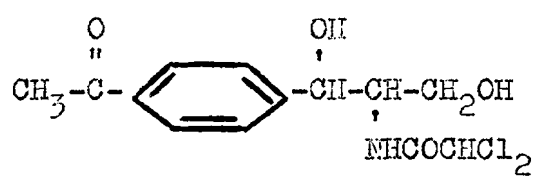
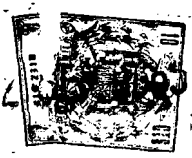
por VEINTE años

a nombre de WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-(P-ACETILFENIL)-2-(2,2-DICLOROACETAMIDO)-1,3-PROPANODIOL"

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de D,L-treo-1-(p-acetilfenil)-2-(2,2-dicloroacetamido) 1,3-propanodiol y D,L-eritro-1-(p-acetilfenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol, que pueden representarse, respectivamente, por las fórmulas siguientes:

5

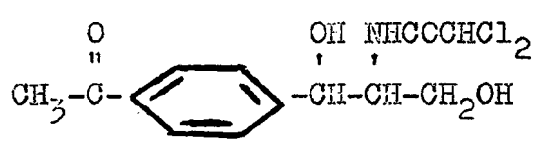


D,L-treo

317685

5

y



D,L-eritro

10

15

Esta invención incluye también en su objeto nuevos productos intermedios útiles para la producción de los compuestos anteriores.

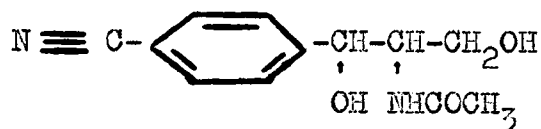
20

Los anteriores compuestos son nuevos antibióticos sintéticos de amplio espectro, especialmente el isómero treo, cuya utilidad se ha comprobado para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por organismos gram-positivos tales como los Staphylococcus, Streptococcus, y por organismos gram-negativos, tal como el Salmonella. Además, son útiles para las infecciones causadas por rickettsias y ciertos virus respiratorios. Estos compuestos, como nuevas y recientes composiciones de interés se describen en la Patente U.S. 3.183.265.

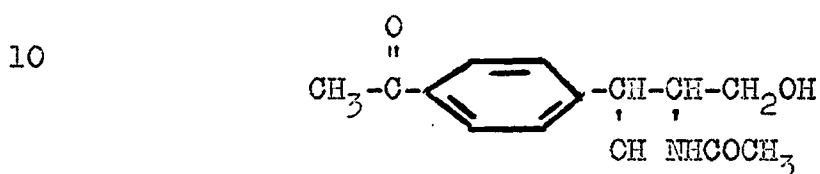
25

El método preparativo para los nuevos compuestos que se describen en las patentes antedichas implica, por ejemplo, tratar 2-acetamido-1-cianofenil-1,3-propanodiol de la fórmula

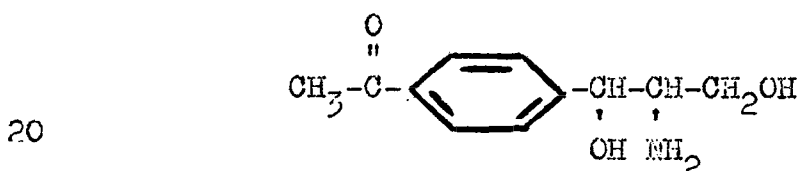
317685



5 con un reactivo de Grignard tal como CH_3MgI o alcohol litio, e hidrolizando después para producir un compuesto de la fórmula:



10 El compuesto anterior se somete a una hidrólisis adicional en un medio ácido, para formar un compuesto aminico de la fórmula:



que a su vez se hace reaccionar con dicloroacetato de metilo para producir los nuevos compuestos deseados.

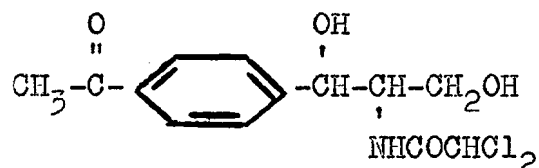
25 Según la presente invención, se ha encontrado ahora que estos compuestos pueden prepararse por medio de un método nuevo, original y totalmente sintético, que tiene considerable ventaja sobre la única vía preparativa hasta ahora conocida. Por medio del presente procedimiento se puede producir estos compuestos a partir de productos químicos simples, sin necesidad de utilizar el caro

30



2-acetamido-1-cianofenil-1,3-propanodiol intermedio como producto de partida.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un procedimiento para preparar 1-(p-acetilfenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol de la fórmula:



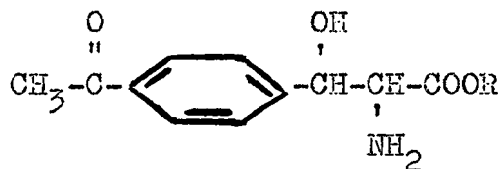
10

[D,L-treo y D,L-eritro]

caracterizado por

(a) reducir un éster de serina de la fórmula:

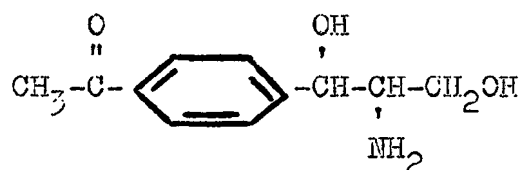
15



20

en la que R es un residuo de éster y en la que el grupo p-acetilo está protegido contra la reducción para formar el correspondiente compuesto de amino diol de la fórmula:

25



30

en la que el grupo p-acetilo conserva su

317685



grupo protector,

5

- (b) y después hacer reaccionar dicho compuesto de amino diol con un derivado acilante del ácido dicloroacético en el que el grupo protector que está sobre el grupo p-acetilo se separa antes o después de la reacción con dicho derivado acilante.

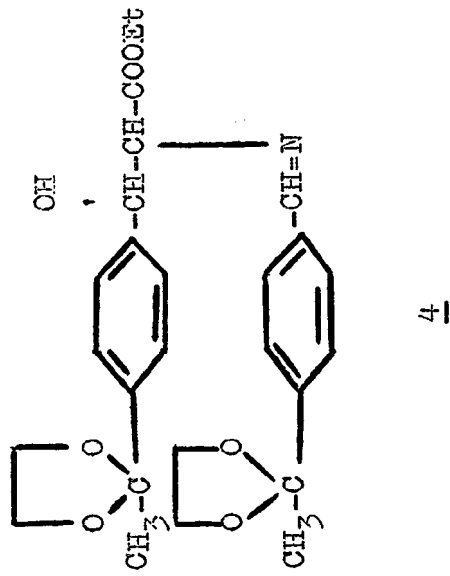
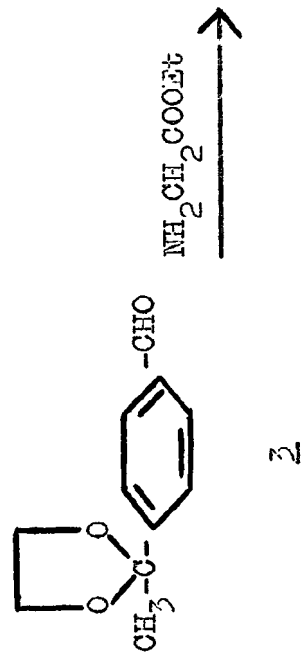
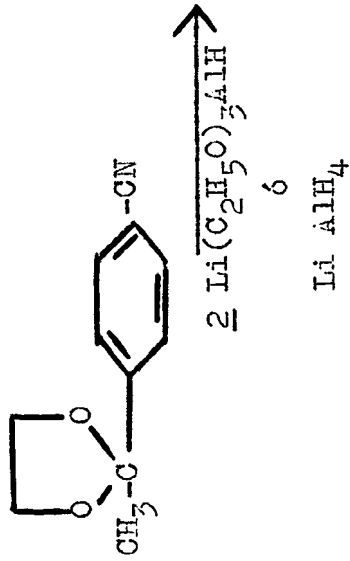
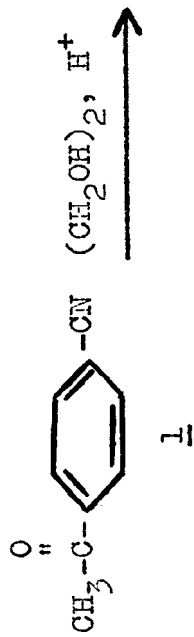
10

Las etapas de la reacción empleada en la presente invención para dar el isómero treó pueden ilustrarse convenientemente por medio del esquema siguiente:

317685



METODO A

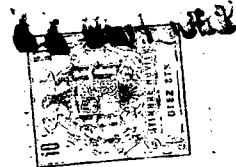


317685



Haciendo referencia al esquema anterior, la primera etapa implica la producción de p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-benzonitrilo (2) haciendo reaccionar p-acetilbenzonitrilo con glicol de etileno en presencia de un ácido, empleando un disolvente anhidro inerte tal como benceno, xileno o tolueno. La reacción se efectúa sometiendo a reflujo los materiales de partida durante aproximadamente 8 a 14 horas, bajo condiciones de separación de agua. Un ácido adecuado que puede emplearse en esta reacción es, por ejemplo, el ácido p-tolueno sulfónico.

La etapa siguiente implica la reducción del compuesto (2) con un agente reductor adecuado tal como hidruro de trietoxialuminio y litio o hidruro de aluminio y litio. Esta reducción se efectúa en una disolución en éter a una temperatura de aproximadamente 0º a 4º C durante un período de aproximadamente 30 minutos. El producto de reacción formado es p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-benzaldehído (3), que a su vez se trata con éster etílico de glicina recientemente destilado, en alcohol, para dar una base de Schiff (4). La base de Schiff (4) así obtenida se hidroliza con un peso equivalente de agua en presencia de cloruro de hidrógeno, para formar el compuesto (5). Se ha comprobado que en esta etapa es esencial emplear solamente un peso equivalente de agua en la hidrólisis para impedir la separación del radical cetral cíclico. Esta hidrólisis puede efectuarse a 25 º a 30 º C durante aproximadamente 12 a 18 horas, después de lo cual el compuesto (5) precipita de las aguas madres de la reacción, y puede separarse por filtración. La base de diol (6) se obtiene a partir del compuesto (5) haciendo reaccionar éste último

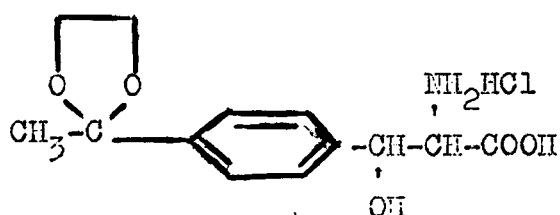


hidrolizándola después para formar el isómero eritro deseado.

5 El grupo cetal cíclico unido al compuesto (5) o unido al (5b) puede convertirse en el grupo aceto haciendo reaccionar con agua en presencia de cloruro de hidrógeno. Esta operación puede efectuarse también en la etapa final, esto es, después de la reacción con dicloroacetato de metilo.

10 Según un procedimiento alternativo de esta invención (método B), los anteriores compuestos pueden producirse también condensando el aldehído cetalizado o compuesto (3) con glicina catalizada por una base, para formar un compuesto de la fórmula:

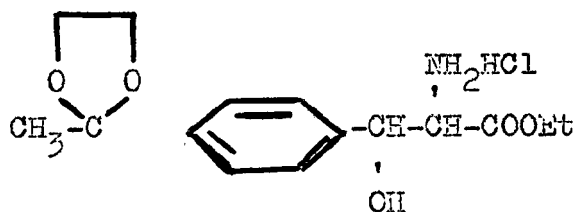
15



20

esterificándose este último para formar el correspondiente éster, de fórmula:

25



El clorhidrato puede convertirse después en el diol por reducción con hidruro de aluminio y litio, y tratarse con dicloroacetato de metilo para producir el compuesto final deseado.

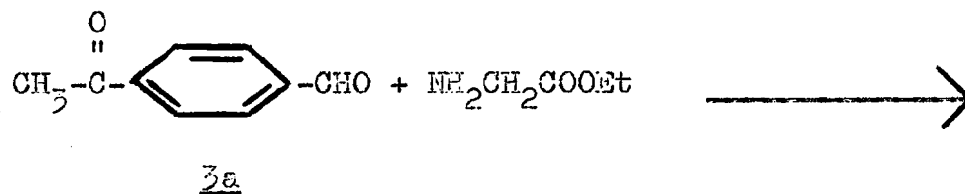
30

Según otro procedimiento alternativo de esta in

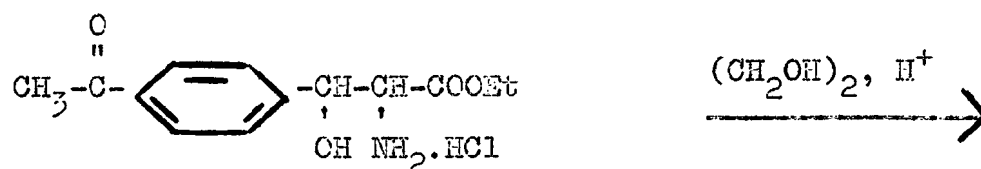


vención (método C), los compuestos pueden producirse ha-
 ciendo reaccionar directamente el aldehído (3a) con éster
 de glicina sin convertirlo en el derivado de cetal cíclico.
 Así pues, los productos intermedios deseados y el com-
 puesto final pueden producirse como sigue:

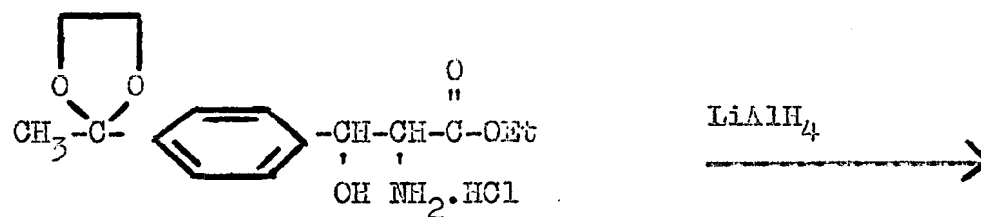
5



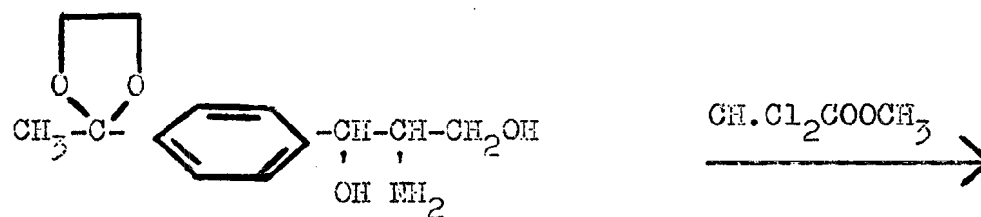
10



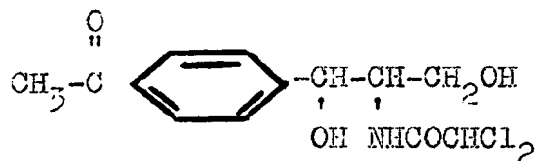
15



20



25



30

Se ha encontrado que el método A da una mayor



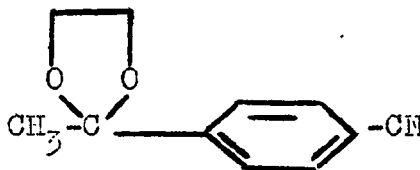
producción del isómero treo que del eritro, y por consi-
 guiente es estereoespecífico. Además, el método A da un
 mayor rendimiento en el producto de condensación del al-
 dehido y el éster de glicina. El método A es, por lo tan-
 5 to, la vía preferida para preparar el isómero treo, más
 que cualquiera de los métodos B o C.

Con el fin de ilustrar más la presente inven-
 ción, se dan los siguientes ejemplos: (las temperaturas
 son en grados centígrados).

10

EJEMPLO 1p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzoni-trilo

15



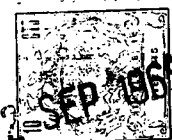
20

25

30

Una disolución de 5,0 g. de p-acetilbenzoni-tri-
 lo, 3,4 g. de glicol de etileno, y 1,1 g. de ácido p-to-
 luenosulfónico en 200 ml. de benceno anhidro, se somete a
 reflujo durante ocho horas, utilizando un colector
 Dean-Stark para separar el agua formada. Después de en-
 friar hasta 0°, se añaden 50 ml. de hidróxido de sodio
 acuoso al 10, y las dos capas se separan después de agi-
 tar. La fase orgánica se lava con 25 ml. de agua, se seca
 sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa en va-
cío, dejando un aceite pardo, que solidifica por reposo a
 25 °. Después de filtración y lavado con ciclohexano, se
 obtienen 4,0 g. de p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzoni-
 trilo, en forma de agujas casi blancas, de p. de f. 68 -
 70°.

317685



La recristalización de este material a partir de ciclohexano-éter (2:1), y después a partir de n-heptano, da cristales blancos analíticamente puros, de p. de f.

70-71°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{Nujol}}$ 877(s), 1018 (s), 1039 (vs), 1074 (m),
 5 1095 (s), 1202 (vs), 2290 (CM, s); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/ μ (E) 228
 (15.850), 235 (14.000), 270 (850), 278 (800); $\lambda_{\text{min.}}$ 248
 (50), 275 (450).

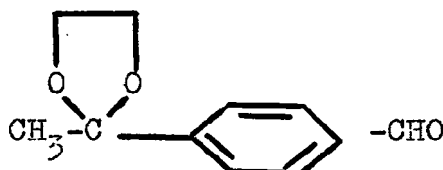
Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$:

Calculado: C 69,82 H 5,86 N 7,40
 10 Encontrado: C 69,72 H 5,90 N 7,44

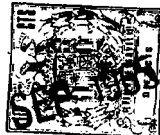
EJEMPLO 2

p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzaldehido

15



Una disolución de 6,0 g. (0,0314 moles) de
 20 p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo en 80 ml. de
 éter anhidro, se añaden gota a gota a 0,0314 moles de
 reactivo de hidruro de trietoxialuminio y litio en éter,
 preparada según Brown y otros (tetrahedron Letters, 3,
 9-10 (1959)) a lo largo de un período de 20 minutos, a 0°
 25 y con agitación. Después de agitar a 0° durante tres ho-
 ras, se añaden 30 ml. de ácido acético glacial a 0° y la
 disolución se agita durante 30 minutos. La disolución se
 hace básica con hidróxido de sodio acuoso concentrado a
 0°, y se somete a extracción dos veces con 125 ml. de
 30 éter. Los extractos combinados se lavan con 50 ml. de



agua, se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se
 separa en vacío. El residuo (5,6 g. de un aceite de color
 naranja) se agita con una disolución de 6,0 g. de bisulfi
 to de sodio en 20 ml. de agua durante 15 minutos, a 25-30
 5 °C, y se somete a extracción dos veces con 75 ml. de éter
 para eliminar la emina y la base de Schiff (0,8 g.) que
 le acompañan. La fase acuosa se enfría hasta 0°C, se hace
 básica con hidróxido de sodio, y se somete a extracción
 tres veces con 60 ml. de éter. Los extractos en éter com-
 binados se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se
 10 separa en vacío. El aceite amarillo resultante se destila
 a 104-113 2/0,04 mm. Hg. para dar 2,1 g. de p-(2-metil-
 1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído en forma de un aceite in-
 coloro que solidifica por reposo; p. de f. 32-33°;

15 $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{Fundido}}$ 836(s), 877(m), 1014(m), 1035(vs), 1075(m),
 1088(m), 1206(vs), 1609(s), 1702(vs) cm^{-1} ; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/u
 (E) 251,5 (16.550), 286 sh (1500), $\lambda_{\text{mín.}}$ 220 (2.250).

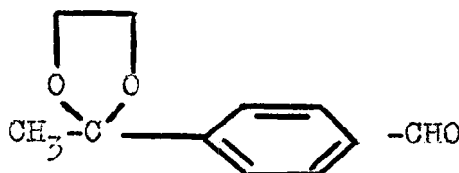
Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$:

	Calculado:	C	68,72	H	6,29
20	Encontrado:	C	68,86	H	6,52

EJEMPLO 3

p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído

25



A una disolución agitada de 5,0 g. de p-(2-metil
 30 -1,3-dioxolan-2-il)benzocitrilo en 50 ml. de éter anhidro

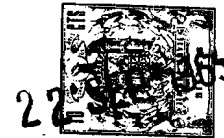


a 0°, se añaden gota a gota 8,2 ml. de una disolución de hidruro de aluminio y litio (0,81 M) en éter, durante un período de quince minutos. Se continúa la agitación durante una hora a 0°C, y se añaden 1,5 ml. más de la disolución de H_4AlLi , y la disolución se agita durante una hora. Se añade agua (25 ml.) cuidadosamente a 0°C para destruir el reactivo en exceso, y después 10 ml. de ácido acético glacial. Después de una hora, la mezcla se hace básica con amoníaco a 0°C, se filtra a través de supercel, y el filtro se lava con cloruro de metileno y agua. La capa acuosa se somete a extracción dos veces con 50 ml. de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa en vacío. El residuo de color paja (4,4 g.) se agita con una disolución saturada de 5,0 g. de bisulfito de sodio en agua, durante 10 minutos a la temperatura ambiente, y se somete a extracción con 50 ml. de éter. La disolución acuosa se hace básica con hidróxido de sodio a 0°C, y se somete a extracción dos veces con 50 ml. de cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno combinados se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa en vacío para dar 3,2 g. de p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído en forma de un semisólido de color amarillento. El material analíticamente puro se obtiene por destilación a 106-114 ° y a 0,04 mm. Hg; p. de f. 32-33°C.

EJEMPLO 4

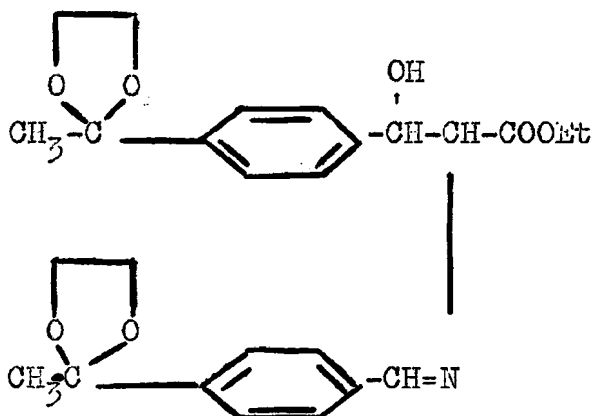
Ester etílico de D,L-treo y eritro N- γ -p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)encilideno γ - β - γ -p-(metil-1,3-dioxolan-2-

317685



-il)fenil 7-serina

5



10

Una disolución de 11,0 g. de p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído (20% de exceso), y 2,6 g. de éster etílico de glicina (recientemente destilado) en 30,0 ml. de etanol absoluto, se deja reposar a 30°C durante un período de noventa horas, tiempo después del cual se separan 3,0 g. de cristales blancos de p. de f. 118-119°. Dos recristalizaciones a partir de etanol dan una mezcla de éster etílico de D,L-treo y eritro N- α -p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzilideno- β - γ -p-(metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil 7 serina (en una relación de aproximadamente

20

4:1), de p. de f. 121-122°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/ μ (E) 253 (18.000) inflexión a 288 (1.500); $\lambda_{\text{mín.}}$ m/ μ (E) 230 (6.400) $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{Nujol}}$ 1038 (vs), 1093 (m), 1638 (s), 1728 (vs), 3095 (m) cm.⁻¹.

Análisis para C₂₆H₃₁NO₇:

25

Calculado:	C	56,51	H	6,65	N	2,98
Encontrado:	C	56,81	H	6,83	N	3,24

EJEMPLO 5

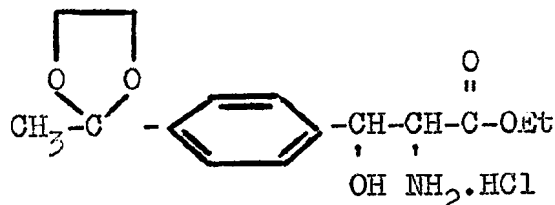
30

Clorhidrato del éster etílico de D,L-treo y D,L-eritro-beta- α -p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil 7 serina.

EJEMPLO 6

Ester etílico de D,L-eritro-beta- \square p-(2-metil-1,3-dioxo-
lan-2-il)fenil \square serina

5



- 10 Una disolución de 5,75 g. de p-(2-metil-1,3-dio-
xolan-2-il)benzaldehido y 1,8 g. de éster etílico de gli-
cina (recientemente destilado) en 15 ml. de isopropanol
anhidro, se deja reposar 75 horas a alrededor de 30°. Se
separan cristales blancos (1,7 g., de p. de f. 118-120°)
15 por filtración, que son una mezcla de éster de D,L-treo y
D,L-eritro-beta- \square p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil \square se-
rina. Se introduce cloruro de hidrógeno seco en las aguas
madres hasta pH 2,0, dando como resultado la precipita-
ción de 1,05 g. del isómero eritro, de p. de f. 176-178°,
20 en forma de cristales blancos.

EJEMPLO 7

Clorhidrato del éster etílico de D,L-eritro-beta-(p-ace-
tilfenil) serina



gas de cloruro de hidrógeno seco, con agitación, hasta
 pH 1,0, con lo que se separan 8,0 g. de copioso precipita
 do blanco, de p. de f. 163-170 °. Este sólido se disuelve
 en 100 ml de metanol: isopropanol (1:1) y después la diso
 5 lución se concentra en unos 20 ml. para dar, por enfria-
 miento, 0,9 g. de clorhidrato del éster etílico de
 D,L-eritro-beta-(p-acetilfenil) serina en forma de crista
 les blancos, de p. de f. 193-198°, con descomp. La recr^{is}
 talización a partir de etanol da el compuesto de D,L-eri-
 10 tro analíticamente puro (una mancha por cromatografía de
 capa delgada en el sistema: gel de sílice G; metil etil
 cetona-benceno-heptano, 1:1:1, en atmósfera de amoníaco;
 $R_f = 0,48$); p. de f. 198°, con descomp.; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/u (E)
 248,5 (15.600), 285 sh (1.250); $\lambda_{\text{mín.}}$ m/u (E) 219,5
 15 (2.000); $\nu_{\text{máx.}}$ Nujol 1040 (ms), 1252 (vs), 1515 (s) 1594 (m),
 1679 (vs), 1738 (s), 1750 (s), 3100 (m), 3300 (s) cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot \text{ClH}$

Calculado: C 54,26 H 6,31 N 4,87 Cl 12,32

Encontrado: C 54,47 H 6,54 N 4,67 Cl 12,11

20

EJEMPLO 8

Ester etílico de D,L-treo-beta- α -p-(2-metil-1,3-dioxolan-
 2-il)fenil 7 serina



jando 0,3 g. de sólido de color blancuzco, de p. de f. 100-102°. La cristalización a partir de éter da cristales blancos, analíticamente puros, de éster de D,L-treo-beta-(p-2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil serina, de p. de f.

5 106 a 107°C; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/u (E) 217 (9.700), plateau a 251-258 (550); $\lambda_{\text{mín.}}$ m/u (E) 238 (400); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{Nujol}}$: 847 (m), 1038 (vs), 1190 (ms), 1250 (ms), 1590 (m), 1725 (vs), 3350 (m) cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$:

10 Calculado: C 61,00 H 7,17 N 4,74
 Encontrado: C 60,82 H 7,25 N 4,91

EJEMPLO 9

Ester etílico de D,L-treo-beta-(p-acetilfenil) serina

317685



5

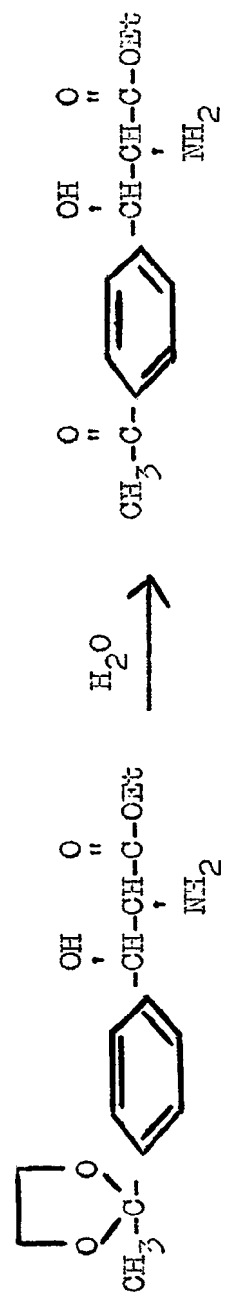
10

15

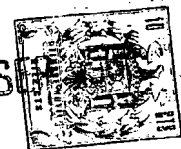
20

25

30



Una mezcla de 3,2 g. de ésteres etílicos de beta-(p-acetilfenil)serina, que contiene alrededor de 95% de la forma D,L-treo y alrededor de 5% de la forma D,L-eritro, se hace pasar por 15 g. de florisil, utilizándose acetato de etilo como eluyente. Por trituración del eluido con éter, se obtienen 1,1 g. del compuesto D,L-treo puro



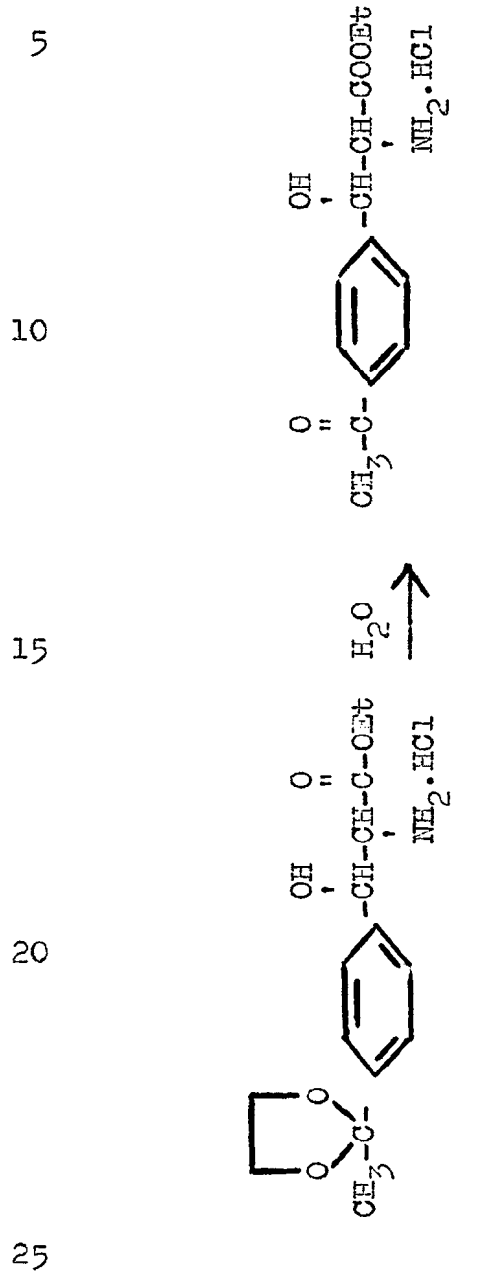
(una mancha única, más sólida, por cromatografía de capa delgada), de p. de f. 85-87°. La recristalización a partir de éter-acetato de etilo (1:1) da cristales blancos analíticamente puros, de p. de f. 86-88°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/u (E) 251 (15.800); $\lambda_{\text{mín.}}$ m/u (E) 220 (2.160); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{Nujol}}$ 1055 (vs), 1165 (ms), 1260 (ms), 1588 (ms), 1608 (m), 1685 (s), 1734 (vs), 3250 (m), 3300 (m) cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$:

	Calculado:	C	62,14	H	6,82	N	5,57
10	Encontrado	C	62,39	H	6,94	N	5,45

EJEMPLO 10

Clorhidrato del éster etílico de D,L-treo-beta-(p-acetil-fenil) serina



Medio gramo de éster etílico de D,L-treo-beta-(p-acetilfenil) serina (isómero D,L-treo puro, obtenido por cromatografía sobre florisil y cristalización a partir de éter-acetato de etilo) se disuelve en 10 ml. de acetato de etilo y se trata con cloruro

317685



de hidrógeno gaseoso seco (pH = 1), mientras se separan
 0,6 g. de clorhidrato del éster etílico de D,L-treo-beta-
 (p-acetilfenil) serina en forma de cristales blancos, de
 p. de f. 176-179°. La recristalización de este material a
 5 partir de isopropanol da el producto analíticamente puro,
 de p. de f. 178-179°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/u (E) 247,5 (16.500),
 283 sh (1.400), $\lambda_{\text{mín.}}$ 219 (2.360); $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Nujol}}$ 1055 (s),
 1144 (m), 1273 (s), 1682 (s), 1735 (s), 3200 (s) cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot \text{ClH}$:

10	Calculado:	C	54,27	H	6,31	Cl	12,32
	Encontrado:	C	54,11	H	6,37	Cl	12,34 12,52

EJEMPLO 11

15 D,L-treo-1- $\left[\text{p} \right]$ -(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) fenil $\left[\text{7} \right]$ -2-amino-1,3-propanodiol

317685



del isómero eritro), en porciones, a 28°, y durante un período de 30 minutos. Después de agitar la mezcla durante dos horas a 40°, el reactivo en exceso y el complejo se descomponen cuidadosamente por adición de 25 ml. de agua a 0°, seguida de la adición de 20 ml. de ácido acético glacial. La disolución se hace básica con hidróxido de sodio concentrado, y el precipitado voluminoso resultante se filtra a través de supercel. La capa acuosa, después de su separación del disolvente orgánico, se satura con cloruro de sodio, y se somete a extracción cuatro veces con 75 ml. de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se elimina en vacío. El residuo (2,9 g.) se cristaliza a partir de acetato de etilo para dar 1,2 g. de D,L-treo-1- \sqrt{p} -(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) fenil $\sqrt{7}$ -2-amino-1,3-propanodiol en forma de cristales de color blanco, de p. de f. 106-112°. La recristalización a partir de acetato de etilo da cristales blancos analíticamente puros, de p. de f. 109-112°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/ μ (B) 218 (9.100), plateau o meseta a 236-260 (220) $\sqrt{\text{Nujol}}$: 1038 (vs), 1197 (m), 1587 (w), 3370 (m) cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$:

Calculado:	C	61,64	H	7,56	N	5,53
Encontrado:	C	61,53	H	7,48	N	5,41

EJEMPLO 12

D,L-treo-1- \sqrt{p} -(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) fenil $\sqrt{7}$ -2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol



Una disolución de 4,0 g. de D,L-treo-1- γ -p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) fenil γ -2-amino-1,3-propanodiol y 7,0 g. de dicloroacetato de metilo en 60,0 ml. de etanol absoluto, se somete a reflujo durante cuatro horas, y el disolvente se separa en vacío subsiguientemente. Una cuarta parte de la pasta de color tostado resultante se cristaliza a partir de dicloruro de etileno, para dar 0,95 g. de D,L-treo-1- γ -p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) fenil γ -2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol, en forma de agujas blancas brillantes analíticamente puras, de p. de f. 130-131^o; λ $\begin{matrix} \text{EtOH} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ n_D^{20} (D) 211 (13.200), inflexión a 217 (12.500); $\begin{matrix} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{matrix}$: 1034 (s), 1050 (ms), 1533 (s), 1678 (vs), 3400 (s) cm^{-1} ; $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CN} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ 1708 (vs), 3490 (s) cm^{-1} .

15 Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NCl}_2\text{O}_5$:

Calculado: C 49,47 H 5,26 N 3,85 Cl 19,47

Encontrado: C 49,19 H 5,17 N 3,87 Cl 19,58
19,66

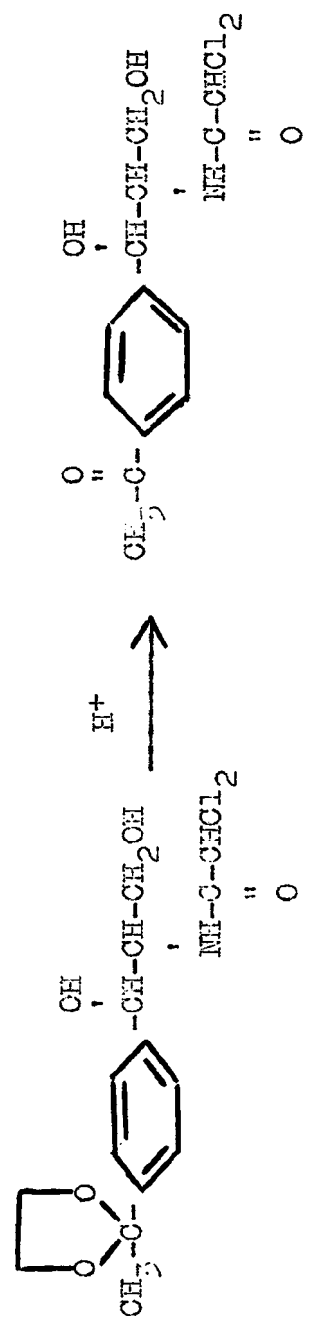
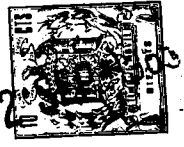
EJEMPLO 13

20

D,L-treo-1-(p-acetilfenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol

317685

22





Una disolución de 4,0 g. de D,L-treo-1- \sqrt{p} -(2-metil-1,3-dioxolan-2-il) fenil $\sqrt{2}$ -(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol crudo en 25 ml. de acetato de etilo, se agita con 10 ml. de ácido clorhídrico diluído, a 0° y durante quince minutos. Se separan las dos fases, y la capa acuosa se somete a extracción dos veces con 30 ml. de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados se lavan con 10 ml. de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa en vacío. La trituración con éter-acetato de etilo (1:1) da 2,2 g. de D,L-treo-1-(\sqrt{p} -acetilfenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol en forma de cristales blancos, de p. de f. 130-132°. La recristalización a partir de acetato de etilo da producto analíticamente puro, de p. de f. 132,5-134°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/u (E) 251,5 (15.550); mín. m/u (E) 224 (4.600); $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Nujol}}$: 314 (s), 1000 (m), 1050 (ms), 1609 (m), 1673 (vs), 1693 (vs), 330 (s) cm^{-1} .

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Cl}_2$:

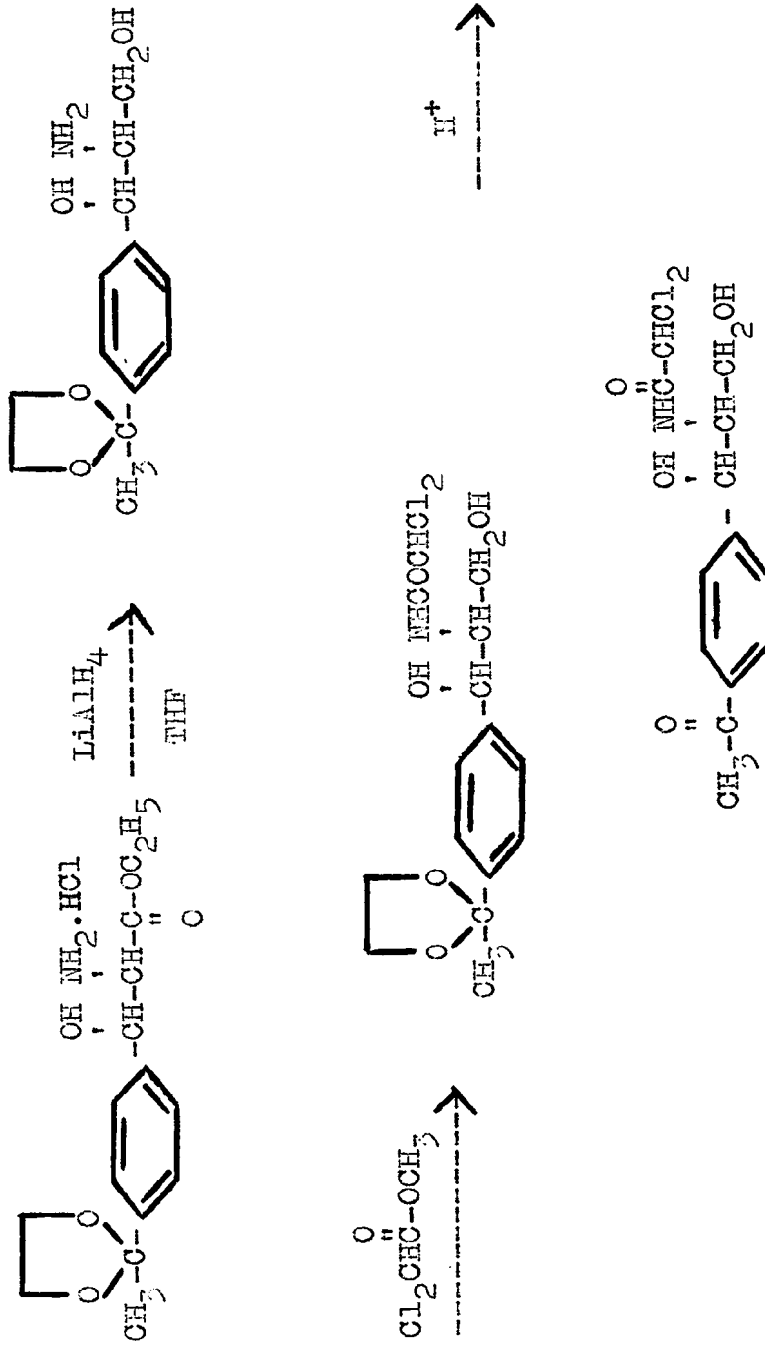
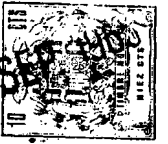
20	Calculado:	C	48,77	H	7,42	N	4,37	Cl	22,15
	Encontrado:	C	48,64	H	4,91	N	4,51	Cl	22,28 22,01

EJEMPLO 14

25 D,L-eritro-1-(p-acetilfenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol

317685

22





A una disolución agitada de hidruro de aluminio y litio 0,5 N en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió en porciones 1,0 g. de clorhidrato de éster etílico de D,L-eritro- $\left[\text{p-metil-1,3-dioxolan-2-il} \right]$ fenil serina, y se dejó agitar a 25° durante dos horas. La mezcla de reacción se trata después cuidadosamente con 10 ml. de agua a 0°C, y después se añaden 100 ml. de acetato de etilo. El sólido voluminoso se filtra a través de supercel, y se lava con agua y con acetato de etilo. Se separan las dos fases, y la fase acuosa se somete a extracción dos veces con 40 ml. de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa en vacío para dar 0,65 g. de D,L-eritro-1- $\left[\text{p-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil} \right]$ -2-amino-1,3-propanodiol. Sin purificación posterior, este diol se somete a reflujo con 1,5 g. de dicloroacetato de metilo en 40 ml. de etanol absoluto, durante cinco horas. El disolvente se separa en vacío, y el residuo se agita con ácido clorhídrico diluído en acetato de etilo, durante 15 minutos, para deshacer el cetal. Se separan las dos fases, y la fase acuosa se somete a extracción con 20 ml. de acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa en vacío. La trituración del residuo (0,55 g.) con acetato de etilo da 0,22 g. de cristales de color blancuzco mate, de p. de f. 129-131°. La recristalización a partir de acetato de etilo da cristales blancos de D,L-eritro-1-(p-acetilfenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol puro, de p. de f. 132-133°;

λ $\begin{matrix} \text{EtOH} \\ \text{máx.} \end{matrix}$ m μ (D) 251,5 (15.300); mín. m μ (D) 224 (4.650);

ν $\begin{matrix} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{matrix}$: 1030 (vs), 1590 (s), 1608 (m), 1668 (vs), 1691

317685



granulos de hidróxido de sodio en 25 ml. de metanol, se
 deja reposar a 30-33° durante un período de tres días. El
 disolvente se separa en vacío a 30°. El residuo se agita
 con ácido clorhídrico diluido a 0°, y se somete a extrac-
 5 ción dos veces con 50 ml. de éter para separar el p-acetil-
 -benzaldehído en exceso. La parte acuosa ácida se evapora
 hasta sequedad en vacío a 35°, se recoge con 60 ml. de
 etanol absoluto, y se trata con cloruro de hidrógeno se-
 co hasta un pH de 1,0. La disolución se somete a reflujo
 10 durante 45 minutos, y después se deja reposar durante
 dos días a temperatura ambiente, después de lo cual el
 disolvente se concentra hasta unos 7,0 ml. Después se
 añade éter (100 ml), y el precipitado resultante se sepa-
 ra por filtración. Se recoge después con 30 ml. de aceta-
 15 to de etilo, se hace básico con amoníaco y se lava dos
 veces con 20 ml. de agua para separar el éster etílico de
 glicina. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio,
 y el disolvente se separa en vacío. El residuo se recoge
 con 5,0 ml. de acetona y se introduce ClH gaseoso hasta
 20 pH 2,0, para dar 1,2 g. de clorhidrato de éster etílico
 de D,L-treo-beta-(p-acetilfenil) serina, en forma de un
 sólido amorfo de color blancuzco. Dos recristalizaciones
 a partir de isopropanol dan cristales blancos analítica-
 mente puros, de p. de f. 177-179°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m μ (E) 248
 25 (16.00), inflexión a 285 (1.200); $\lambda_{\text{mín.}}$ m μ (E) 219
 (2.500); $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Nujol}}$: 1052 (s), 1491 (m), 1611 (w), 1682
 (vs), 1734 (vs), 1320 (s) cm⁻¹.

Análisis para C₁₃H₁₇NO₄·ClH :

	Calculado:	C	54,26	H	6,31	Cl	12,32
30	Encontrado:	C	54,35	H	6,56	Cl	12,36

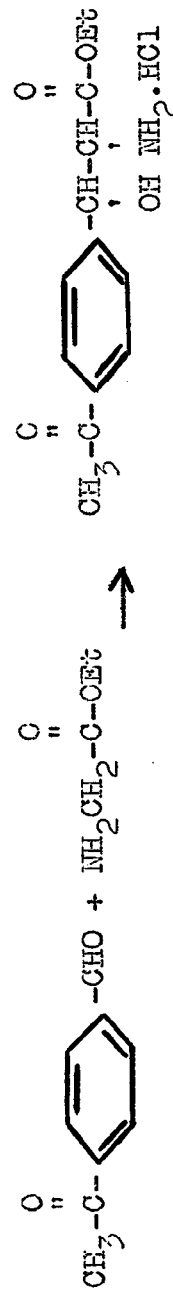
317685



EJEMPLO 17

(METODO C)

Clorhidrato del éster etílico de D,L-eritro-beta-(p-acetilfenil) serina



317685 ?



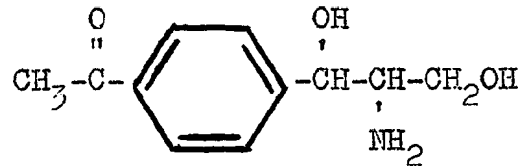
Una disolución de 3,5 g. de p-acetilbenzaldehido y 1,0 g. de éster etílico de glicina (recientemente destilado) en 8 ml, de etanol absoluto, se deja reposar durante sesenta horas a 30-33°. Se introduce gas de cloruro de hidrógeno hasta un pH de 1,0, y después se añaden 120 ml. de éter anhidro para dar 0,9 g. de clorhidrato de éster etílico de D,L-eritro-beta-(p-acetilfenil) serina, en forma de un precipitado cristalino blanquecino, de p. de f. 170-185°. Dos recristalizaciones de este material a partir de etanol dan cristales blancos analíticamente puros, de p. de f. 190°; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ m/ μ (E) 248 (16.200), inflexión a 282 (1.400); $\lambda_{\text{mín.}}$ m/ μ (E) 219 (2.300); $\nu_{\text{máx.}}^{\text{Nujol}}$ 1038 (ms) 1248 (vs), 1513 (s), 1593 (m), 1689 (vs), 1748 (vs), 3110 (m), 3310 (s) cm^{-1} .

15 Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{ClH}$:

Calculado:	C	54,26	H	6,31	Cl	12,32
Encontrado:	C	54,40	H	6,54	Cl	12,15 12,08

Ha de entenderse que la detallada descripción precedente se da meramente a modo de ilustración, y que en ella pueden hacerse muchas variaciones sin salirse del espíritu de esta invención.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 23 de Septiembre de 1.964, bajo el número 398.765 (parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



- 5 en la que el grupo p-acetilo retiene su grupo protector,
- (b) y después hacer reaccionar dicho compuesto de amino diol con un derivado acilante del ácido dicloroacético en el que el grupo protector que está sobre el grupo p-acetilo se separa antes o después de la reacción con dicho derivado acilante.
- 10
- 2.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado por el hecho de que el agente reductor es un hidruro de metal alcalino.
- 15
- 3.- Un procedimiento según los puntos 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el hidruro de metal alcalino es hidruro de aluminio y litio.
- 4.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado por el hecho de que el grupo protector que está sobre el grupo p-acetilo se forma a partir de glicol de etileno.
- 20
- 5.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos precedentes, caracterizado por el hecho de que el derivado acilante del ácido dicloroacético es dicloroacetato de metilo.
- 25
- 6.- Un procedimiento para preparar 1-(p-acetilfenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-1,3-propanodiol.
- Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.
- 30

317685



22 SEP

Esta memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

22 SEP. 1965

Wider