

193789



1950

193789

- 5 JUL. 1950

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 LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE,
 entidad francesa, establecida en 89, rue du Cherche-Midi,
 París, Francia, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRIMERAS
 MATERIAS OPTICAMENTE ACTIVAS EN LA SINTESIS DE
 LA CLOROMICETINA " .-

Resulta de los trabajos efectuados por la sociedad
 Parke y Davis (U.S.A.), que una sustancia antibiótica, denomi-
 nada, "cloromicetina", procedente de Streptomyces Venezuelae,
 puede producirse por síntesis. La cloromicetina responde a
 5 la fórmula de la figura 1. Entre los productos intermedios



193789

de su síntesis figura el treo-amino-2-paranitrofenilpropane-
diol 1, 3, que responde a la fórmula de la figura 2. Se
obtiene la cloromicetina fisiológicamente activa condensando
uno de los componentes ópticamente activos de la base de la
5 figura 2, el componente levogiro, con un derivado del ácido
dicloracético.-

Un estado de la preparación sintética de la cloro-
micetina consiste, pues en el desdoblamiento de la base de la
figura 2 de la serie treo, para obtener el isómero levogiro.
10 Según una breve comunicación de Crooks, Rebstock Bartz y Con-
troulis, presentada en la junta de la American Chemical So-
ciety de Marzo de 1.949, en San Francisco, el desdoblamiento
en cuestión podría realizarse por la cristalización de la sal
formada a partir de la base de la figura 2 del ácido di-can-
15 fosulfónico.-

Según demuestran los resultados de los experimentos
de la solicitante, el desdoblamiento de la fase racémica de
la figura 2 puede mejorarse notablemente en relación con el
método mencionado, y, en general, con relación a los procedi-
20 mientos usuales que emplean combinaciones salinas intermedias
derivadas de ácidos orgánicos de actividad óptica (ácido tár-
trico, ácido canfosulfónico etc). Resulta, pues, para la
síntesis de la cloromicetina una apreciable ventaja de rendi-
miento y de sencillez en las operaciones industriales.-

25 La sociedad solicitante ha observado que la base de
la figura 2 es desdoblable por precipitación fraccionada, es
decir, sin que sea necesario recurrir a una sustancia acceso-



193789

ria ópticamente activa.-

El procedimiento del invento consiste en poner en solución la base racémica, por ejemplo en agua en forma de una sal soluble, tal como el clorhidrato, y luego en desequilibrar ligeramente el porcentaje de los dos enantiomorfos introduciendo cierta cantidad de uno de ellos, y finalmente en añadir una parte alícuota de la cantidad teórica de una base, tal como el amoníaco, y de provocar si procede, por adición de algunos cristales, la precipitación de uno de los isómeros ópticamente activos, sin que, por otra parte sea necesariamente el isómero cuya precipitación se provoca de este modo el que existe en exceso en solución.-

Por el empleo de este método, los productos ópticamente activos derivados de la base de la figura 2, pueden obtenerse en un grado de pureza suficiente para que sean directamente utilizables, o bien pueden requerir uno o dos tratamientos ulteriores, que implican nuevas precipitaciones fraccionadas, en condiciones análogas a las precedentes, hasta que la obtención del poder giratorio límite del producto puro sea $(\alpha)_D = +29^\circ$ para la base dextrogira y $(\alpha)_D = -29^\circ$ para la base levogira.- El componente levogiro de la base de la figura 2 es el isómero que se utiliza en la síntesis de la cloromicetina.- Su poder giratorio es de -29° .-

Las aguas madres procedentes de los tratamientos arriba indicados son objeto de recuperaciones sucesivas que determinan, en definitiva, rendimientos muy próximos a los teóricos.-

En los ejemplos siguientes se ha dado la descripción



193789

detallada de dos operaciones de desdoblamiento tomadas como tipo, debiendo entenderse que los detalles de ejecución descritos pueden sufrir muchas modificaciones sin salir por ello del cuadro del invento.-

5

EJEMPLO I.- Separación del isómero levogiro.

550 mg. de la base racémica de la figura 2 se adicionan con 50 mg. de isómero levogiro, previamente preparados por hidrólisis de la cloromicetina de origen natural. La mezcla se disuelve en la cantidad suficiente de ácido clorhídrico 2 N (1,2 cm³). Se añade a la solución amoníaco 2 N en cantidad insuficiente para libertar la totalidad de la base a partir de su clorhidrato. Si se utilizan así 0,48 cm³ de amoníaco 2 N, o sea el 40% de la cantidad teórica, la base precipitada, separada y seca, representa 180 mg. y su poder giratorio está muy próximo a -282 -292. Se funde a 1652 en el bloque Maquenne.-

15

EJEMPLO II.- Separación del isómero dextrogiro.-

Se parte de 2,4 gr. de clorhidrato de la base racémica de la figura 2, a los que se añaden 0,24 gr. de clorhidrato de base dextrogira. La mezcla se disuelve en agua (4,5 cm³); luego se le añade amoníaco 2 N, por ejemplo 44% de la cantidad teórica, o sea 2 cm³. La base, precipitada, separada y seca pesa 0,55 gr. y su poder giratorio es dextrogiro, en las inmediaciones de + 152.- Si se vuelven a disolver 0,5 gr. de esta base dextrogira en 1 cm³ de ácido clorhídrico 2 N y se vuelve a precipitar con ayuda de 0,65 cm³ de amoníaco 2 N, se obtienen entonces 0,310 gr. de una nueva base dextrogira cuyo poder giratorio está próximo a + 252.- Se procede luego a una tercera

20

25



1950

193789

precipitación fraccionada sobre 0,250 gr. de esta última base, siendo los volúmenes respectivos de ácido clorhídrico 2 N y luego de amoníaco 2 N de 0,56 cm³ y de 0,45 cm³. Se obtienen 0,195 gr. de isómero dextrogiro puro, cuyo poder giratorio es 5 sensiblemente de +29º y cuyo punto de fusión instantánea se sitúa en 165º.-

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia con fecha 26 de julio de 1.949, bajo el número P. V. 575.992, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente 10 Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.-

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

15 1º.- Un procedimiento de desdoblamiento directo para obtener primeras materias ópticamente activas en la síntesis de la cloromicetina, que consiste esencialmente en preparar una solución de una sal de treo-amino-2-paranitrofenil-propanediol-1, 3 racémico, el desequilibrar ligeramente el porcentaje de los dos enantiomorfos, en esta solución, añadiendo cierta cantidad 20 de uno de los isómeros ópticamente activos, en añadir luego una parte alícuota de la cantidad teórica de una base, tal como el

- 5 -



193789

amoníaco, y en provocar si es preciso por cebo, la precipitación de uno de los isómeros ópticamente activos, y finalmente en purificar este isómero por nuevos tratamientos análogos al precedente.-

5 29.- Un procedimiento para la obtención de primeras materias ópticamente activas en la síntesis de la cloromicetina.-

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.-

10 Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid,

- 5 JUL. 1950

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder