

430636

Int. Cl. C07H

COMPROBADO

- 6 ABR. 1976

PATENTE DE INVENCIÓN

por veinte años,

para todo el territorio español por "NUEVO PROCEDIMIENTO

DE OBTENCIÓN DE LA 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -TETRAACETIL-GLUCOSA"

cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad

Nacional LABORATORIOS FERRER, S.L., domiciliada en

Barcelona, Avda. Capitán López Varela, 106, y cuyos

inventores son los ciudadanos españoles Don Carlos

Ferrer Salat, domiciliado en Barcelona, calle Monas-

terio, 23; Don Pedro Axerio Agneseti, domiciliado en

Barcelona, calle Provenza, 420, y el ciudadano de na-

cionalidad italiana Don Massimo Bemporad Caniato, do-

miliado en Barcelona, calle Gutiérrez Solana, 4, los

cuales han hecho cesión de todos sus derechos sobre

esta patente a la entidad solicitante.

BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se presenta en esta patente un procedimiento mejorado de obtención de la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-
5 -glucosa por desacetilación parcial de la pentaacetil-
-glucosa.

La 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa tiene una importante aplicación en la resolución del racémico de la dl- α -fenetilamina. El empleo de uno u otro de
10 estos isómeros ópticos ha permitido la resolución de varios ácidos orgánicos racémicos empleados como medicamentos, como asimismo de algunas dicetonas y aldehídos racémicos, a través de los complejos formados con los derivados bisulfúricos. El isómero dextro de
15 la α -fenetilamina se emplea igualmente en síntesis bioquímicas.

La obtención de la dl- α -fenetilamina por vía química se debe a Wallach y Freylon ("Ann.", 304, 60, 1905; "Ann.Chim.Phys.", 15, 151, 1908). El procedimiento está
20 fundamentado en el método general descrito por Leuckart ("Chem. Ber.", 22, 1413, 1889). Una puesta a punto del método químico se debe a Ingersoll ("Org. Synth. Coll.", 2a, 499).

La separación del racémico de la α -fenetilamina ha sido ensayado por numerosos autores. Sin embargo, estos métodos resultan generalmente costosos por el empleo de reactivos de precio elevado y por el bajo rendimiento en los isómeros ópticos puros que se obtienen.

Entre los varios métodos ensayados, figura el de B. Helferich y W. Portz ("Chem. Ber.", 86,1034, 1953). Este método consiste en separar los isómeros ópticos de la dl- α -fenetilamina, fundamentándose en la propiedad del isómero dextro de formar selectivamente un aducto con la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa. La mayor dificultad de este método estriba en obtener a gran escala la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa, por resultar imposible llevar a escala industrial, e incluso semi-industrial, la preparación de este compuesto según el método descrito por estos autores ("Chem. Ber.", 86,604,1953).

Este método contempla la parcial desacetilación de la pentaacetil-glucosa (E. Fisher: "Chem. Ber.", 49,584,1916), mediante la bencilamina y separación posterior del aducto que forma el producto obtenido por parcial desacetilación de la pentaacetil-glucosa con la bencilamina.

Los autores, operando sobre 1/50 moles de pentaacetil-glucosa y 3/50 moles de bencilamina, alcanzaron su objetivo. Sin embargo, operando sobre cantidades mayores (sobre 1/2 mol de cada compuesto), la reacción se hace incontrolable llegándose a alcanzar temperaturas de 70-80°C y dando lugar a una amplia gama de productos secundarios originados por una desacetilación no selectiva de la pentaacetil-glucosa.

5

Ahora bien, nosotros hemos descubierto, y este es el objeto de la presente patente de invención, que si se modifican sustancialmente las condiciones de la reacción es posible obtener la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa a escala industrial con buenos rendimientos, y seguidamente obtener con dicho producto la separación de los dos isómeros ópticos de la dl- α -fenetilamina, en virtud de las propiedades peculiares de cada isómero frente a la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa.

10

15

Para obtener la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa, contrariamente a la opinión de los citados autores, se debe disolver la pentaacetil-glucosa en una cantidad adecuada de cloroformo. Esta disolución debe ser

20

perfectamente transparente e incolora y se debe enfriar a una temperatura comprendida entre 0°C y -5°C mediante una mezcla frigorífica constituida por acetona y anhídrido carbónico. A esta temperatura se
5 agrega la bencilamina en la proporción de 1 mol de pentaacetil-glucosa por 2,5 moles de bencilamina. Se mantiene la mezcla de reacción bajo buena agitación y al cabo de pocos minutos se aparta el baño, dejando que la mezcla reaccionante alcance una temperatura comprendida entre 13 y 15°C. Al cabo de
10 pocos minutos empieza a separarse el aducto, cristalizando con considerable desarrollo de calor, pero regulándose la temperatura con facilidad mediante el baño de acetona y anhídrido carbónico.

15 Después de 15 minutos se da la operación por terminada, diluyéndose la mezcla de reacción con dos veces su volumen de eter anhidro, se enfría a 0°C y a continuación se filtra con ayuda de un Zukner. El precipitado cristalino, absolutamente blanco, se
20 lava a fondo con eter anhidro y se deseca al aire. Este precipitado, constituido por el aducto que se forma entre la 2,3,4,6- α (β)-tetraacetil-glucosa y la bencilamina, funde a 102-103°C, resultando conveniente sepa-

rar lo más rápidamente posible los dos constituyentes del aducto dada la poca estabilidad del mismo. Para ello, se suspende el aducto en agua helada, se agita enérgicamente y se agrega lentamente ácido clorhídrico concentrado hasta reacción completamente azul al Rojo Congo. Se para la agitación y la masa reaccionante se extrae dos veces con cloroformo, pasando la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa, relativamente poco soluble en agua, a la fase orgánica. Es conveniente efectuar una segunda extracción con cloroformo. Los extractos cloroformicos se reúnen, se lavan con poca agua, se neutralizan con solución diluída de bicarbonato sódico y se desecan sobre cloruro cálcico anhidro. De la solución ácida se recupera la bencilamina tratándola con una solución de alcali y lo mismo se hace con la solución etérea resultante, después de haber separado el aducto formado entre la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa y la bencilamina, operando de una forma similar. La solución etérea enfriada a 0°C se mezcla con una cantidad de agua adecuada, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción azul al Rojo Congo se separa el éter y desde la fase acuosa ácida se separa la bencilamina empleada en exceso. En la solución etérea queda el acetato de bencilamina y una

pequeña cantidad de 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa.

De la solución clorofórmica se elimina el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose un aceite espeso constituido por la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa que se utiliza posteriormente para proceder a la resolución de la di- α -fenetilamina.

A título ilustrativo, no limitativo, dentro de la esencia de la invención, se describe un ejemplo del camino a seguir para su obtención según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas, guardando los criterios adecuados de proporcionalidad.

EJEMPLO.- En un balón de 3 litros de capacidad, provisto de buena agitación mecánica, se introducen 320 g de pentaacetil-glucosa y 500 cc de cloroformo. Se pone en marcha la agitación y cuando todo queda disuelto se enfría la disolución a una temperatura de -5°C , mediante un baño que contiene una mezcla frigorífica constituida por anhídrido carbónico y acetona. Se agregan entonces 270 g de bencilamina, se agita unos minutos y se aparta provisionalmente el baño, dejando que la temperatura alcance por sí sola los $13-15^{\circ}\text{C}$. Se vuelve a colocar

el baño y se deja agitar un cuarto de hora. En el momento que empieza a cristalizar el aducto, la temperatura tiende a subir rápidamente, sin embargo, la baja temperatura del baño controla fácilmente la marcha de reacción. Transcurrido un cuarto de hora se agrega a la mezcla reaccionante, aproximadamente un litro de éter anhidro y se enfría a 0°C.

Se filtra el precipitado cristalino sobre un filtro Büchner, se lava sobre el filtro con éter anhidro y se seca al aire; se suele obtener unos 260-290 g de aducto puro. P.F.: 1022-1022°C. De las aguas madres etéreas, enfriadas a 0°C por tratamiento con ácido clorhídrico al 20%, se recupera el exceso de bencilamina empleado en forma de clorhidrato.

En la solución etérea queda la acetil-bencilamina con una pequeña cantidad de 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa y la bencilamina se disuelve en un litro de cloroformo y se enfría a 0°C. Se agregan 250 cc de agua helada y gota a gota se va añadiendo ácido clorhídrico concentrado hasta reacción completamente azul al Rojo Congo. Si separara, cristalizando, algo de clorhidrato de bencilamina, se agrega un poco de agua, la suficiente para disolverlo. Se aparta la su-

se clorofórmica y la fase ácida se extrae con 200 cc de cloroformo. Esta extracción tiene por objeto extraer la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa que hubiera pasado en la solución ácida al ser un poco soluble en agua. El cloroformo de las dos extracciones, se neutraliza con solución diluida de bicarbonato sódico y se deseca sobre cloruro cálcico anhidro. Se filtra la solución clorofórmica y se evapora el cloroformo por destilación a presión reducida, recuperándose de esta forma casi todo el cloroformo. Queda un aceite espeso, constituido por 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa. El rendimiento es de unos 200 g aproximadamente.

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria, que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

NOTA REIVINDICATORIA

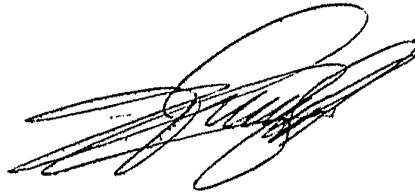
1ª.- Nuevo procedimiento de obtención de la

2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa, caracterizado por preparar la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa desacetilando parcialmente la pentaacetil-glucosa con bencilamina y sucesiva obtención del correspondiente aducto con dicha base, disolviendo previamente la pentaacetil-glucosa en cloroforno, enfriando dicha solución a una temperatura comprendida entre 0°C y -5°C, y añadiendo a esta temperatura la bencilamina, haciendo luego reaccionar la mezcla resultante a 13-15°C, controlando la temperatura de reacción mediante un baño con solución de acetona y anhídrido carbónico, diluyendo finalmente con eter anhidro y filtrando la masa cristalina obtenida constituida por el aducto formado por 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa y bencilamina; y por separar el aducto con una disolución acuosa de ácido clorhídrico de una concentración del 20% a baja temperatura y extrayendo sucesivamente la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa con cloroforno formando una solución, la cual, previamente neutralizada y desecada sobre cloruro cálcico, se destila a presión reducida, obteniéndose un aceite constituido por la 2,3,4,6- $\alpha\beta$ -tetraacetil-glucosa.

2a.- NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA
2,3,4,6- $\alpha\beta$ -TETRAACETIL-GLUCOSA.

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria y nota que antecede y que consta de once hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

Barcelona para Madrid, a 26 SEP. 1974

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes, positioned below the date.