

14 188



PATENTE DE INVENCION

Case 1035.

248660

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de L-(+)-glutamina"

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, domiciliada en
BASILEA, Suiza.

=====

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de L-(+)-glutamina que hace posible la obtención de L-(+)-glutamina ópticamente unitaria, para, sin formación, así como sin disociación de un racemato, en escala técnica y en elevado rendimiento.

5.

248660 - 2 -

14 AD



El procedimiento se caracteriza porque un γ -éster del ácido L-glutamínico se trata con amoníaco en presencia de sulfocarbono y del producto de reacción se libera la L-(+)-glutamina por acidificación.

5. La L-(+)-glutamina (fórmula VII) es un importante ácido amínico de origen natural. Contrario a otros, tales como metionina, lisina o ácido L-glutamínico, su posibilidad de aplicación en finalidades científicas y técnicas se vió fuertemente restringida por su elevado precio en el mercado. Esto es debido directamente a los procedimientos de obtención conocidos hoy día que, entre otros, se caracterizan por una serie de procesos de trabajo complicados y económicamente insoportables.
10. Existe por lo tanto la necesidad de un procedimiento para la obtención sintética de la L-(+)-glutamina que sea sencillo, económico y realizable en escala técnica.
15. Ya se intentó, sin resultado, el amidizar directamente los γ -ésteres del ácido L-glutamínico (fórmula II) de fácil acceso. Aquí se forma siempre, sin embargo, en cantidad predominante, el ácido pirrolidonocarbónico (fórmula III) [A.F. Beecham, J. Am. Chem. Soc. 76, 4615 (1954)]. La introducción y ulterior disociación de grupos para la protección de la función amínica fué hasta ahora económicamente insoportable para la obtención sintética de L-(+)-glutamina.
20. Se ha descubierto ahora, que, mediante una simple adición de sulfocarbono antes de la amidización de γ -ésteres del ácido glutamínico (II) se suprime casi totalmente la formación del ácido pirrolidonocarbónico (III). Se forma primeramente la sal amónica del ditio-
- 25.
- 30.

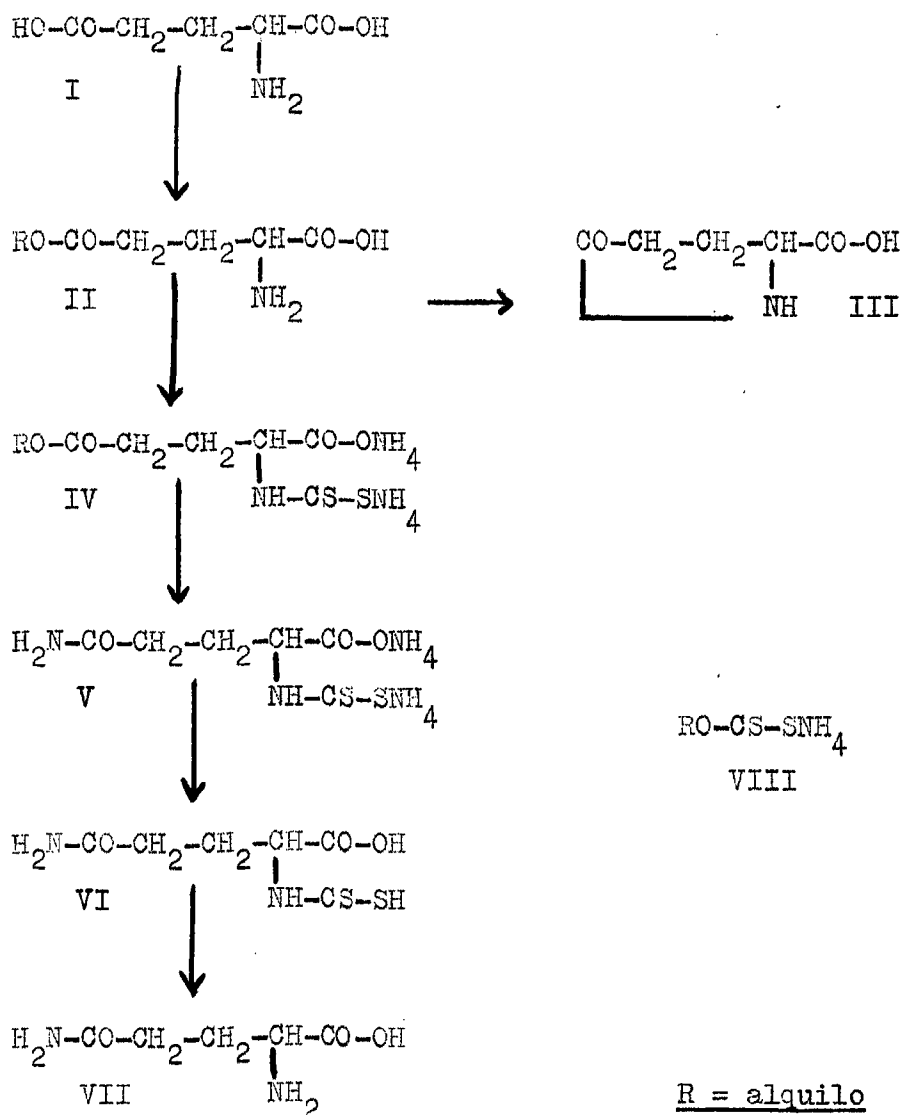
248660

- 3 -

14



- carbamato del γ -éster del ácido glutamínico (IV) que, en forma pura, no es de fácil aislamiento, que se transforma con amoniaco en la sal amónica del ditiocarbamato glutamínico (V). Estas reacciones se pueden realizar en
5. soluciones libres de agua o acuosas, empleándose ventajosamente como disolvente un alcohol alifático bajo. Los mejores resultados se obtienen con una solución metanólica del éster γ -metílico del ácido L-glutamínico.



14 ABR



- 4 248660

La estabilidad del grupo ditiocarbamóilico bajo estas condiciones fuertemente básicas fué insospechada. También es digno de observación y no era de prever, que la formación del ditiocarbamato (IV) transcurriese

5. más rápidamente que la formación del xantogenato (VIII) y que el equilibrio, con el tiempo, no se desplace a favor de la formación de las sales amónicas del ácido pirrolidonacarbónico (III) y del xantogénico (VIII).

Terminada la amidización se retira el exceso en amoniaco y la mezcla de reacción se acidifica ligeramente con un ácido, preferentemente ácido acético. Se forma

10. primeramente el ácido libre de la ditiocarbaxiglutamina (VI) que ya espontáneamente, pero más rápidamente al calentar, se disocia en sulfocarbono y L-(+)-glutamina

15. (VII). La L-(+)-glutamina aislada en gran rendimiento muestra la misma actividad óptica y posee las mismas propiedades como la glutamina de origen natural.

Esta síntesis fácilmente realizable sin racemización es digna de observación ya que es bien sabido que

20. el ácido L-glutámico y sus derivados se racemizan con relativa facilidad y representa simultáneamente una ventaja especial del procedimiento el que aquí no sea necesario disociar una mezcla racémica, intermediariamente formada, en sus componentes ópticamente activos.

La invención abarca también el siguiente modo

25. de trabajo: Como material inicial sirve un γ -éster del ácido L-glutámico que en la mezcla de reacción se obtiene fácilmente directamente por esterificación parcial del ácido L-glutámico y sin anterior limpieza

30. o aislamiento se puede elaborar inmediatamente por

- 5 - 248660

14 A



tratamiento con amoniaco en presencia de sulfocarbono.

En los siguientes ejemplos, que aclaran la ejecución del procedimiento, sin embargo no limitan en forma alguna el alcance de la invención, se indican las temperaturas en grados Celsius.

5.

EJEMPLO 1.-

A 0° y bajo enfriamiento se suspende 1 kg. de éster γ -metílico del ácido L-glutámico en una mezcla de 500 cm³ de sulfocarbono y 5 litros de metanol, mientras se conduce una corriente de NH₃ hasta la saturación. El éster se disuelve en algunos minutos. Después de cerrar el recipiente de reacción se deja reposar la mezcla durante 3 a 5 días a 20°. Se filtra y el exceso de amoniaco se retira bajo presión reducida a una temperatura que no sobrepase los 35°. Después de acidificar con 4 litros de ácido acético acuoso 4-n se calienta la solución durante 30 minutos a 60° y el sulfocarbono disociado se destila. Después de enfriar se agrega tanto metanol hasta que el contenido metanólico alcance 70% en volumen, se enfria durante 2 horas a -5°, se filtra la L-(+)-glutamina cristalizada y se lava con metanol y éter. Después de recrystalizar mediante rápida disolución en 3,5 litros de agua hirviendo, agregado de 7 litros de metanol y enfriamiento durante dos horas a -5°, se obtienen 650 g. de L-(+)-glutamina pura del punto de fusión 187° (descomposición) y $[\alpha]_D^{20} = + 32^\circ$ (c = 3 ; HCl 1-n).

10.

15.

20.

25.

30.

EJEMPLO 2.-

A 10° se disuelve 1 kg. de ácido L-glutámico en una solución de 500 cm³ de ácido sulfúrico al 96%



- 6 248660

- en 10 litros de metanol y se deja reposar durante 4 horas a 20°, se conduce a 0° bajo fuerte enfriamiento una corriente de amoníaco hasta la reacción neutra, se agregan 500 cm³ de sulfocarbono y se sigue introduciendo amoníaco hasta la saturación. Después de dejar reposar durante 3 hasta 5 días a 20° en recipiente cerrado y bajo presión reducida, se retira el exceso en amoníaco. Después de acidificar el filtrado con ácido acético acuoso se sigue procediendo como indicado en el ejemplo 10.
1. Rendimiento y propiedades como descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 3.-

- A 10° se disuelven 1 kg. de ácido L-glutámico en una solución de 400 g. de clorhidrógeno libre de agua en 10 litros de metanol y la solución metanólica del éster γ -metílico del ácido L-glutámico así obtenida se elabora como descrito en ejemplos 2 ó 1.

E O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza con fecha 6 de junio de 1958, nº 60297, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de L-(+)-glutamina"; caracterizándose por lo siguiente:



248660

1.^o.- Procedimiento para la obtención de L-(+)-glutamina, caracterizado porque un γ -éster del ácido L-glutámico se trata con amoniaco en presencia de sulfocarbono y del producto de reacción se libera la L-(+)-glutamina por acidificación.

5.
2.^o.- Procedimiento según la reivindicación 1.^a, caracterizado porque como material inicial se emplea un γ -éster del ácido L-glutámico que por esterificación del ácido glutámico se preparó en la misma mezcla de reacción y sin previo aislamiento y limpieza se trata con amoniaco en presencia de sulfocarbono.

10.
3.^o.- Procedimiento según las reivindicaciones 1.^a y 2.^a, caracterizado porque como material inicial se emplea un γ -éster alifático bajo del ácido L-glutámico, preferentemente el éster γ -metílico del ácido L-glutámico.

15.
4.^o.- Procedimiento según la reivindicación 1.^a y 2.^a, caracterizado porque la reacción se efectúa en un alcohol alifático de baja molecularidad, preferentemente metanol.

20.
5.^o.- Procedimiento para la obtención de L-(+)-glutamina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de siete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 ABR. 1959

SANDOZ, A.G.

J. AGUIRRE AGUIRRE Y MATEA