

205513



24

205513

24 SEP. 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 LEPETIT S.p.A., entidad italiana, establecida  
en 32 - 34 Via Carlo Tenca, Milán, Italia, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACION DE  
LOS ANTÍPODAS OPTICOS DE LOS ESTERES RACEMICOS DE LOS  
ACIDOS  $\alpha$ -AMINO- $\beta$ -HIDROXI-ARIL-PROPIONICOS ".-

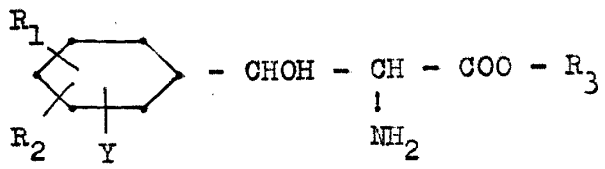
-----

La presente invención se refiere a un proce-  
dimiento para la separación de los antípodos ópticos de  
los ésteres racémicos de los ácidos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-  
aril-propionicos de forma estructural treo y eritro, co-  
rrespondientes a la siguiente fórmula general:

5



24 SE  
205513



5  
  
  
  
10

en la que  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos o alcóxicos inferiores, Y es hidrógeno o un nitrogrupo, y  $R_3$  representa un grupo alquílico inferior, por ejemplo, un radical metílico, etílico, propílico y butílico (iso y n).

15  
  
  
20

Hemos hallado que un ester racémico correspondiente a la fórmula arriba citada puede separarse fácilmente en sus antípodos ópticos cuando en disolución acuosa, o en disolución en un alcohol alifático inferior o también en disolución hidro-alcohólica, se hace reaccionar con un ácido dibenzoil-tartárico ópticamente activo, separando después por cristalización fraccionada las sales de adición de los isómeros ópticamente activos y descomponiendo separadamente estas sales de adición en ambiente acuoso con un álcali volátil o no, a fin de liberar los antípodos ópticos del éster del ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aryl-propiónico, los cuales pueden ser extraídos después mediante un disolvente orgánico adecuado.

25

Los compuestos obtenidos con el procedimiento de la presente invención pueden ser de gran valor como intermedios para la preparación de substancias con propiedad antibiótica.



205513

5 En el caso, por ejemplo, en que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno, Y es un nitrogrupo en posición para,  $R_3$  representa un radical etílico, uno de los isómeros ópticos separados de forma estructural treó y de interés particular en cuanto, como observa fácilmente el perito en la materia, se trata del éster etílico de la treó-p-nitrofenilserina ópticamente activa, el cual puede transformarse, siguiendo el método ya descrito en nuestra solicitud de Patente número 205.349, del 12 de Septiembre de 1.952, en el importante antibiótico cloramfenicol.

10 La presente invención se ilustra claramente por los siguientes ejemplos, los cuales, no obstante, no tienen la intención de indicar los límites de la invención.

15 EJEMPLO 1.

A una disolución de 5,1 g. de p-nitrofenilserinato de etilo racémico de forma estructural eritro (p.f. 113-115° C.) en 300 c.c. de alcohol etílico absoluto, se agrega una disolución de 7,5 g. de ácido dibenzoil-(+)-tartárico-monohidrato en 15 c.c. de alcohol etílico absoluto. Se calienta a 40° C. a fin de tener una disolución completa. Se agita bien y después se deja en hielo a 0° C. durante 48 horas. Después se filtran los cristales. Se obtienen 5,48 g. de dibenzoil-tartrato del (+)-eritro-p-nitrofenilserinato de etilo de p.f. 154-155° C.

25 4,0 g. de esta sal se suspenden después en 10 c.c. de agua destilada y se tratan con 10 c.c. de  $NH_4OH$

24 SEP



205513

(28°-Bé). Se extrae después cuatro veces con 25 c.c. de éter acético por cada vez. Por la evaporación del éter acético se tienen 1,7 g. de (+)-eritro-p-nitrofenilserinato de etilo de p.f. 96-97,5° C. con los siguientes poderes rotatorios específicos:

5

$$(\alpha)_D^{20} = + 51,5^\circ \text{ (etanol 1,035\%)}$$

$$(\alpha)_D^{20} = + 84,5^\circ \text{ (HCl N/1 1,12\%)}$$

Del alcohol madre concentrado en vacío hasta pequeño volumen (unos 35 c.c.) se obtienen 5,92 g. de sal dibenzoil-(+)-tartrato del (-)-eritro-p-nitrofenilserinato de etilo de p.f. 140-141° C., cuyo poder rotatorio específico es

15

$$(\alpha)_D^{20} = - 88,5^\circ \text{ (etanol 1,0\%)}$$

Por descomposición con  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28°-Bé) de sal, en poca agua, se obtiene el (-)-eritro-p-nitrofenilserinato de etilo de p.f. 94-95,5° C., cuyos poderes rotatorios específicos son

$$(\alpha)_D^{20} = - 48,5^\circ \text{ (etanol 1,0\%)}$$

$$(\alpha)_D^{20} = - 77,5^\circ \text{ (HCl N/1 1,01\%)} .$$

#### E J E M P L O 2.

25

A una disolución de 25,4 g. de p-nitrofenilserinato de etilo racémico de forma estructural treo (p.f.



248

205513

121-122° C.) en 1.000 c.c. de alcohol etílico absoluto se añade una disolución de 37,6 g. de ácido dibenzoil-(+)-tartárico-monohidrato. Se deja después algunos días a temperatura ambiente; después se evaporan 300 c.c. de alcohol y a la disolución restante se añaden 1.500 c.c. de H<sub>2</sub>O y se pone en hielo durante 48 horas.

Se obtienen 26,5 g. de dibenzoil-(+)-tartrato del (-)-treo-p-nitrofenilserinato de etilo a p.f. 145-146° C, cuyo poder rotatorio específico es:

$$(\alpha)_D^{20} = -180^\circ \text{ (etanol 1,012\%)}$$

Después se descompone la sal en agua con NH<sub>4</sub>OH (28°-Bé) y se obtiene por extracción con éter acético y subsiguiente evaporación el (-)-treo-p-nitrofenilserinato de etilo de p.f. 117-118° C., cuyos poderes rotatorios específicos son:

$$(\alpha)_D^{20} = -32,5^\circ \text{ (etanol 1,012\%)}$$

$$(\alpha)_D^{20} = -41,5^\circ \text{ (HCl N/1 1,01\%)}$$

Del alcohol madre se obtiene la sal dibenzoil-(+)-tartárica del (+)-treo-p-fenilserinato de etilo, la cual, por descomposición en agua con NH<sub>4</sub>OH (28°-Bé) da el (+)-p-nitrofenilserinato de etilo, de forma estructural treo, cuyos poderes rotatorios específicos son:

24 SEP.



205513

$$(\alpha)_D^{20} = + 33,5^\circ \text{ (etanol 1,0\%)}$$

$$(\alpha)_D^{20} = + 43,5^\circ \text{ (HCl N/1 1,0\%)}$$

5

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Italia con fecha 5 de Febrero de 1.952, bajo el número P.V. 16.707, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

10

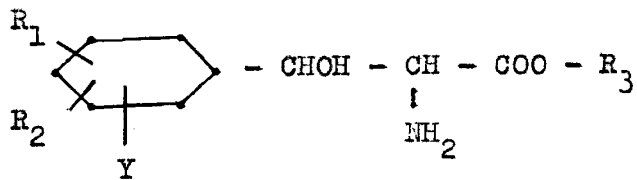
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1º.- Procedimiento para la separación de los antípodos ópticos de los esteres racémicos de los ácidos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propiónicos, correspondientes a la fórmula:



205513



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, o radicales alquílicos o alcohílicos inferiores, Y es hidrógeno o un nitrogrupo, y  $R_3$  representa un radical alquílico inferior, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar en disolución el racémico de la citada fórmula con un ácido dibenzoil-tartárico ópticamente activo, de separar por cristalización fraccionada las sales de adición de los antípodos ópticos, de descomponer después estos últimos separadamente en ambiente acuoso con  
15 álcalis para liberar los antípodos ópticos, y de aislar después las formas ópticamente activas del éster correspondiente a la fórmula antes mencionada.

20 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el ester racémico de partida es de forma estructural treo.

3º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el ester de partida es de forma estructural eritro.

25 4º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el ester racémico de partida es el p-nitrofenilserinato de etilo de forma estructural treo.

5º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el éster de partida es el p-nitrofenilserinato

24 SE



205513

de etilo racémico de forma estructural eritro.

6<sup>o</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el racémico se salifica con el ácido dibenzoil-(+)-tartárico.

5 7<sup>o</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el ester racémico se salifica con el ácido dibenzoil-(-)-tartárico.

8<sup>o</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que la salificación se efectúa en ambiente acuoso.

10 9<sup>o</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que la salificación se efectúa en ambiente alcohólico.

15 10<sup>o</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 9<sup>a</sup>, en el que la salificación se efectúa en disolución de un alcohol alifático inferior.

11<sup>o</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>o</sup>, en el que la salificación se efectúa en disolución etilo alcohólica.

20 12<sup>o</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que la salificación se hace en disolución hidroalcohólica.

13<sup>o</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el álcali empleado es volátil o no.

25 14<sup>o</sup>.-- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 13<sup>a</sup>, en el que al álcali empleado es el amoniaco.

15<sup>o</sup>.-- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el aislamiento del isómero ópticamente activo se efectúa mediante extracción con un disolvente orgánico



205513

16<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 15<sup>a</sup>, en el que el aislamiento del isómero ópticamente activo se efectúa mediante extracción con éter acético.

5

17<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la separación de los antípodas ópticos de los ésteres racémicos de los ácidos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxi-aril-propiónicos.

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

10

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

Madrid, 24 SEP. 1952  
P. A.

Alberto de Elzaburo  
Por Poder,