

302094



14 JUL 1964

302094

MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:

C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE L-(-)- α -METIL- β -(3,4-DIHI-DROXI-FENIL)-ALANINA".

- La α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, la cual se conoce bajo la denominación " α -Methyl-DOPA", ha adquirido ultimamente gran importancia como producto para el descenso de la presión sanguínea. Este compuesto fué descrito por primera vez por Stein et al, J. Am. Chem. Soc. 77/1955, pág. 700-703, y en la correspondiente memoria americana 2.868.818. Debido a un centro de asimetría en el átomo C₂ de la cadena de propano, el mencionado derivado de fenilalanina existe en dos antípodas ópticamente activas, de las que únicamente el compuesto L-(-) presenta una actividad en la presión sanguínea (cfr. al respecto la memoria de patente belga núm. 620.113).

302094

14 JUL



La presente solicitud tiene por objeto un nuevo procedimiento para la fabricación de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina que por su sencillez y economía en su realización - sobre todo con respecto a la obtención en escala técnica - es superior a los conocidos métodos de preparación. Hay que hacer destacar particularmente que todo el desarrollo del procedimiento sugerido por el invento se puede llevar a cabo prácticamente en una operación, es decir, sin obtención al estado puro de los productos intermedios y que asimismo se obtiene el producto con excelentes rendimientos y un alto grado de pureza.

La primera fase del procedimiento de la presente solicitud consiste en hacer reaccionar 3,4-dimetoxi-fenilacetona con un cianuro alcalino en presencia de una sal amónica, para lo cual se realiza la reacción según sugiere el invento en amoníaco acuoso concentrado. Como cianuro alcalino se puede emplear cianuro potásico, aunque debe darse preferencia al cianuro sódico más económico. Como sales amónicas interesan cloruro amónico y acetato amónico; en este último caso es suficiente la adición de una cantidad correspondiente de ácido acético glacial a la solución amoniaca concentrada. En lugar de la 3,4-dimetoxi-fenilacetona se puede emplear también su aducto de bisulfito, en cuyo caso es innecesario el uso de sales amónicas; es decir, la reacción se puede realizar solamente con el cianuro alcalino en solución amoniaca concentrada. De esta manera se obtiene con rendimiento prácticamente cuantitativo el D,L- α -amino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo en forma cristalina, que sin ninguna purificación posterior puede someterse a la siguiente separación de racemato.

302094



- La segunda fase del procedimiento sugerido por el invento consiste en hacer reaccionar el aminonitrilo recémico en suspensión acuosa con ácido D-tartárico y en separar el bitartrato precipitado del D- α -amino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo, después de lo cual se extrae el filtrado previa neutralización con un disolvente orgánico inerte, y el extracto se trata con hidrácido. De esta
5. manera se obtiene en rendimiento prácticamente cuantitativo el clorhidrato cristalino o bromhidrato del L- α -amino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo, que por cocción con hidrácido acuoso puede hidrolizarse al estado de la deseada L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina. La separación de recemato se realiza a temperaturas de 0 a 20°C, para lo cual se trabaja convenientemente en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético diluido. Esta adición de ácido a la suspensión acuosa del aminonitrilo recémico permite llevar a cabo una separación particularmente fácil, productiva y rápida
10. de los isómeros ópticos; además se consigue así un ahorro de volumen ya que con la adición de ácido no se necesitan cantidades de agua tan grandes para la disociación óptica. El filtrado que se obtiene después de la separación del D-aminonitrilo-bitartrato es neutralizado de preferencia con amoníaco concentrado; el cloruro de etileno por ejemplo está particularmente indicado para la siguiente extracción con un disolvente orgánico. El L-aminonitrilo-hidrohalogenuro precipitado del extracto por medio de hidrácido se puede hidrolizar seguidamente con hidrácidos acuosos a presión normal o sobrepresión, en rendimiento prácticamente cuantitativo, al estado
15. de L-(-)- α -metil-DOPA, para lo cual son utilizables tanto el ácido clorhídrico como el ácido bromhídrico.
- 20.
- 25.

302094



En la tercera fase del procedimiento sugerido por el invento, el bitartrato - resultante de la disociación óptica - del D- α -amino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo puede ser racemizado en un medio neutral o alcalino al estado de D,L-aminonitrilo, el

5. cual se puede entonces volver a introducir en la disociación de racemato con arreglo a la fase 2. La racemización se produce de preferencia por tratamiento con amoníaco acuoso; es conveniente trabajar a temperatura algo más alta (por ejemplo 50°C) o a temperatura ambiente por adición de un disolvente, por ejemplo cloruro de etileno

10. orgánico no miscible con agua. Esta racemización llana, sencilla y prácticamente cuantitativa del D-aminonitrilo no utilizable constituye un factor esencial de la productividad y rentabilidad del nuevo procedimiento para fabricar la L-(-)- α -metil-DOPA.

El procedimiento sugerido por el invento para la fabrica-

15. ción de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina con el empleo de 3,4-dimetoxi-fenilacetona y cianuro alcalino así como con una sal amónica como materiales de partida, está caracterizado porque la reacción de los tres componentes citados se realiza en amoníaco acuoso concentrado, después de lo cual el D,L- α -amino- α -(3,4-dimetoxi-ben-

20. cil)-propionitrilo obtenido se hace reaccionar en suspensión acuosa con ácido D-tartárico y se separa el bitartrato precipitado del D-aminonitrilo, mientras que el filtrado se extrae previa neutralización con un disolvente orgánico inerte, el extracto se trata con hidrácido, y el L-aminonitrilo-hidrohalogenuro obtenido se hidroliza por

25. cocción con hidrácidos acuosos al estado de la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, después de lo cual el bitartrato - resultante de la disociación óptica - del D-aminonitrilo es racemizado en un medio neutral o alcalino al estado de D,L-aminonitrilo, el cual puede entonces llevarse de nuevo a la fase de disociación de

30 racemato.

14 JUL



302094

- En la publicación citada al principio Stein al., J. Am. Chem. Soc. 77/ 1955, pág. 700-703, así como en la memoria de patente USA 2.868.818 se describe la reacción de 3,4-dimetoxi-fenilacetona con cianuro potásico en solución acuosa, en presencia de cloruro amónico, Sin embargo, el rendimiento indicado en aquellas del 77%
5. de clorhidrato de D,L- α -amino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo no es reproducible; como han revelado nuestros ensayos, por dicho procedimiento no se obtiene el clorhidrato del D,L-aminonitrilo, sino una mezcla como del 50 % de la base de D,L-aminonitrilo y aproximadamente el 40 % de subproductos no básicos. Por el contrario, por el
10. procedimiento sugerido por el invento, en el que la reacción de la 3,4-dimetoxi-fenilacetona con el cianuro alcalino se realiza con amoníaco acuoso concentrado, se obtiene el D,L-aminonitrilo puro en rendimiento prácticamente cuantitativo (cfr. al respecto también
15. los datos correspondientes al punto de fusión de Stein et al., así como el ejemplo 1 de la presente solicitud).

- Según el procedimiento de Stein et. al. el D,L-aminonitrilo obtenido es hidrolizado al estado de D,L- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alamina por cocción durante 18 horas mediante ácido clorhídrico
20. concentrado, seguida de un tratamiento del producto de la reacción con ácido clorhídrico concentrado a 150°C bajo presión, con lo que solamente se obtiene un rendimiento del 34 % del teórico (referido al D,L-aminonitrilo). En cambio la hidrolisis del L-aminonitrilo realizada por el procedimiento sugerido por el invento, se lleva a cabo
25. con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Este resultado hay que considerarlo como muy sorprendente, puesto que como es sabido las formas ópticamente activas de aminonitrilos racemizan con facilidad.

La ventaja principal del nuevo procedimiento para fabri-



- car L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina estriba en que la separación de racemato se efectúa ya en la fase de aminonitrilo, y debido a la subsiguiente racemización realizable según el invento del D-aminonitrilo no utilizable, es posible lograr un traspaso
5. prácticamente cuantitativo de todo el aminonitrilo a la L-(-)- α -metil-DOPA. Por el contrario, en el procedimiento conocido hasta ahora para la fabricación de α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina ópticamente activa, la separación de racemato se realiza siempre en la fase de aminoácido; cfr. al respecto la memoria belga 604.858
10. y 620.113. En la memoria belga primeramente citada se dice, desde luego, que en principio también se tiene la posibilidad de realizar la separación de racemato en cualquier otra fase del procedimiento por ejemplo la del aminonitrilo; sin embargo no se apunta ningún ejemplo o datos detallados. Lo mismo puede decirse en cuanto a la afirmación que se hace en la referida patente belga, de que el D-aminonitrilo no utilizable podría regenerarse al estado de la 3,4-dimetoxifenilacetona; en ella ni siquiera se toma en consideración la posibilidad de una racemización del D-aminonitrilo al D,L-aminonitrilo. Esta racemización descubierta por nosotros, realizable con sorprendente
20. facilidad y que se desarrolla con rendimiento prácticamente cuantitativo, es también un decisivo factor determinante de la rentabilidad de todo el procedimiento sugerido por el invento. Por lo demás, el técnico no podía prever que la disociación óptica del D,L- α -amino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo se llevase a cabo de un modo
25. tan llano y con rendimientos tan excelentes; según nuestros resultados, el correspondiente compuesto de 3-metoxi-4-hidroxibencilo no puede separarse bajo condiciones de reacción iguales o parecidas en isómeros ópticos.



También en comparación con el "procedimiento de hidantoina" dado a conocer por Stein et al. Fabricación de α -metil-DOPA a través de 4-metil-4-(3,4-dimetoxi-bencil)-hidantoina, el procedimiento sugerido por el invento es mucho más sencillo y económico. Según los datos de los mencionados autores, el procedimiento de hidantoina debe preferirse al procedimiento descrito por ellos a través de amino nitrilos. El procedimiento de la presente solicitud hace posible, en consecuencia, por primera vez una síntesis técnicamente utilizable de la L-(-)- α -metil-DOPA por intermedio de aminonitrilo, con lo que este nuevo procedimiento es superior a los que se conocen hasta ahora en lo que se refiere a su economía.

E J E M P L O S

1.- Fabricación de DL- α -amino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo (DL-aminonitrilo)

15. Método I :

En 2640 ml (32,2 moles) de amoníaco concentrado (12,2 n) se disuelven a temperatura ambiente 154,5 g (3,15 moles) de cianuro sódico (al 96-98 %) y 160,5 g (3 moles) de cloruro amónico. Luego se calienta la solución hasta 37°, agitando fuertemente se añaden con rapidez 582,6 g (3 moles) de 3,4-dimetoxi-fenilacetona y se remueve durante 1 hora. A continuación se enfría en 1-1,5 horas hasta 20-25° el producto que ya es entonces finamente granular se sigue removiendo durante varias horas, se le aspira a 0°, se lava bien con 800 ml de agua helada y se seca en la estufa. Rendimiento: 615,24 g (93,1 % del teórico), punto de fusión 85-87°. El DL-aminonitrilo puede emplearse sin ninguna purificación posterior para la separación de racemato.



$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,3) calculado N 12,72; hallado N 12,98

Método II

En 194 g de 3,4-dimetoxi-fenilacetona se echa 1 litro de solución amoniacal (14-16 n), 66 ml de ácido acético glacial y 62 g de cianuro sódico (al 92 %) finamente pulverizado. La mezcla reaccionante se agita bien constantemente y se calienta hasta 42° y al mismo tiempo se introduce amoníaco en la solución reaccionante opaca. Después de 30 a 35 minutos de agitar a 40 hasta 42°, se depositan cristales blancos en las paredes del matraz de reacción, y después se interrumpen la entrada de amoníaco. En el baño de vapor refrigerante se sigue agitando durante 16 horas, se aspira entonces el aminonitrilo y se lava con 100 a 150 ml de agua. Rendimiento 207 g (94 % del teórico) de DL-aminonitrilo, punto de fusión 88-92°. El clorhidrato preparado como de costumbre funde a 159-162° (disgregación).

15. Método III

320 g de aducto de bisulfito de 3,4-dimetoxi-fenilacetona (equivalente a 186 g = 0,96 moles de cetona) se introducen agitando intensamente en 900 ml (10,98 moles) de amoníaco concentrado (12,2 n). La emulsión obtenida se calienta hasta 37° y se añaden rápidamente 51,5 g (1,03 moles) de cianuro sódico (al 96-98 %). Después de remover durante 1 hora a 37° se deja enfriar en 1,5 horas hasta 20° y se sigue removiendo 16 horas a 20°. El material cristalino de grano fino es aspirado a 0°, lavado con 500 ml de agua helada y secado en la estufa. Rendimiento: 222 g (105 % del teórico, el compuesto contiene todavía material inorgánico); punto de fusión 85 - 88°. El DL-aminonitrilo obtenido de esta manera puede emplearse sin purificación ulterior para la separación de racemato.

En caso deseado, el producto bruto se puede purificar

302094



de la siguiente manera:

Se disuelve el DL-aminonitrilo en cloruro de metileno, se añade ácido clorhídrico 2n y se separa la fase acuosa, la cual se deslíe seguidamente con amoniaco 2n y cloruro de metileno. Del extracto de cloruro de metileno obtenido de esta manera se aísla, después del secado y concentración por evaporación, con un rendimiento del 94 % el DL-aminonitrilo puro del punto de fusión de 87 - 88°.

2.- Separación de racemato del DL- α -amino- α -(3,4-dimetoxibenzil)-propionitrilo (DL-aminonitrilo)

10. Método I:

330 g (2,2 moles) de ácido D-tartárico se disuelven en 400 ml de agua y la solución obtenida (580 ml) se divide en dos partes. La 1ª mitad se deslíe con 250 ml (0,5 moles) de ácido clorhídrico 2n y aproximadamente en 1 minuto se la agrega a 15° bajo remoción simultánea, a la suspensión de 440 g (2 moles) de DL-amino nitrilo en bruto finamente granulado en 3,9 litros de agua a 15°.

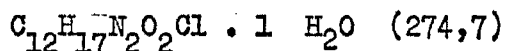
Al cabo de pocos minutos el DL-aminonitrilo se ha disuelto casi por completo, y al continuar removiéndolo lentamente empieza después de 2 a 3 minutos a separarse por cristalización el D-aminonitrilo-bitartrato a unos 15°. Enfriando simultáneamente con hielo se añade luego a gotas en unos 30 minutos la 2ª mitad de la solución de ácido tartárico y se sigue removiendo todavía durante 45 minutos. La papilla cristalina obtenida se aspira a fondo a 0° y se lava 2 veces con 100 ml de agua helada. Rendimiento unos 667 g de D-aminonitrilo-bitartrato húmedo, incoloro, el cual es racemizado (véase ejemplo 3).

El filtrado helado se deslíe con 800 ml de cloruro de etileno, bajo intensa remoción simultánea a 0 hasta 5° se añaden a go-

302094



- tas unos 480 ml de amoníaco 6n en 30 a 40 minutos, se gradúa en pH 6,7, se separa el cloruro de etileno y se vuelve a agitar la fase acuosa con 200 ml de cloruro de etileno. A continuación, bajo remoción intensa y enfriamiento con hielo, la solución de cloruro de etileno reunida, helada, es agregada a gotas a 480 ml de ácido clorhídrico 6n a 0 hasta 5°, durante 30 minutos se sigue removiendo a 0° el clorhidrato precipitado de L-amino-nitrilo, se le aspira, se lava con 180 ml de ácido clorhídrico 4 n helado y 200 ml de cloruro de etileno, y se le seca al vacío. Rendimiento: 233,31 g
- 5.
10. (42,5 % del teórico) de monohidrato de L-(+)-aminonitrilo-clorhidrato del punto de fusión de 153-155° (disgregación, aglomeración a partir de 105°); $[\alpha]_D^{25} + 10,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ (c = 2 en metanol).



	calculado	C 52,46	H 6,97	N 10,20	Cl 12,90
15.	hallado	C 52,64	H 7,02	N 10,23	Cl 12,91

Agua según Karl Fischer: calculado 6,56 % hallado 6,9 ± 0,3 %

Método II:

- Una mezcla de 105 g (0,47 moles) de DL-aminonitrilo, 850 ml de agua y 30 ml de ácido acético glacial se deslía a + 10° de temperatura interior con la mitad de una solución de 75 g de ácido D-tartárico (0,5 moles) en 150 ml de agua. Después que ha tenido lugar una intensa cristalización del D-aminonitrilo-bitartrato, el resto de la solución de ácido tartárico es añadido a gotas en la solución en el transcurso de 20 minutos bajo remoción simultánea. Se
- 20.



302094

sigue removiendo 1 $\frac{1}{2}$ horas a + 10°, se aspira el D-aminonitrilo-bitartrato y se lava con 50 ml de agua helada (más detalles, véase ejemplo 3).

5. Por enfriamiento simultánea y a una temperatura interior de + 5° se gradúa el agua madre en pH 6,8-7,0 con amoníaco 13n (unos 77 ml) y se extrae 2 veces con 100 ml de cloruro de etileno cada vez.

El extracto de cloruro de etileno se introduce agitándolo, bajo enfriamiento simultáneo (temperatura interior + 5°) en una mezcla de 50 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión cristalina obtenida se deja cristalizar a 0°, luego se la aspira y se lava con 50 ml de cloruro de etileno y 50 ml de ácido clorhídrico 3n helado. Rendimiento: 53,7 g (41 % del teórico) de monohidrato de L-aminonitrilo-clorhidrato del punto de fusión de 153-156°; $[\alpha]_D^{20} = + 10,0°$ (2 % metanol).

Método III:

15. Una mezcla de 105 g de DL-aminonitrilo (0,47 moles), 850 ml de agua y 50 ml de ácido clorhídrico 2n se deslía con la mitad de una solución de 65 g de ácido D-tartárico (0,43 moles) en 130 ml de agua, bajo remoción simultánea a una temperatura interior de + 5°. Después que el D-aminonitrilo-bitartrato se ha separado por cristalización (aproximadamente 10 minutos), se agrega a la mezcla bajo remoción simultánea, a gotas, en 20 minutos el resto de la solución de ácido tartárico. Después de remover durante 40 minutos a + 8° se aspira el D-aminonitrilo-bitartrato y se lava con 50 ml de agua helada (más detalles, véase ejemplo 3).

25. El agua madre se sigue tratando tal como se explica más arriba en el método II. Rendimiento en monohidrato de L-aminonitrilo-clorhidrato 55,5 g (42,6 % del teórico); $[\alpha]_D^{20} = + 10,1° \pm 0,3°$ (2 % metanol).

302094



3.- Racemizacion del D- α -amino- (3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo
(D-aminonitrilo)

Método I:

- Para la racemización, el D-aminonitrilo-bitartrato húmedo,
5. (667 g) obtenido conforme al ejemplo 2, es introducido bajo fuerte remoción simultánea en una mezcla caliente a 50° del 456 ml de amoníaco concentrado (aproximadamente 12n) y 180 ml de agua, y el aminonitrilo que se separa de ahí en forma oleosa se sigue removiendo durante 30 minutos a 50°. Luego se enfría hasta unos 35° y bajo fuerte remoción simultánea se separa por cristalización el DL-aminonitrilo. Se le aspira a 0°, se lava 2 veces con 100 ml de agua helada y se seca en la estufa de vacío. Rendimiento: 211,64 g (48,1 % del teórico, referido al DL-aminonitrilo introducido para la separación de racemato) de DL-aminonitrilo incoloro del punto de fusión de 84-87°;
15. $[\alpha]_D^{27} = \pm 0^\circ$ (c = 2 en metanol).

$C_{12}H_{16}N_2O_2$	(220,3) calculado	C 65,43	H 7,32	N 12,72
	hallado	C 65,34	H 7,11	N 13,00

La sustancia sin ninguna purificación posterior se vuelve a utilizar en la separación de racemato.

20. Método II:

- 170 g de D-aminonitrilo-bitartrato con la humedad del filtro (contiene 0,25 moles de sustancia pura) se agitan a temperatura ambiente durante 6 horas con 250 ml de cloruro de etileno y 250 ml de solución amoniacal concentrada (12,5n). Luego se separa la capa acuosa y se extrae con 100 ml de cloruro de etileno. Los extractos reunidos del cloruro de etileno se lavan con 100 ml de agua, y después se secan con sulfato sódico y se destilan al vacío. Rendimiento:
- 25.



332994

53,5 g de DL-aminonitrilo del punto de fusión de 86-88°, $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ (2 %, metanol), lo que equivale al 96,4 % del teórico (referido al D-aminonitrilo-bitartrato empleado).

- 4.- Hidrólisis del L-(+)- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo-clorhidrato (L-aminonitrilo-clorhidrato) al estado de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$
- 5.

Método I:

10. 412 g (1,5 moles) de monohidrato de L-aminonitrilo-clorhidrato se agitan con 2,5 litros de ácido bromhídrico al 48 % durante 2 horas a 60-70°, luego se calientan en 1,5 horas hasta 120°, y durante 1,5 horas se conservan a esta temperatura removiendo sin cesar. A continuación se destilan al vacío, con una temperatura del baño maría de 40-50°, unos 2 litros de ácido bromhídrico, por filtraje se separa el bromuro amónico precipitado, y al vacío a 70-80° se separa el resto de ácido bromhídrico. El residuo de la destilación se recoge en unos 200 ml de agua, se enfría hasta 0° y se agrega aproximadamente 1 g de bisulfito sódico. El contenido del matraz se deslía entonces bajo remoción simultánea, con amoniaco acuoso 6n frío, que contiene 1 g de bisulfito sódico, hasta un pH 4,5 y se sigue removiendo 1 hora a 0°. La papilla cristalina precipitada es aspirada, lavada con agua y cloruro de metileno, y se la disuelve y precipita a partir de unos 2 litros de agua añadiendo un poco de solución acuosa de anhídrido sulfuroso. Después del secado hasta la constancia de peso se obtienen 310 g de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina pura analíticamente y por cromatografía en papel, la cual contiene 1,5 moles de agua de cristalización; rendimiento: 86,8% del teórico, punto de fusión 310-311° (disgregación).
- 15.
- 20.
- 25.



302094

14 JUL

Por concentración al vacío se obtiene del agua madre otros 25,74 g (7,2 % del teórico) de esta sustancia pura. Rendimiento total: 335,74 g (94,0 % del teórico).

$$[\alpha]_D^{24} = -13,3 \pm 0,3 \text{ } ^\circ \text{ (c = 1, agua).}$$

5. $C_{10}H_{13}O_4N + 1,5 H_2O$ (238,2) calculado C 50,41 H 6,77 N 5,88
hallado C 50,40 H 6,78 N 5,87

Agua según Karl Fischer:

calculado 11,34 % hallado $11,7 \pm 0,2$ %

Titulación potenciométrica:

10. calculado peso equivalente 238,2
hallado peso equivalente 236, 239

Método II:

- 20,60 g (0,075 moles) de monohidrato de L-aminonitrilo-clorhidrato se deslién con 75 ml de ácido clorhídrico concentrado en un tubo cerrado a la lámpara de unos 340 ml de capacidad, después de lo cual se introduce en la suspensión cristalina a 20° cloruro de hidrógeno hasta la saturación. La solución prácticamente incolora que entonces es clara se calienta en el tubo cerrado durante 2 horas hasta 60-70° y 7 horas hasta 140°. Después del tratamiento análogo al que se ha descrito más arriba en el método I se obtienen 15,83 g (88,62 %) de L-(-)- α -metil-DOPA incolora (1,5 moles de agua de cristalización) del punto de fusión de 310-311° (disgregación); $[\alpha]_D^{24} = -13,4 \pm 0,3$ (c = 1, agua). El tratamiento del agua madre suministra otros 1,10 g (6,16 %) de esta sustancia pura del punto de fusión de 310-311° (disgregación);
- 25.

$$[\alpha]_D^{24} = -13,1 \pm 0,3 \text{ } ^\circ \text{ (c = 1, agua). Rendimiento total: 16,93 g (94,78 %).}$$



N O T A

392094

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

- 1.- Procedimiento para la fabricación de L-(-)- α -metil- β -
(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, caracterizado porque haciendo uso de
3,4-dimetoxi-fenilacetona y cianuro alcalino así como una sal amónica
5. como materiales de partida la reacción de los tres componentes se rea-
liza en amoníaco acuoso concentrado, después de lo cual el D,L- α -amino-
 α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo obtenido se hace reaccionar
en suspensión acuosa con ácido D-tartárico y se separa el bitartrato
precipitado del D-aminonitrilo, mientras que previa neutralización se
10. extrae el filtrado con un disolvente orgánico inerte, el extracto es
tratado con hidrácido y el L-aminonitrilo-hidrohalogenuro obtenido
es hidrolizado por cocción con hidrácidos acuosos al estado de L-(-)
- α -metil- β -(3,4- dihidroxi-fenil)-alanina, después de lo cual el
bitartrato -resultante de la disociación óptica - del D-aminonitrilo
15. es racemizado en un medio neutral o alcalino al estado de D,L-amino
nitrilo, el cual se puede llevar de nuevo a la fase de disociación de
racemato.

- 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto anterior,
caracterizado porque en lugar de la 3,4-dimetoxi-fenilacetona libre se
20. emplea su aducto de bisulfito y la reacción se realiza con el cianuro
alcalino en solución amoniaca concentrada sin hacer uso de sales amó-
nicas.

- 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos ante-
riores, caracterizado porque como sal amónica se emplea cloruro amónico.

302094



- 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque como sal amónica se emplea acetato amónico o una mezcla de ácido acético glacial y amoniaco concentrado.
5. 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la separación de racemato se realiza en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético diluido.
- 6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque el aislamiento del L-aminonitrilo se realiza por neutralización del filtrado obtenido después de la separación del D-aminonitrilo-bitartrato, mediante amoniaco concentrado, seguida de la extracción con cloruro de etileno y precipitación mediante hidrácido.
10. 7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la hidrólisis del L-aminonitrilo se realiza con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico a presión normal o con sobrepresión.
15. 8.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la racemización del D-aminonitrilo-bitartrato se realiza por tratamiento con amoniaco acuoso.
20. 9.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la racemización se efectúa a alta temperatura.
25. 10.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la racemización se efectúa a temperatura ambiente añadiendo un disolvente orgánico no miscible con agua.

302694



11.-"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE L-(-)- α -METIL
- β -(3,4-DIHIIDROXI-FENIL)-ALANINA!

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 14 JUL. 1964

[Handwritten signature]