

P - 10.183.-

Br. 35.

204940

204949

1952



11 AGO. 1952

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 LEBEIT, S.p.A., entidad italiana, establecida  
en 32 - 34, Via Carlo Tenca, Milan, Italia, por:

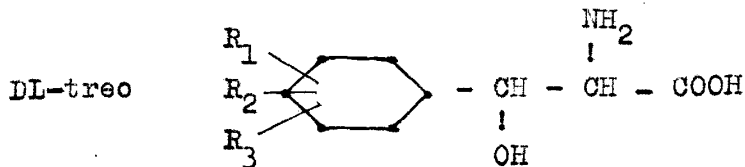
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA TRANSFORMACION  
DE ACIDOS DL-TREO- $\alpha$ -AMINO- $\beta$ -HIDROXI-ARIL-PROPIONICOS  
EN UNA DE SUS FORMAS ISOMERAS OPTICAMENTE ACTIVAS 2.-

-----

La presente invención se refiere a un pro-  
cedimiento para transformar los ácidos DL-treo- $\alpha$  amino- $\beta$ -  
hidroxi-aril-propionicos de la fórmula general:



204949



en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno o un radical alquílico o alcoílico inferior, y  $\text{R}_3$  representa hidrógeno o un nitro-grupo, en una de sus formas isómeras ópticamente activas.

10

El procedimiento de la presente invención consiste, en primer lugar, en resolver estos hidroxi-amino-ácidos, a través de uno de sus acil-derivados por medio de bases ópticamente activas, en sus isómeros ópticamente activos, y después en volver a transformar el isómero activo no deseado en la forma racémica.

15

Teóricamente no es previsible a priori la posibilidad de una racemización de estos ácidos treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propíonicos ópticamente activos, porque estos ácidos presentan dos centros de asimetría óptica. Para obtener una racemización (paso de D-treo y de L-treo a D-treo) se debe mudar, contemporáneamente el sentido de la rotación de entrambos los centros de asimetría.

20

Como se observa por el ejemplo de la efedrina y de la pseudo-efedrina, en experimentos de racemización, cuando se puede actuar sobre los centros de asimetría, se puede formar por ejemplo de la D-efedrina, no la L-efedrina, sino la L-pseudo-efedrina, y de la D-pseudo-efedrina, no la L-pseudo-efedrina, sino la L-efedrina.

25



204943

En este caso, solo por acción de pequeñas cantidades de alcoholato de sodio a elevadas temperaturas se puede obtener una racemización parcial. Experimentos de racemización con los métodos conocidos corrientes de racemización sobre los ácidos treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-  
5 aril-propionicos, ópticamente activos, demuestran que no se puede obtener ni una racemización ni una variación cualquiera en ninguno de los dos centros de asimetría óptica. Según las condiciones experimentales, los ácidos treo- $\alpha$ -  
10 amino- $\beta$ -hidroxi-aryl-propionicos ópticamente activos no se modifican de hecho, si bien hay descomposición de la sustancia.

Ahora se ha hallado, sorprendentemente, que tratando los ácidos treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aryl-propionicos ópticamente activos con bases inorgánicas a temperatura más bien elevada en condiciones suaves, no se llega a una destrucción total del producto, sino a una escisión "regulada" en benzaldehído sustituido y no sustituido, por una parte, y en glicina por otra, y esto es propio  
15 en los dos componentes de los cuales se parte para condensar estos ácidos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aryl-propionicos, por medio de condensación alcohólica en presencia de sustancias alcalinas como catalizadores. En esta condensación se forma, naturalmente, un racémico que ahora puede transformarse en sus isómeros ópticamente activos, pudiendo dividirse la forma óptica no deseada en sus componentes, los  
20 cuales se pueden volver a condensar, etc., hasta que prácticamente todo el ácido DL-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aryl-



1952

204948

-propionico es transformando en la forma ópticamente deseada.

El procedimiento de la presente invención es de especial interés si se le aplica a la DL-treo-fenilserina y a la DL-treo-p-nitrofenilserina, en cuanto estos com-  
5 puestos son importantes sustancias de partida para la síntesis de antibióticos ópticamente activos.

Se sabe que para la síntesis del cloramfenicol, (-)-treo-1,p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-1,3-propanodiol, se puede partir de la treo-fenilserina (Carrara y Weitnauer, Gazzetta, 79, 856 (1949)). Por esta forma de  
10 síntesis, como para todas las que conducen al cloramfenicol, se presenta el problema de separar los dos isómeros ópticamente activos en un cierto peso intermedio de la síntesis. Esta separación puede hacerse sobre el treo-1-p-nitrofenil-  
15 -2-amino-1,3-propanodiol (Gentroulis et al., J.A.C.S. 71, 2463 (1949)). También se ha propuesto la separación sobre el 1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol, o sobre el mismo cloramfenicol (Rhône-Poulenc, Deutsche Patentanmeldung N.º. S. 20.680). En cualquier paso intermedio de la síntesis  
20 en que se haga la separación de las formas isómeras ópticamente activas, desde el punto de vista técnico-industrial se presenta el problema de utilizar aquel antípoda ópticamente activo que conduce al (+)-cloramfenicol inactivo como antibiótico. Hasta ahora no se sabe de ningún procedimiento  
25 que permita que se incorpore económicamente en el ciclo productivo la forma inactiva antibióticamente, ópticamente activa; y sobre todo, no se conoce ningún procedimiento que



204949

5 permita una racemización de la forma inactiva como anti-  
ótico en uno de los pasos intermedios que pueden servir  
para la separación de los antípodos. Ni el (+)-treo-1-p-  
nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol, ni el (+)-treo-1-tenil-  
-2-amino-1,3-propanodiol se dejan racemizar con los método-  
dos corrientes de racemización.

10 Tal racemización (transformación libre de  
la forma (+) en forma (-) en el ámbito de la serie treo o  
eritro) no es previsible, debido a los motivos que acaba-  
mos de exponer.

15 El procedimiento de la presente invención,  
aplicado a la fenilserina y a la p-nitrofenilserina, per-  
mite, ya sobre las sustancias de partida para la síntesis  
del cloramfenicol, sea una separación fácil del racémico  
en sus dos formas isómeras ópticamente activas, sea una  
transformación fácil en el racémico de la forma ópticamente  
activa no deseada. El procedimiento de la presente inven-  
ción permite también - aplicado a la treo-fenilserina y a  
la treo-p-nitrofenilserina - no solo una separación del ra-  
cémico en los antípodos ópticos, sino una transformación  
20 de la DL-treo-fenilserina en la D- o L-treo-fenilserina.  
También se puede, partiendo de una determinada cantidad de  
DL-treo-fenilserina, no solo - según el procedimiento ya  
conocido- transformar la mitad en cloramfenicol activo,  
25 sino prácticamente transformarla toda. Esta síntesis del  
cloramfenicol se hace entonces a partir de la forma óptica-  
mente activa de la sustancia de partida, de forma que, a  
través del éster, se llega ya al tre-fenilserinol activo



204949

y después de la acetilación, nitración y saponificación, al treo-p-nitrofenilserinol óptica y biológicamente activo. La separación de los antipodas ópticos en los últimos pasos de la reacción, a causa de las pérdidas, aunque sean pocas, pero inevitables en estas separaciones, es económicamente mucho menos conveniente que la separación hecha sobre el material de partida de la síntesis.

5

Después del descubrimiento, por el cual es posible una reducción parcial de un carboxilo esterificado en presencia de un nitrogrupo, por medio de la cantidad calculada de hidruro de aluminio y litio, y que tal reducción parcial también es posible sobre el éster de la p-nitrofenilserina, se puede, por ejemplo, a partir de la L-treo-p-nitrofenilserina, obtenida de la DL-treo-p-nitrofenilserina con el procedimiento de la presente invención llegar directamente al L-treo-p-nitrofenilserinol a través del éster ópticamente activo.

10

15

La escisión de los aminoácidos en sus antipodas ópticos se efectúa normalmente, a base de los trabajos fundamentales de Emil Fischer, transformando los aminoácidos en sus formil-, benzoil- o p-nitrobenzoilderivados, y separando estos derivados en sus formas ópticamente activas mediante salificación con bases ópticamente activas, empleando las mayores o menores diferencias de solubilidad de estas sales en diferentes disolventes.

20

25

También en el caso de los treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidróxi- $\alpha$ -il-propionicos se ha encontrado que se pueden dividir en sus isómeros ópticamente activos a través de



204940

sus *N*-acilderivados por medio de bases ópticamente activas. Según los sustituyentes del núcleo bencénico, son diferentes las combinaciones de acilderivados, bases ópticamente activas y disolventes que se prestan a la separación en los isómeros ópticamente activos.

Especialmente en el caso de la *treo*-fenilserina y de la *p*-nitrofenilserina se ha hallado que los benzoilderivados, por medio, por ejemplo, de la quinina, se pueden transformar fácilmente y cuantitativamente, y ya en la primera cristalización, por ejemplo desde alcohol, en los isómeros ópticamente activos, pero las *treo*-*N*-benzoilfenilserinas y las *treo*-*N*-benzoil-*p*-nitrofenilserinas, como también sucede para los benzoilderivados de los aminoácidos, no se dejan saponificar fácilmente sin pérdidas.

Ahora se ha hallado con gran sorpresa que la *N*-acetilfenilserina, fácil de obtener y con rendimiento prácticamente cuantitativo de la *DL*-*treo*-fenilserina (Weitnauer, Gazzette, 61, 156 (1951), y la *N*-acetil-*p*-nitrofenilserina obtenida con el mismo procedimiento, se pueden separar fácilmente en sus isómeros ópticamente activos por medio de sus sales, por ejemplo, de quinina (1 mol: 1 mol). Contrariamente a los *treo*-benzoilderivados, los *N*-acetilderivados ópticamente activos se pueden saponificar fácilmente en los correspondientes antípodas ópticos de la *treo*-fenilserina y de la *treo*-*p*-nitrofenilserina.

La escisión de la *treo*-fenilserina en benzaldehído y glicina y de la *treo*-*p*-nitrofenilserina en *p*-nitrobenzaldehído y glicina por medio de bases inorgánicas,



204849

especialmente con hidratos alcalinos, se logra con facilidad. Observando condiciones oportunas de reacción y con eventuales adiciones de pequeñas cantidades de sustancias que impiden la auto-oxidación del aldehído que se forma, se obtiene una separación prácticamente cuantitativa en los dos componentes. Cuando, en el caso de la fenilserina, la fenilserina ópticamente activa se escinde con álcalis causticos en los dos productos de partida, destruyendo así, naturalmente, los dos centros de asimetría óptica, es suficiente crear, en la misma solución acuosa alcalina en la que se ha separado la treo-fenilserina en benzaldehído y glicina, las condiciones de reacción favorables a la formación de la treo-fenilserina, del benzaldehído y de la glicina según la síntesis de la fenilserina de Erlenmeyer, porque de los dos componentes formados por escisión de la treo-fenilserina ópticamente activa, se forma nuevamente treo-fenilserina, naturalmente más ópticamente activa, pero racémica.

En el caso de la treo-p-nitrofenilserina, los productos obtenidos de los isómeros ópticamente activos, p-nitrobenzaldehído y glicina, se vuelven a condensar en p-nitrofenilserina racémica, preferentemente según el procedimiento de Dalgliesch (J. Chem. Soc. (1949) 90).

De esta forma se consigue racemizar, de manera simple, la treo-fenilserina y la p-nitrofenilserina ópticamente activas. La treo-fenilserina y la treo-p-nitrofenilserina racémicas pueden separarse ahora en los isóme-



20494C

ros ópticos a través del N-acetilderivado, y la forma óptica no deseada puede volverse a transformar en el racémico, etc., de forma que, con el procedimiento de la presente invención, aplicado a la fenilserina y a la P-nitrofenilserina, se puede transformar toda la DL-treo-fenilserina en D- o L-fenilserina, y toda la DL-treo-p-nitrofenilserina en D- o L-treo-p-nitrofenilserina.

El procedimiento de la presente invención representa también, aplicado a la tree-fenilserina y a la treo-p-nitrofenilserina, introducido en su ejecución práctica en la síntesis del cloramfenicol, una mejora técnico-industrial fundamental de aquella síntesis del cloramfenicol que emplea como sustancia de partida la fenilserina o la p-nitrofenilserina.

1º. porque la forma biológicamente inactiva puede transformarse en forma prácticamente completa en la forma activa;

2º. porque la separación de las sales de los dos isómeros ópticamente activos de la treo-N-acetilfenilserina y de la treo-N-acetil-p-nitrofenilserina con la quinina es prácticamente cuantitativa ya a la primera cristalización;

3º. porque la separación de las formas isómeras puede efectuarse ya en el primer paso de la síntesis del cloramfenicol;

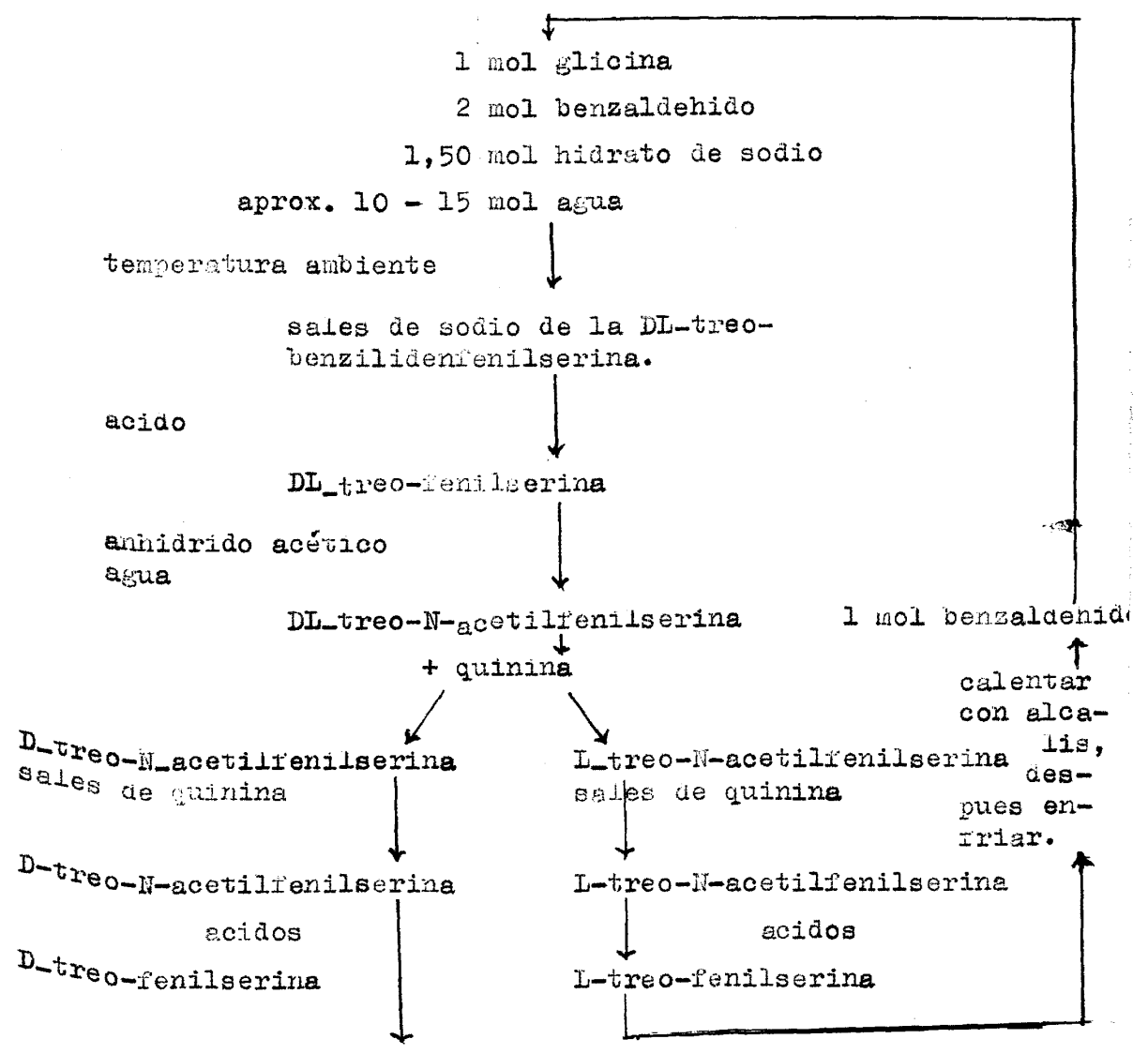
4º. y porque, en el caso de la treo-p-nitrofenilserina, puede transformarse la forma racémica en una de las dos formas ópticamente activas, y reducir parcial-

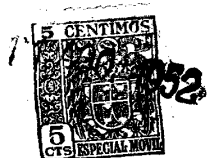


114  
**204949**

mente esta última, a través de un paso (esterificación) directamente a ( )-p-nitrofenilserinol por medio del hidruro de aluminio y litio.

5 El procedimiento de la presente invención, aplicado a la treo-fenilserina, puede representarse esquemáticamente, como sigue:





204949

EJEMPLO 1.

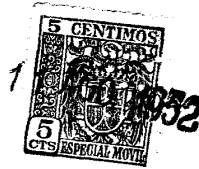
D-treo-fenilserina de la DL-treo-fenilserina.

5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25

La cantidad de DL-treo-N-acetilfenilserina bruta, que se obtiene de 20 g. de DL-treo-fenilserina por N-acetilación en ambiente acuoso con anhídrido acético y sucesivas destilaciones en vacío, y 35 g. de quinina, se hierven a reflujo con 500 c.c. de acetona hasta que los reactivos pasen a solución; se enfría y filtra la sal cristalizada de quinina, que contiene toda la cantidad de DL-treo-N-acetil-fenilserina. Esta sal se recristaliza desde 270 c.c. de agua; por enfriamiento y por sucesivas filtraciones se obtienen 26,5 g. de sal de quinina prácticamente pura, la cual se forma de L-treo-N-acetilfenilserina con un equivalente de quinina, funde a 156° - 157° C. El poder rotatorio de esta sal es de  $(\alpha)_D^{25} = -97,5^\circ \pm 2^\circ$  (en alcohol etílico).

Por concentración en vacío de las aguas madres que contienen la sal de quinina de la D-treo-N-acetilfenilserina hasta sequedad, y por tratamiento del residuo con acetona, se obtienen 28grs. de sal de quinina de la D-treo-N-acetilfenilserina. Esta sal tiene un poder rotatorio de  $[\alpha]_D^{25} = -115^\circ \pm 2^\circ$  (en alcohol etílico).

Después se libera la quinina de las sales de las treo-N-acetilfenilserinas suspendiéndolas en agua y tratándolas con bases. La quinina o se filtra o se extrae con cloroformo. Las soluciones acuosas, libres de



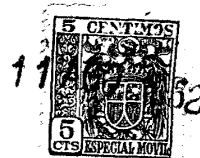
204949

quinina, se acidifican con ácido clorhídrico y se concentran en vacío hasta sequedad.

5 El residuo, obtenido por ejemplo de 28 g. de D-treo-N-acetilfenil-serina-quinina para eliminación de la quinina, se calienta con unos 40 c.c. de ácido clorhídrico al 10% durante una hora y media, agitándolo a una temperatura de unos 100° C; después se agrega, en caso necesario, un poco de carbon animal, se filtra y se evapora de nuevo en vacío hasta sequedad..

10 El residuo se extrae con alcohol etílico hirviendo y el extracto alcohólico, que contiene el clorhidrato de la D-treo-fenilserina, se concentra hasta sequedad. Se disuelve el residuo en una pequeña cantidad de agua y la solución se neutraliza con bases hasta un pH de apr. 5, el punto isoeléctrico de la fenilserina. Se deja reposar en frío a fin de que cristalice la D-treo-fenilserina; esta funde a 182° - 185° C. y tiene un poder rotatorio de  $(\alpha)_D^{25} = + 30,5^\circ \pm 2^\circ$  (en agua destilada).

15 Una mezcla, consistente por ejemplo en 10 g. de L-treo-fenilserina, 12,5 c.c. de agua, 3 g. de hidrato de sodio y 10 mg. hidroquinona se calienta durante unos 20 30 minutos con agitación a 100° C; después se enfría hasta la temperatura ambiente y se agregan 5,5 g. de benzaldehído. La emulsión así formada se agita hasta que todo el 25 benzaldehído se disuelva y hasta que empiecen a cristalizar las sales de sodio de la DL-treo-bencilidamfenilserina. Después se pasa a la DL-treo-fenilserina tratando esta sal con ácido según el método conocido. La DL-treo-fenilseri-



204949

na así obtenida se N-acetila de nuevo en ambiente acuoso con anhídrido acético, según el método conocido, se separa después la DL-treo-N-acetilfenilserina en sus antípodas ópticos - como se ha descrito anteriormente - por salificación con la quinina. El isómero ópticamente activo y no deseado, la L-treo-fenilserina se racemiza nuevamente y estas operaciones, la N-acetilación de la DL-treo-fenilserina, la separación de los antípodas ópticos, la saponificación que conduce a las formas relativas de la fenilserina, rotura de la molécula y resíntesis de la DL-treo-nilserina con benzaldehído y glicina, se repiten hasta que prácticamente se transforma toda la DL-treo-fenilserina en D-treo-fenilserina.

15 EJEMPLO 2.

L-treo-p-nitrofenilserina de la DL-treo-p-nitrofenilserina.

20 26,8 g. de DL-treo-acetil-p-nitrofenilserina del punto de fusión de 192° C. se disuelven en 250 c.c. de agua y a la disolución, calentada a reflujo, se agrega quinina en pequeñas cantidades hasta que se alcance un pH de 7 - 8 y hasta que no pase a disolución más quinina.  
25 Enfriando esta solución (si se necesita, filtrar), se obtiene la cristalización de la sal de quinina de la L-treo-N<sup>a</sup>-acetil-p-nitrofenilserina. Se filtra y se pasa a la L-treo-p-nitrofenilserina, como se ha descrito en el ejem-



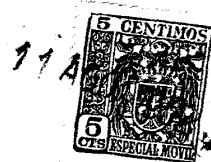
204943

plo No. 1.

Las aguas madres que contienen la sal de quinina de la D-treo-N-acetil-p-nitrofenilserina se alcalinizan ligeramente con hidrato de sodio y la quinina, que se separa así, se extrae con cloroformo. Con la disolución se procede como se ha descrito en el ejemplo nº 1 y se pasa así a la D-treo-p-nitrofenilserina.

Al extracto bruto, obtenido por evaporación del alcohol etílico y consistente solo, prácticamente, en el clorhidrato de la D-treo-p-nitrofenilserina, se añade una disolución de hidrato de sodio hasta que se llegue a una concentración del 20%. Se calienta a unos 80° C. y se mantiene esta temperatura hasta que no se forme ya glicina; se enfría a temperatura ambiente y se extrae el p-nitrobenzalcedido con benzol. Las aguas madres con la glicina se acidifican con ácido clorhídrico y después se evaporan hasta sequedad; después se pasa con la reacción conocida al éster etílico de la glicina. El p-nitrobenzalcedido se rompe por rotura de la molécula con alcalis y, aislado, se condensa con el éster etílico de la glicina en la forma conocida, en suspensión etérea, con sodio metálico como catalizador, y así se obtiene de nuevo la DL-treo-p-nitrofenilserina.

Este racemato se N-acetila en suspensión acuosa con anhídrido acético. El N-acetilderivado se separa en sus antípodos ópticos por salificación con quinina y estas operaciones, rotura de la molécula de la forma isómera no deseada (en este caso la forma D), recondensación



204946

para pasar a la DL-treo-p-nitrofenilserina, N-acetilación, separación de los antípodos ópticos, etc., se repiten en el ciclo hasta que prácticamente se transforma toda la DL-treo-p-nitrofenilserina en L-treo-p-nitrofenilserina.

EJEMPLO 3.

L-treo-3,5-dibromofenilserina de la DL-treo-3,5-dibromofenilserina.

15 La cantidad de DL-treo-N-formil-3,5-dibromofenilserina bruta, que se obtiene de 16,5 g. de DL-treo-3,5 dibromofenilserina por la conocida N-formilación con ácido fórmico anhidro, y 20 g. de brucina se disuelven en 200 c.c. de alcohol etílico (96%) por calentamiento a ebullición; la disolución se filtra en caliente y después se enfía. Así cristaliza en primer lugar la sal de brucina de la L-treo-N-formil-3,5-dibromofenilserina, que se separa por filtración.

20 Se pasa después a la L-treo-3,5-dibromofenilserina como se ha descrito en el ejemplo 1.

25 El filtrado alcohólico que contiene la sal de brucina de la D-treo-N-formil-3,5-dibromofenilserina se evapora hasta sequedad; el residuo se recoge en 50 c.c. de agua y se alcaliniza con un exceso de lechada de cal. Se separa así la brucina que se elimina por extracción con cloroformo. Agitando las aguas madres con la D-treo-N-formil-3,5-dibromofenilserina se calientan a 95° y se dejan a esta temperatura hasta que no se forme ya glicina.



204948

Después de su enriamiento a la temperatura ambiente se  
añade a la mezcla 13,5 g. de 3,5-dibromobenzaldehído, 3 g.  
de hidrato de sodio y 50 c.c. de alcohol etílico. En poco  
tiempo se precipita la sal de sodio del bencilidenderivado  
5 de la DL\_treo-3,5-dibromofenilserina. Esta sal se trata  
con ácido clorhídrico de acuerdo con el método conocido;  
por una parte se obtiene así el 3,5-dibromobenzaldehído y  
por otra, la DL-treo-3,5-dibromofenilserina. Con este  
racemato de la treo-3,5-dibromofenilserina se repite el  
10 ciclo de las operaciones descritas hasta que prácticamente  
todo el racemato se transforme en L-treo-3,5-dibromofenil-  
serina.

E J E M P L O 4.

L-treo-5-nitro-3,4-dimetoxifenilserina de la DL-treo-  
-5-nitro-3,4-dimetoxifenilserina.

Una mezcla, consistente en 16,5 g. de DL-  
20 treo-N-acetil-5-nitro-3,4-dimetoxifenilserina, 20 g. de  
brucina y 220 c.c. de agua, se calienta a ebullición hasta  
que se obtenga una disolución limpia. Enfriando crista-  
liza primero la sal de brucina de la L-treo-N-acetil-5-  
nitro-3,4-dimetoxifenilserina que se separa por filtración.  
25 Se pasa después de esta sal a la L-treo-5-nitro-3,4-dime-  
toxifenilserina, como se ha descrito en el ejemplo 1.

La sal de brucina de la D-treo-N-acetil-5-  
nitro-3,4-dimetoxifenilserina, que permanece en disolución



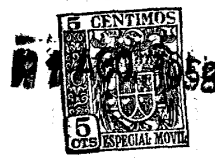
20494

en las aguas madres, se trata en frío con 30 c.c. de una  
disolución de hidrato de sodio al 20%. La brucina, que  
se separa, se extrae con cloroformo. La disolución acuosa  
fuertemente alcalina se calienta agitándose a 95° C. y se  
5 mantiene a esta temperatura hasta que no se forme mas 5-ni-  
tro-3,4-dimetoxibenzaldehido y entonces se extrae se agregan  
11 g. de 5-nitro-3,4-dimetoxibenzaldehido y 20 c.c. de al-  
cohol etílico. y se continúa con la agitación. El aldehido  
pasa así a disolución y en poco tiempo empieza a cristalizar  
10 la sal de sodio del benzilidenderivado de la DL-treo-5-nitro-  
-3,4-dimetoxifenilserina. Tratando esta sal con ácido clor-  
hídrico se obtiene la DL-treo-5-nitro-3,4-dimetoxifenilserina;  
esta última se N-acetila según métodos conocidos y con la  
DL-treo-N-acetil-5-nitro-3,4-dimetoxifenilserina se repite  
15 todo el ciclo de operaciones hasta que toda la DL-treo-5-ni-  
tro-3,4-dimetoxifenilserina se transforma en L-treo-5-nitro-  
-3,4-dimetoxifenilserina.

La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en Italia con fecha 13 de Octubre de 1951 bajo  
20 el número FV 16.052, se acoge a los beneficios del artí-  
culo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

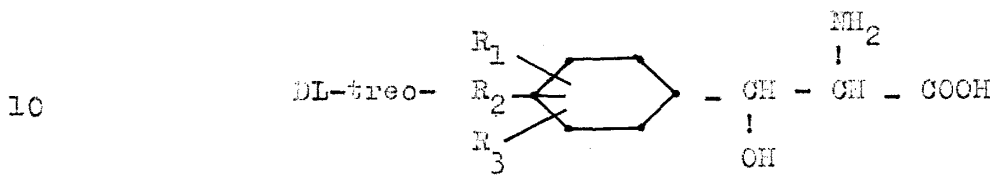
Los puntos de invención propia y nueva que



204949

se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTIUNO años, son los siguientes:

19.- Un procedimiento para la transformación de ácidos DL-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propiónicos de la fórmula



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno o un radical alquílico o alcohílico inferior, y  $R_3$  representa hidrógeno o un nitro-grupo en una de sus formas isómeras ópticamente activas, caracterizado por el hecho de transformar, en primer lugar, un compuesto correspondiente a la fórmula citada en su N-acilderivado, de formar sales de adición con este N-acilderivado y una base ópticamente activa, de separar las sales de adición de los isómeros ópticamente activos por su mayor o menor diferencia de solubilidad en diferentes disolventes, de tratar las sales de adición separadamente con bases inorgánicas para poder eliminar la base ópticamente activa liberada por filtración o por extracción con un disolvente orgánico no miscible con agua, de desacidar con un ácido los isómeros separados de las formas D y L, de aislar en la forma acostumbrada el ácido D-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-



1952

204940

-aril-propiónico y el ácido L-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propiónico, y de calentar después los isómeros ópticamente activos no deseados con una base a una temperatura de 60° - 100° C., hasta que no se forme ya glicina, de volver a condensar el aldehído formado y la glicina para obtener de nuevo el racemato del ácido treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propiónico, de N-acilar de nuevo este ácido DL-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propiónico, etc., y de repetir esta serie de operaciones hasta que se transforma prácticamente toda la cantidad del ácido DL-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propiónico, en uno de los dos isómeros ópticamente activos.

2º.- Un procedimiento como el reivindicado en el punto 1º, en el que  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno y  $R_3$  es un nitro-grupo en posición para.

3º.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno.

4º.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que como N-acilderivado se emplea el N-acetilderivado.

5º.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que la base ópticamente activa para formar las sales de adición, es la quinina.

6º.- Un procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado por el hecho de que, para la salificación se emplea para cada mol de N-acetilderivado, 1 mol de quinina.



204949

7º.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que para la separación de las sales de adición se emplea  $H_2O$ .

5 8º.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que para la escisión en glicina y aldehído se emplean bases alcalinas.

10 9º.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que la forma isómera ópticamente activa no deseada del N-acetilderivado se trata directamente con álcali sin saponificarse previamente con ácido.

15 10º.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2ª ó 3ª, caracterizado por el hecho de que durante la escisión con álcali se añaden a la disolución sustancias que eliminan la auto-oxidación de los aldehídos.

20 11º.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que con el p-nitrobenzaldehído y la glicina, obtenidos por escisión, se vuelve a sinterizar según el método conocido la p-nitrofenilserina racémica en éter con sodio metálico como catalizador.

25 12º.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que para la escisión en benzaldehído y glicina se eligen las concentraciones de agua y de base que son las más favorables para la resíntesis de la DL-treo-fenilserina desde benzaldehído y glicina, es decir para 1 mol de fenilserina, 10 - 15 mol de agua y 1,3 - 1,5 mol de  $NaOH$ .



2 4949

13<sup>o</sup>.- Un procedimiento para la transformación de ácidos DL-treo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propiónicos en una de sus formas isómeras ópticamente activas.

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

La presente Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 11 ACO 1952

P. A.

Alberto de Elzabura  
Pdr. Poder.