

AÑO _____

Expediente núm. _____



245896

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

C.F. BOEHRINGER & SOEHNE GMBH, de nacionalidad

alemana domiciliado en MANNHEIM - WALDHOF

calle de ----- núm. -----

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE L-ERITRO-5-AMINO-6-FENIL
DIOXANOS-1,3"

Nº 11767

Agente Sr. Fernández Candelas.



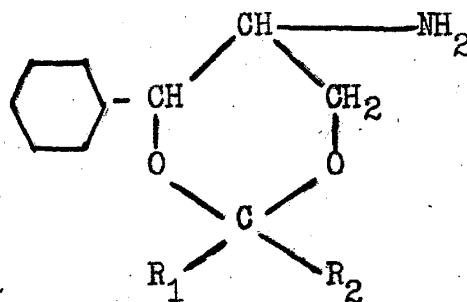
6 DIC

2 45836

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en MANN-
HEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA OBTENCION DE L-ERITRO-5-
AMINO-6-FENIL-DIOXANOS-1,3".

-----ooo000ooo-----

En una síntesis conocida de D-treo-1-(p-nitrofenil)-
2-dicloracetamido-propanodiol-1,3, el antibiotico cloranfenicol,
hay que sospechar una disociación de racematos de los DL-treo-
5-amino-6-fenil-dioxanos-1,3 obtenidos como productos secunda-
rios y dado el caso sustituidos en el núcleo, de la fórmula
5 general



en la que



2 45836. DIC

15 R_1 y R_2 representan hidrógeno o radicales alquilo, arilo, aralquilo, hidroaromáticos o heterocíclicos, (dado el caso sustituidos y que también conjuntamente pueden formar un anillo) y que son iguales o diversos.

20 Véase patente alemana (Solicitud de Patente E 6135 IVb/120). Al ulterior desarrollo de la síntesis solo se han podido someter las combinaciones de la serie D-treo. Sus antípodas ópticos, los L-treo-5-amino-6-fenil-dioxanos han constituido hasta ahora productos de desecho, inservibles para la obtención de cloranfenicol.

25 El objeto de la presente solicitud es un procedimiento para la transformación configurativa de estos L-treo-aminodioxanos en L-eritro-combinaciones, las cuales, sirviéndose de métodos de síntesis de por sí conocidos pueden también elaborarse en el cloranfenicol. Este procedimiento no se desarrolla por intermedio de una racemización
30 sino que se funda en la inversión total de la configuración en el átomo 5 de carbono del anillo del dioxano. Por eso los descubrimientos fundados en él son de importancia considerable para la química y la técnica del cloranfenicol, pues gracias a ellos se ha hecho posible realizar la ventajosa
35 (de por sí ya estereoespecífica) síntesis de este importante antibiótico partiendo del alcohol cinámico, aprovechando ahora el 100% del material de partida empleado, a consecuencia de valorizar o aprovechar la forma enantiomórfica "incorrecta".

40 En efecto, se ha hecho el sorprendente descubrimiento de que la oxidación del grupo amino en el grupo nitro



2 45 836

en los L-treo-5-amino-6-fenil-dioxanos-1,3 de la composición al principio formulada tiene lugar preponderantemente con inversión de la configuración en el átomo 5 de carbono, 45 de modo que se obtienen L-eritro-5-nitro-6-fenil-dioxanos-1,3. Estos permiten reducirse facilísimamente y así de modo sencillo y con rendimientos prácticamente cuantitativos, se llega a los L-eritro-5-amino-6-fenil-dioxanos-1,3, los cuales ahora - después de acilizar el grupo amino y de romper 50 el anillo del dioxano - pueden, por transformación estérica en el átomo 1 de carbono la cadena del propano, convertirse en cloranfenicol siguiendo uno de los métodos conocidos para ésto (véase por ejemplo la patente alemana 876 097), mediante introducción en las otras fases del "procedimiento 55 de dioxano y alcohol cinámico".

Los nitro-dioxanos se obtienen con rendimientos prácticamente cuantitativos. De éstos, en la mayoría de los casos se encuentran ya más del 80% en la configuración eritro después de la oxidación que se ha de realizar según el presente procedimiento. Dado el caso los nitro-dioxanos existentes todavía como combinación treo, pueden, como también se ha descubierto, transformarse en la serie eritro, convirtiéndolos en sus sales acinitro y - después de eliminar las impurezas de las disoluciones salinas, por ejemplo agitando 65 con disolventes orgánicos insolubles en agua - reproduciendo en éstas por acidificación la configuración NO_2 ; pudiendo, dado el caso, repetir las medidas de la formación de las sales acinitro y de la inmediata acidificación. En todo caso puede lograrse la transformación cuantitativa en la forma 70 eritro.

Para llevar a la práctica el procedimiento puede



2 45836 6 DIC

separarse la eritro-combinación momentaneamente formada; industrialmente se procede, sin embargo, con preferencia reduciendo directamente las mezclas de la eritro-nitrocombinación (preponderante) y de la treo-nitrocombinación
75 posiblemente no transformada, y separando después del producto de reducción el treo-aminodioxano dado el caso existente y devolviéndolo al proceso.

Si se sigue el procedimiento por intermedio de
80 la forma acinitro, entonces para el restablecimiento completo de la forma nitro es conveniente realizar la acidificación de la disolución salina en presencia de medios fijadores de los nitritos (por ejemplo hidroxilamina o úrea).

La oxidación de los treo-aminodioxanos puede también realizarse por los métodos conocidos para esto, pre-
85 suponiendo que por su influjo no se realice ninguna disociación o rotura del anillo del dioxano. La química de la transformación del grupo amino en el grupo nitro, para la que antes no se disponía de procedimientos industrialmente satisfactorios, se ha enriquecido modernamente en grado notable gracias a los trabajos de Emmons y sus discípulos (véase J. Am. Soc. 77, 4557 (1955) y 79, 5528 (1957); aunque los medios de oxidación propuestos por estos autores, el ácido peroxitrifluoracético y el ácido peracético, son
90 bastante caros y en Alemania difíciles de adquirir. Ahora bien, se ha descubierto que para la oxidación de los aminodioxanos en los nitrodioxanos, que se ha de realizar según el presente procedimiento, pueden ventajosamente emplearse como medios oxidantes los adductos del peróxido de hidrógeno y de las úreas; aquí se obtienen, - sin que se presenten
100 grados inferiores de oxidación, por ejemplo nitrosocombinaciones - rendimientos casi cuantitativos de las nitrocombina-



2 45836^b DIC

105 ciones. Pero tambien de la aminocombinación, por ejemplo según el procedimiento de las patentes alemanas DBP 939 908 y 952 088, se puede obtener primeramente la correspondiente oxima y aislarla, y seguir luego oxidando ésta en la nitrocombinación.

110 La reducción del grupo nitro en el grupo amino puede finalmente realizarse también por uno de los métodos dados a conocer para ésto, por ejemplo por hidrogenación catalítica mediante níquel Raney.

E J E M P L O

24,0 g de la combinación de adición de úrea y peróxido de hidrógeno (contenido de H_2O_2 35,4%) se disuelven a 60° y agitando en 150 cm³ de acetonitrilo, después de lo cual se agrega una disolución de 3,22 g de molibdato sódico en 12,5
115 cm³ de ácido acético cristalizabile y 25,0 g de sulfato sódico. A esta mezcla se hace llegar a 50° y agitando una disolución de 51,82 g de L-(+)-treo-2,2-dimetil-5-amino-6-fenil-dioxano-1,3 ($\frac{27}{20}$ D = +52,5°; c = 2 en metanol) en 25 cm³ de
120 acetonitrilo. A intervalos de 30 minutos cada uno, se incorporan agitando, por dos veces otros 24,0 g de adducto de la úrea y del peróxido de hidrógeno; se agita en total durante 2,5 horas a 50°. La disolución parda de la oxidación se trata luego con 10 cm³ de ácido acético cristalizabile y se calienta durante 10 minutos a 80°. Se agregan nuevamente 24,0 g
125 de peróxido de hidrógeno y úrea y se sigue agitando durante 2 horas a 80°. En la mezcla de reacción enfriada a la temperatura del local se introduce ahora una disolución de 35 g de bicarbonato sódico en 450 cm³ de agua. El aceite entonces



2 45836

130 separado se separa mediante extracción por tres veces, cada vez con 150 cm³ de cloroformo. Después de secar y separar por destilación el medio de extracción al vacío, se obtienen 56,65 g (=95,6% del teórico) de nitrocombinación impura que contiene aproximadamente 85% de configuración eritro.

135 El producto impuro se trata, para formar la sal, con 244 cm³ de lejía de sosa caústica n y se agita durante 10 minutos a 60°. La disolución algo turbia de color pardo rojizo se separa a 10° agitando con 75 cm³ de éter y luego otras dos veces con 50 cm³ de éter cada vez; los extractos etéreos se tiran. La disolución acuosa alcalina ahora clara se trata con 1,25 g de úrea y se enfría a 0°, después de lo cual, agitando y manteniendo la temperatura de reacción de 0°, se hacen llegar a gotas en el espacio de 80 minutos 244 cm³ de ácido sulfúrico 1n. El aceite separado se recoge rápidamente extrayéndolo tres veces con 150 cm³ de éter cada vez. Después de separar por

140

145 destilación el éter, se obtienen 51,25 g (86,5% del teórico) de L-eritro-2,2-dimetil-5-nitro-6-fenil-dioxano-1,3, que puro es un aceite incoloro débilmente viscoso.

[α]_D^{20°} : -52,2°; c = 2 en metanol

150	<chem>C12H15NO4</chem>	(237,3)	cal	C	60,75	H	6,37	N	5,90
			Hall.	C	60,71	H	6,38	N	5,42

155 A 16 g de níquel Raney saturado de hidrógeno en 100 cm³ de metanol se incorpora a gotas la disolución de 51,25 g de la nitrocombinación antes descrita en 450 cm³ de metanol, agitando enérgicamente bajo hidrógeno de presión normal a la temperatura del local, en 4 horas. Haciendo pasar una corriente de aire frío por el recipiente hidrogenador se evacua el



2 45 836

calor de la reacción y así se mantiene a unos 30° la temperatura interior. En 4 horas y 20 minutos se fijan 16 210 cm³ de hidrógeno de 766 Torr/22° = 14 730 cm³ 760 Torr/0° = 101% de la cantidad calculada, y luego se termina la fijación de hidrógeno. Después de separar el catalizador por aspiración, se elimina el metanol por destilación al vacío y se obtienen 44,40 g (85,8 % del teórico calculado por la base acetona introducida para la oxidación) de aceite débilmente amarillo, que rápidamente se solidifica en cristales con punto de fusión 38-48°.

Recristalizado en éter de petróleo funde el L-(-)-eritro-2,2-dimetil-5-amino-6-fenil-1,3-dioxano puro a 50-51°.

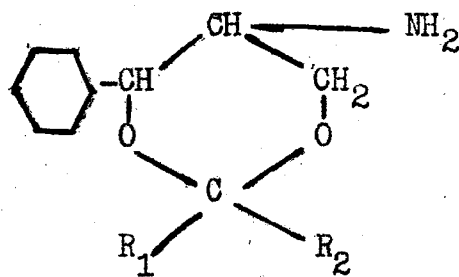
[267] $D^{20} = -5,5^{\circ}$; $c = 2$ en metanol $C_{12}H_{17}O_2N$ (207,3)

170	Cal.	C	69,54	H	8,27	N	6,76
	Hall.		69,55		8,40		6,64

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la obtención de L-eritro-5-amino-6-fenil-dioxanos-1,3, caracterizado porque L-treo-5-amino-6-fenil-dioxanos-1,3 de la fórmula



180



2 45836

en la que

R_1 y R_2 representan hidrógeno o radicales alquilo, arilo, aralquilo, hidroaromáticos o heterocíclicos (dado el caso sustituidos), (los cuales tambien pueden conjuntamente formar un anillo) y son iguales o diversos,

o los correspondientes L-5-oximino-6-fenil-dioxanos-1,3 se oxidan en las 5-nitrocombinaciones y éstas se reducen en las 5-amino-combinaciones.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 190 1, caracterizado porque la oxidación se realiza mediante adductos de peróxido de hidrógeno y úreas.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque el producto de la oxidación se diluye en medios alcalinos, la disolución - dado el caso purificada - se acidula y se reduce la nitrocombinación aislada de ella.

4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 3, caracterizado porque la acidificación de la disolución de la sal acinitro se realiza en presencia de medios fijadores de los nitritos.

5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque de la mezcla de reacción obtenida después de la reducción se separa el L-treo-5-amino-6-fenil-dioxano-1,3, dado el caso no transformado, y se vuelve nuevamente al proceso de transformación.

6.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE L-ERITRO-5-AMINO-6-FENIL-DIOXANOS-1,3.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de nueve hojas escritas a máquina



por una sola cara.

245836

Madrid, 6 de Diciembre de 1,958

Carlos Fernández