

204732

P - 10.266.-

28



204732

28 JUL 1952

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de D. JACINTO MEGIAS, de nacionalidad española  
residente en Ferraz 9, Madrid,

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACION DE  
ESTEREOISOMEROS DE AMINODIOLES ".-

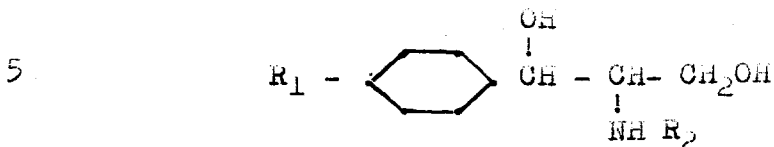
-----

En nuestra Patente número 204.059 se describe un  
procedimiento para la obtención de sales alcalinas o alca-  
linoterreas del cloramfenicol, solubles en agua, por reac-  
ción de éste compuesto con anhídridos de ácidos dicarboxi-  
licos aromáticos, formandose el éster ácido correspondiente  
5 que neutralizado con álcali forma la sal correspondiente

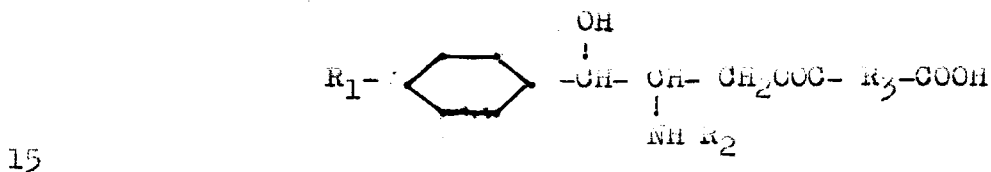


soluble.

Haciendo reaccionar un aminodiol del tipo



10 donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo  $-\text{NO}_2$  o un halógeno y  $R_2$  un radical acilo o halogen-acilo; con anhídrido de ácidos dibásicos aromáticos tales como ftálico, nitroftálico, ftálicohalogenado, etc., etc., se obtienen esteres de formula general



siendo  $R_3$  el resto correspondiente al núcleo aromático del anhídrido de ácido utilizado y  $R_1$  y  $R_2$  representan los mismos radicales enunciados anteriormente.

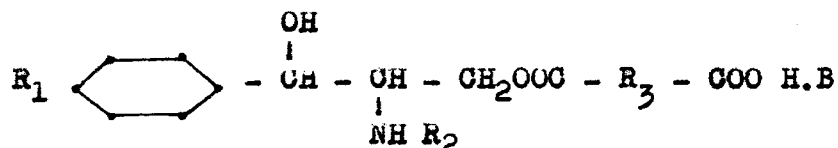
20 En la Patente indicada al principio se describen las condiciones de preparación de dichos esteres que en general se producen al calentar suavemente el cloramfenicol con un ligero exceso del anhídrido de ácido en medio de diversos disolventes.

25 La sustitución del hidrógeno del grupo carboxilo de estos productos por metales alcalinos o alcalino-terreos permite obtener derivados perfectamente solubles en agua.



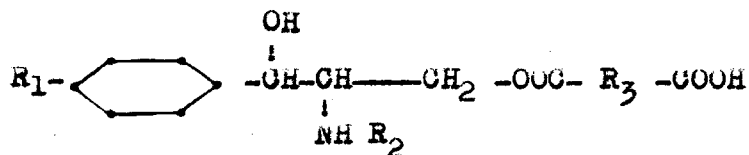
Posteriormente hemos encontrado una nueva aplicación de estos hemiesteres de cloramfenicol y compuestos análogos, y que se proponen en esta Patente, por ser capaz el grupo carboxido del hemiester de reaccionar con bases orgánicas, algunas de las cuales son bien cristalizables.

Especial interés hemos dedicado a las sales formadas por su reacción con bases orgánicas ópticamente activas (estricnina, brucina, etc.), sales cuya fórmula general puede escribirse



siendo B. la base orgánica y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  los radicales indicados anteriormente. Estos compuestos son ópticamente activos siendo posible dada la solubilidad diferente de sus diastereoisómeros D-treo y L-treo, su separación por cristalización fraccionada en disolventes adecuados.

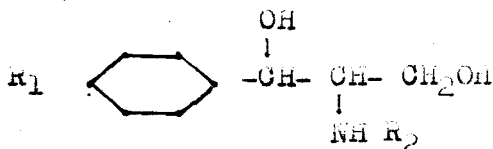
Mediante este procedimiento pues, puede lograrse la separación por cristalización fraccionada de los isómeros ópticos D-treo y L-treo de los compuestos indicados por la fórmula general



de los cuales puede recuperarse los representados por la fór-

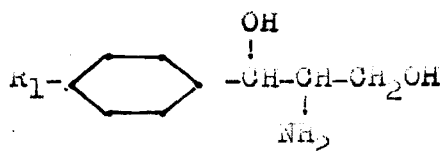


mula

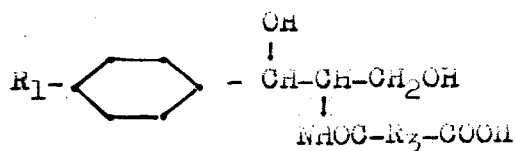


5 por hidrólisis parcial del grupo ester.

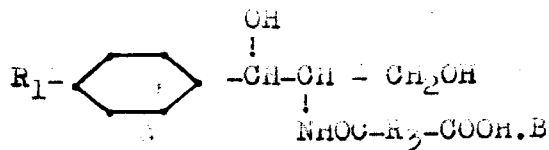
Igualmente hemos podido comprobar la posibilidad de separar los dos isómeros D-treo y L-treo representados por la fórmula:



10 en donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo  $-\text{NO}_2$  o un átomo de halógeno, por una reacción del tipo de la indicada al principio, con anhídridos de ácidos dibásicos aromá-  
15 ticos tales como ftálico, nitroftálico, ftálicos halogenados.

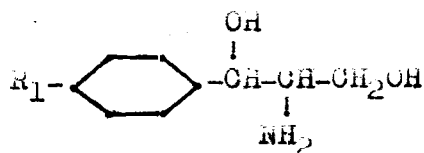


20 siendo de igual modo  $R_3$  el resto aromático del anhídrido utilizado. Aunque el grupo funcional atacado en este caso por el anhídrido aromático es ahora el grupo amino  $-\text{NH}_2$  los resultados a los efectos que esta Patente reivindica son idénticos,  
25 pues se obtienen igualmente sales bien cristalizadas con bases orgánicas ópticamente activas del tipo:



5 siendo B la base indicada. Con ello puede lograrse la separación de los dos diastereómeros por cristalización fraccionada en disolventes adecuados.

La liberación de los ácidos y la saponificación de los esteres ácidos formados, por separado, suministra los dos  
10 isómeros D-treo y L-treo correspondientes a la fórmula:



15

EJEMPLO I.

Se disuelven 5 grs. del hemiester ftálico del (treo)-2-dicloroacetamido, 1-p.nitrofenil-1,3-propanodiol racémico en 70 c.c. de acetona y por otro lado se disuelven 3,1 grs. de estriquina en cloroformo y se mezclan las dos  
20 disoluciones dejándolas en reposo varias horas a baja temperatura. Cristaliza primero la sal de estriquina del isómero dextro que se separa por filtración. El filtrado se evapora a presión reducida para eliminar el disolvente mixto y el  
25 residuo se disuelve en 50 c.c. de cloroformo. Se añade con agitación disolución acuosa al 5% de hidróxido sódico hasta

204732



que la reacción sea fuertemente alcalina.

5 La capa acuosa se decanta y se acidula con un ácido mineral como clorhídrico o sulfúrico a pH 2-3. Precipita el ftalilderivado del L-(treo)-2-dicloroacetamido, 1-p-nitrofenil, 1,3-propanodiol que se transforma en el alcohol libre por hidrólisis parcial del grupo ester con la cantidad justa de hidróxido sódico en solución.

10 Para ello se tratan 1,1 grs. del ftalil derivado con 22 c.c. de hidróxido sódico 0,2 N y se deja en reposo la solución durante 2-3 horas. El L-(treo)-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido -1,3-propanodiol cristaliza y se purifica extrayendo con éter acético y evaporando el disolvente a presión reducida a temperatura ordinaria.

P.R. 1499 C; ( $\alpha$ )<sup>20</sup>D = -20, 30 C = 4% en éter acético)

- N O T A -

15 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:

20 10.- Un procedimiento para la separación de estereoisómeros, -dextro, -levo, de aminodíoles por la reacción de sus hemiesteres de ácidos bibásicos aromáticos con bases ópticamente activas (estricnina, brucina, etc.), separación



posterior por cristalización fraccionada e hidrólisis parcial de un grupo ester.

29.- Un procedimiento de acuerdo con el apartado anterior en el que el anhídrido del ácido bibásico utilizado para la formación del hemiester del aminodiol es el del ácido ftálico.

39.- Un procedimiento de acuerdo con los apartados anteriores en el que la base orgánica ópticamente activa empleada es la estricnina.

49.- Un procedimiento de acuerdo con los apartados anteriores en que el aminodiol empleado es el 2-acetilamino, 1-fenil, 1,3, propanodiol.

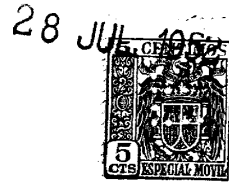
59.- Un procedimiento de acuerdo con los apartados 19, 29 y 39 en el que el aminodiol empleado es el 2-acetilamino, 1-nitrofenil, 1-3 propanodiol.

69.- Un procedimiento de acuerdo con los apartados 19, 29 y 39 en que el aminodiol empleado es el 2-dicloroacetamido, 1-nitrofenil, 1,3 propanodiol.

79.- Un procedimiento de acuerdo con los apartados 19, 29 y 39 en que el aminodiol empleado es el 2-amino-1, p-nitrofenil, 1,3-propanodiol.

89.- Un procedimiento para la separación de estereoisómeros de aminodíoles.

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



La anterior Memoria consta de siete hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 28 JUL. 1952

F. A.

**Alberto de Estraburo**

Por Poder