

227596

P.- 14.428

227596



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMÉKEK
GYARA, entidad húngara, establecida en Tó utca 1-3,
Budapest, Hungría, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LOS ISOMEROS OPTI-
COS DEL ESTER METILICO DE LA TREO- β -(p-NITROFENIL)-SERI-
NA RACÉMICA"

Los ésteres de las β -(p-nitrofenil)serinas racé-
micas han sido descompuestas ya en los antípodas ópticos.
Así p.e. - según se desprende de la patente india nro.
48135 - ha sido descompuesto el éster etílico de la eri-
tro-p-nitrofenilserina racémica y el éster etílico de la
5 treo-p-nitrofenilserina racémica, con dibenzoil-(+)-ácido

tartárico, en los antípodas ópticos. I. Elphinoff-Felkin, H. Felkin y Z. Werwart informan a su vez (Boletín de la Soc. Chim. France, colección 1955, cuaderno 1, pág.145), sin dar datos más precisos, sobre la descomposición del
5 éster etílico de la treo-p-nitrofenilserina racémica con ácido láctico ópticamente activo. Es notable, que el éster etílico de la treo-p-nitrofenilserina racémica, no se puede descomponer con el ácido d-tartárico en los
10 antípodas ópticos.

Se ha descubierto ahora, que el éster metílico de la treo- β -(p-nitrofenil)-serina racémica puede ser descompuesto con excelente rendimiento en los isómeros ópticos, si se cristaliza fraccionadamente la sal d-tartárica
15 del éster metílico de la treo- β -(p-nitrofenil)-serina, y si a partir de las sales dia-estereoisomeras obtenidas, se preparan los ésteres metílicos libres de las treo- β -(p-nitrofenil)-serinas ópticamente activas.

Para la cristalización fraccionada se emplean convenientemente alcoholes en calidad de disolvente. Así,
20 p.e., cuando como disolvente se emplea metanol, entonces la sal d-tartárica del éster metílico de la D(-)treo- β -(p-nitrofenil)-serina cristaliza con rendimiento casi cuantitativo desde la solución, mientras que de las aguas
25 madres se obtiene con rendimiento cuantitativo la sal d-tartárica del éster metílico de la L(+)-treo- β -(p-nitrofenil)-serina.



A partir de las sales dia-estereoisomeras separadas mediante cristalización fraccionada, se pueden obtener los ésteres metílicos ópticamente activos, p.e. tratando las sales con amoniaco acuoso o con alcalinos diluidos disueltos en agua, con lo cual se libera el éster básico. Ahora bien, se puede proceder también de modo, que las sales se tratan con ácido clorhídrico disuelto en alcohol, obteniéndose así primeramente el hidrocioruro del éster del ácido amínico y para, si así se desea, liberar el éster básico a partir del hidrocioruro, mediante tratamiento alcalino o con un permutador de iones.

El éster metílico de la treo- β -(p-nitrofenil)-serina racémica sometido al presente procedimiento, no ha sido descrito hasta ahora. El éster metílico puede obtenerse a partir de la serina de la manera usual, mediante esterificación con metanol. Para la fabricación del nuevo éster se puede proceder p.e. de la manera siguiente:

15 g de treo- β -(p-nitrofenil)-serina se agregan a 150 ml de metanol absoluto saturado con gas de ácido clorhídrico. A continuación, y mientras se introduce gas de ácido clorhídrico, se mantiene hirviendo bajo reflujo durante 2 horas. La solución se vaporiza después hasta quedar seca y el residuo cristalino se pasa por filtración con éter. Se obtiene así el hidrocioruro del éster metílico de la treo- β -(p-nitrofenil)-serina, que a 193 - 195° funde bajo descomposición. Rendimiento: alrededor de 95%.

El hidrocclururo del éster así obtenido se disuelve el 80 ml de agua, y la solución filtrada se mezcla, refrigerada en hielo, con 100 ml de una solución al 10% de bicarbonato sódico. De la solución helada se deposita,
 5 con un rendimiento de aproximadamente 80%, el éster metílico de la treo- β -(p-nitrofenil)serina, que funde bajo descomposición a 137-138°.

Los productos obtenidos con el procedimiento, son valiosos productos intermedios para la fabricación de
 10 cloramfenicol.

Ejemplos:

1.) 2,40 g de éster metílico de treo- β -(p-nitrofenil)serina y 1,50 g de ácido d-tartárico se disuelven calentando en 50 ml de metanol. Se deja reposar entonces la solución durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales blancos depositados se extraen mediante filtración, se lavan con metanol y se secan. Se obtiene así con
 15 un rendimiento de aproximadamente 75%, la sal d-tartárica del éster metílico de la D(-)-treo- β -(p-nitrofenil)serina, que funde a 169-170° y posee en solución acuosa al 2% un poder rotatorio de $(\alpha)_D$: -5°. Las aguas madres se vaporizan hasta desecarlas, y el residuo se cristaliza desde 3 ml de metanol. Se obtiene todavía alrededor de 15% de la sal citada. Concentrando las aguas madres
 20 aquí obtenidas, se obtiene la sal d-tartárica del éster metílico de la L(-)-treo-(p-nitrofenil)serina, que en estado puro funde a 149-150°.



De la sal de punto de fusión superior, puede obtenerse el éster del aminoácido p.e. de la manera siguiente: 0,60 g de la sal se mezclan con una mezcla de 3 ml de agua y 4 ml de una solución al 10% de bicarbonato sódico. Se
5 extrae por filtración el éster de aminoácido depositado, se lava con agua y se seca. Se obtiene así con un rendimiento de aproximadamente 90%, el éster metílico de la D(-)-treo(α -nitrofenil)-serina, que funde bajo descomposición a 150-151 $^{\circ}$ y tiene en solución al 2% en ácido
10 clorhídrico N, un poder rotatorio de $(\alpha)_D: -27^{\circ}$. Rendimiento: alrededor de 90%.

La sal de punto de fusión inferior, tratada de manera similar, proporciona el éster metílico de L(-)-treo-(β -(p-nitrofenil)-serina, cuyo punto de fusión es
15 el mismo que el del producto anterior.

2.) 28,9 g de ácido d-tartárico se agitan en 200 ml de metanol hasta obtenerse una solución clara. Se agregan entonces 46,1 g de éster metílico de treo- β -(p-nitrofenil)-serina, y se agita durante una hora a temperatura ambiente.
20 Finalmente se calienta a reflujo y agitando, mientras hierve durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extraen mediante filtración los cristales depositados, se lavan con un poco de metanol y se secan en el vacío a 60%. Se obtienen 36,85 g (rendimiento:
25 98,5%) de la sal d-tartárica del éster metílico de la D(-)-treo- β -(p-nitrofenil)serina.

A partir del residuo obtenido por vaporización de las aguas madres, se obtiene la sal d-tartárica del éster

metílico de la L(+)-treo- β -(p-nitrofenil)serina.

En lo anteriormente expuesto, los isómeros ópticamente activos del éster metílico de la treo-(p-nitrofenil)-serina, han sido designados como isómeros D ó alternativamente L, según la configuración del átomo de carbono vecino al radical fenilo. Las configuraciones indicadas fueron confirmadas mediante reducción del éster metílico de la D(-)-p-nitrofenilserina con borohidruro de calcio para formar D(-)-treo-1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-dihidroxi-propano.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, el 31 de Marzo de 1955, Go-425, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

. . . N O T A . . .

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

- 1.) Un procedimiento para la obtención de los isómeros ópticos del éster metílico de la treo- β -(p-nitrofenil)-serina racémica, caracterizado por cristalizarse fraccionalmente la sal d-tartárica del éster metílico de la treo- β -(p-nitrofenil)-serina racémica, obteniéndose de la manera en sí conocida a partir de las sales diaestereoisómeras producidas, los ésteres metílicos libres de las treo- β -(p-nitrofenil)-serinas ópticamente activas.
- 2.) Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por realizarse la cristalización fraccionada

28 MAR



en alcoholes, convenientemente en metanol.

3.) Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que a partir de las sales diaestereoisomeras separadas por la cristalización fraccionada, se obtienen los ésteres de aminoácidos básicos ópticamente activos mediante tratamiento con amoniaco acuoso o con álcalis diluidos disueltos en agua.

4.) Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, caracterizado por que a partir de las sales diaestereoisomeras separadas en la cristalización fraccionada, se obtienen, mediante tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico, los hidroccloruros de los ésteres de aminoácidos y, dado el caso, se liberan de los hidroccloruros, mediante tratamiento alcalino o con un permutador de iones, los ésteres básicos.

5.) Un procedimiento para la obtención de los isómeros ópticos del éster metílico de la tres- β -(p-nitrofenil)-serina racémica.

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

Esta Memoria consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

Alberto de Euzaburu

1956