

316093



-3 AGS

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-DIHIIDROXI-FENIL)-ALANINA".

-----oo0000oo-----

La L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, la cual se conoce también con la denominación " α -metil-DOPA", ha alcanzado últimamente gran importancia como producto reductor de la presión sanguínea. Este compuesto en forma racémica fue descrito por primera vez por Stein et al., J. Am. Chem. Soc. 77/1955, pag. 700-703, y en la correspondiente memoria de patente norteamericana 2.868.818. Pero de las dos formas ópticamente activas que existen debido a un centro de asimetría en el



átomo C₂ de la cadena de propano, sólo el compuesto L-(-) es activo en la presión sanguínea (cfr. al respecto la patente belga nº 620.113).

5 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 capacidad de realización sencilla y económica - sobre todo en cuanto a la producción en escala técnica- es superior a los métodos conocidos de preparación. Sobre el particular hay que destacar principalmente que todo
10 el procedimiento sugerido por el invento puede desarrollarse prácticamente en una operación, es decir sin obtención de productos intermedios al estado puro, y asimismo que el producto del procedimiento se obtiene con excelentes rendimientos y alto grado de pureza.

15 La primera fase del procedimiento sugerido por el invento consiste en hacer reaccionar 3,4-dimetoxi-fenilacetona con un cianuro alcalino y bencilamina. La reacción se hace ventajosamente en una mezcla de ácido acético glacial-metanol o de ácido acético glacial-agua a temperatura ligeramente elevada
20 (unos 50°C). Como cianuro alcalino puede emplearse cianuro potásico; sin embargo debe darse preferencia al cianuro sódico más barato; en lugar de la 3,4-dimetoxi-fenilacetona libre se puede usar también su aducto de bisulfito. De esta manera se obtiene el α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo en forma
25 cristalina, el cual puede seguir siendo transformado sin ulterior



316093

purificación.

En la segunda fase del procedimiento sugerido por el invento, el α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo es sometido a una disociación de racematos. Esta última se realiza ventajosamente con una solución acuosa de ácido d-(+)-canfosulfónico, en donde por cada mol de racemato se emplea 1/2 mol del ácido ópticamente activo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o por enfriamiento con hielo (a unos 10-15°C) en presencia de un disolvente orgánico no miscible con agua, por ejemplo metilisobutilcetona o toluol. El d-(+)-canfosulfonato precipitado del L-(+)-bencilaminonitrilo es neutralizado bajo refrigeración en suspensión acuosa en presencia de un disolvente no miscible con agua, por ejemplo cloruro de metileno, de preferencia por adición de carbonato cálcico o introducción de amoníaco. Después de evaporar el disolvente o por precipitación con ácido clorhídrico diluido se obtiene el L-(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo ópticamente activo, o su clorhidrato, en excelentes rendimientos. Sin embargo para la transformación ulterior no es necesario el aislamiento de este N-bencilaminonitrilo; se puede utilizar la solución resultante del L-(+)-bencilaminonitrilo.

En la tercera fase del procedimiento de la presente solicitud, el D- α -bencilamino-(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo obtenido en la disociación óptica es racemizado en un medio alcalino al estado de D,L-bencilaminonitrilo. La lejía madre resultante

316093



después de la separación del d-(+)-canfosulfonato del L-(+)-ben-
cilaminonitrilo contiene el otro isómero óptico, que ahora es race-
mizado a temperatura ambiente por adición de una base, por ejem-
plo amoníaco concentrado. El N-bencilaminonitrilo racémico obte-
5 nido de este modo puede aislarse como clorhidrato mezclándolo
con ácido clorhídrico diluido. Pero después de la eliminación
del amoníaco (por ejemplo por agitación con agua) y extracción
con un solvente orgánico inerte (por ejemplo metilisobutilcetona)
la solución obtenida del N-bencilaminonitrilo racémico también se
10 puede volver a utilizar directamente en una nueva disociación
por racemato.

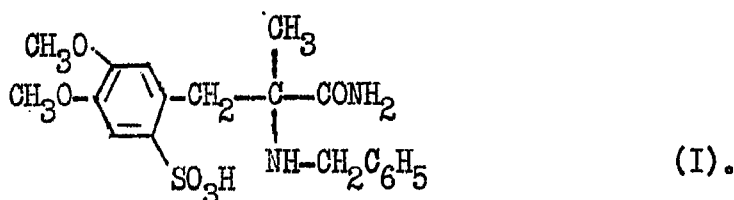
Esta clase de separación de racemato tiene las siguien-
tes ventajas:

1. El isómero óptico deseado se obtiene en forma prácticamente
15 pura y con rendimientos excelentes.
2. Se necesitan cantidades de ácidos ópticamente activos, mucho
más pequeñas que hasta ahora, o sea sólo 1/2 mol por mol de
racemato.

Así, de manera sumamente sencilla es también posible
20 el poder racemizar el isómero no deseado y utilizarlo directa-
mente para otro proceso de disociación. El procedimiento de di-
sociación por racemato de la presente solicitud es por lo tanto,
en comparación con otros procedimientos, mucho más sencillo y
económico.



La cuarta fase del procedimiento sugerido por el inven-
to consiste en traspasar el L-(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-
bencil)-propionitrilo escalonadamente, por saponificación ácida
o alcalina al tiempo que por hidrogenación catalítica, al estado
de la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina. Si el
L-(+)-bencilaminonitrilo es tratado, convenientemente en presen-
cia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo cloruro de me-
tileno), en frío con ácido sulfúrico concentrado, tiene lugar
entonces una hidrólisis parcial al estado de la amida de la fór-
mula I



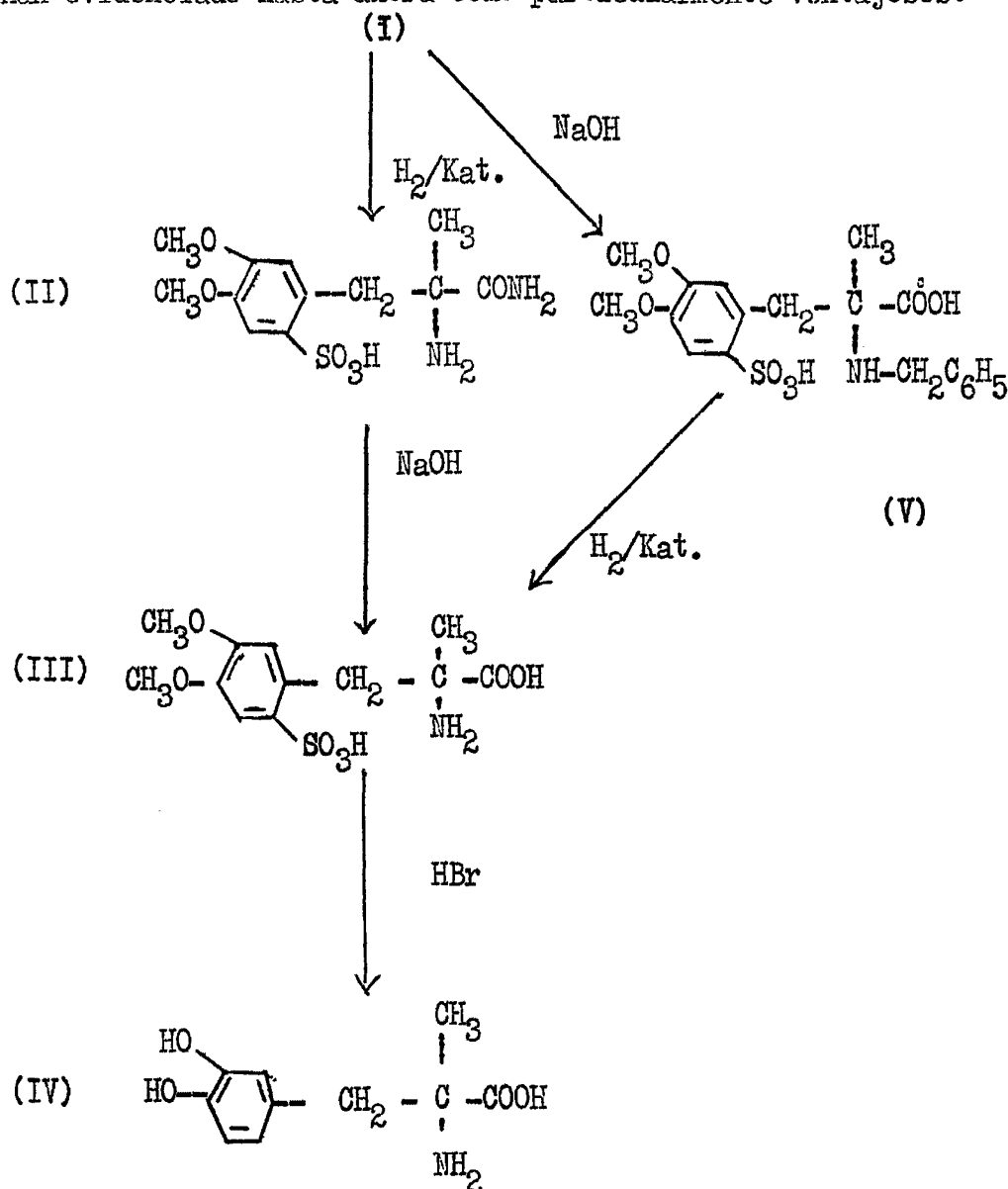
Seguidamente, por hidrogenación catalítica, a partir
de este compuesto se puede disociar como de costumbre el grupo
bencilo; se trabaja aquí ventajosamente con solución acuosa-al-
calina a temperatura ambiente y presión normal empleando carbón
paladio como catalizador. El compuesto desbencilado puede sapo-
nificarse entonces por tratamiento con álcali y/o hidrácidos con-
centrados al estado de la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-
alanina, en cuyo caso según sea el orden de los agentes de hidró-
lisis empleados se puede transformar al mismo tiempo, o sucesiva-
mente, el grupo amida en la función de ácido libre y, los grupos
metoxi, en grupos hidroxilo, en la medida en que se disocia el

316093



grupo de núcleo estable de ácido sulfónico. Pero por tratamiento con álcali y/o hidrácidos concentrados, también se puede hidrolizar escalonadamente el compuesto bencilo I e intercalar la desbencilización en cualquier fase. Los siguientes métodos se han evidenciado hasta ahora como particularmente ventajosos:

5



10

15

316093



El procedimiento sugerido por el invento para la fabricación de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina está caracterizado porque se hace reaccionar 3,4-dimetoxi-fenilacetona con un cianuro alcalino y bencilamina, el α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo obtenido es sometido a una disociación por racemato, el isómero L es separado y el isómero D que queda en el agua madre es racemizado en un medio alcalino al estado de bencilaminonitrilo D,L, el cual puede llevarse de nuevo a la fase de disociación por racemato, después de lo cual el L-(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo es traspasado escalonadamente por saponificación ácida o alcalina al tiempo que por hidrogenación catalítica, a la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina. En los ejemplos siguientes se describe con más detalle el procedimiento de la presente solicitud.

EJEMPLOS

1. Fabricación de D,L- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo (D,L-bencilaminonitrilo)

En 194 g (1 mol) de 3,4-dimetoxi-fenilacetona, 1 litro de metanol, 150 ml de bencilamina y 60 g de cianuro sódico se echan a gotas 80 ml de ácido acético glacial bajo remoción y enfriamiento simultáneos, no debiendo pasar aquí



la temperatura de reacción de los 55°. Después de remover varias horas a temperatura ambiente se aspira la papilla cristalina precipitada. De esta manera se obtienen 301 g (97 % del teórico) de D,L- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo del punto de fusión de 95-97°.

2. Separación de racemato del D,L- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo.

Una suspensión de 124 g de D,L- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo (0,4 mol) en 800 ml de metilisobutilcetona se agita con una solución de 48 g de monohidrato de ácido d-(+)-canfosulfónico (0,193 mol) en 100 ml de agua a $\pm 10^\circ$ hasta $\pm 15^\circ$ (aproximadamente 1 hora); se precipita la sal del L-(+)-bencilaminonitrilo con el ácido d-(+)-canfosulfónico, el cual es aspirado, extraído con 400 ml de metilisobutilcetona durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y aspirado (tratamiento del agua madre A véase ejemplo 3); rendimiento: 89,5 g (85,5 % del teórico, referido a ácido canfosulfónico), punto fusión 123-126°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 24,2 \pm 0,5 \quad (c = 2 \% \text{ en metanol}).$$

La sal es suspendida en cloruro de metileno/agua y neutralizada con carbonato cálcico bajo enfriamiento y remoción simultáneos. Por concentración al vacío del extracto seco de cloruro de metileno se obtiene el L-(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo libre, del punto fusión 110-112°

316093



en rendimiento prácticamente cuantitativo (95 % del teórico, referido a la sal);

$$[\alpha]_D^{20} = + 16^{\circ} \pm 0,5 \quad (c = 1 \% \text{ en metanol}).$$

5 3. Racemización del D- α -bencilamino-(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo.

El agua madre A obtenida por el ejemplo 2 se deslíe con 50 ml de amoníaco concentrado y se remueve 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadir 200 ml de agua se separan las fracciones orgánicas, se agregan 30 ml de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, se sigue removiendo y se aspira la papilla cristalina. De esta manera se obtienen 69,5 g de D,L- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo (50,2 % del teórico, referido al D,L-bencilaminonitrilo utilizado para la separación de racemato) del punto de fusión de 136-139°. (desintegración).

4. Traspaso de L(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo a la L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina

Método I:

20 a) 25,5 de L(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo, disueltos en 40 ml de cloruro de metileno, se añaden a gotas bajo remoción y enfriamiento simultáneos en 125 ml de ácido sulfúrico concentrado a -5° hasta -10°. Se sigue



3 AGO 1952

removiendo varias horas a -5° hasta -2° y el contenido del matraz se vierte sobre agua helada. La papilla cristalina precipitada es aspirada. De esta manera se obtienen 31,0 g de la amida de la fórmula I (87,5 % del teórico), punto fusión 288-291 $^{\circ}$.

5

$$[\alpha]_D^{20} = + 14^{\circ} \text{ (c = 1 \% en agua, como sal amónica).}$$

b) 21,3 g del compuesto I se disuelven en 250 ml de lejía de sosa 0,2n, se mezclan con 1,5 g de carbón paladio al 10 % y se hidrógenan a temperatura ambiente. Se aspira, se acidula con ácido clorhídrico diluido y se concentra al vacío en unos 75 ml. Después del enfriamiento se recoge en una mucha la papilla cristalina precipitada y se lava con un poco de agua. De este modo se obtienen 14,8 g del compuesto II desbencilado (85 % del teórico), punto fusión 320-321 $^{\circ}$.

10

15

$$[\alpha]_D^{20} = - 45^{\circ} \text{ (c = 1 \% en agua, como sal amónica).}$$

c) 15 g del compuesto II se calientan a ebullición bajo refrigeración por reflujo con 30 ml de agua y 15 ml de lejía de sosa 10n durante 4 horas. Con ácido clorhídrico concentrado se gradúa la solución en pH 1,2 y se aspira cuando ha terminado la cristalización. De esta manera se obtienen 11,8 g del ácido carboxílico III en forma de dihidrato (90% del teórico), punto fusión 269-274 $^{\circ}$

20

$$[\alpha]_D^{20} = - 54,8^{\circ} \text{ (c = 1 \% en agua, como sal amónica).}$$



3 AGO.

d) 11,8 g del compuesto III se calientan con 118 ml de ácido brom-
hídrico al 48 % durante 1 hora hasta 80°, y 5 horas a ebulli-
ción bajo refrigeración por reflujo. Luego se destila en seco
la solución reaccionante en vacío. El residuo de la destila-
ción se disuelve en 25 ml de agua y se clarifica con carbón
activo; el valor pH de la solución se gradúa en 3,2. Después
de reposar un día en el frigorífico se aspira la L(-)-α-metil-
β-(3,4-dihidroxifenil)-alanina (IV) obtenida y en el deseca-
dor al vacío se la seca a temperatura ambiente hasta la cons-
tancia de peso; después de este sistema de secado contiene
1,5 mol de agua, rendimiento: 7 g (89 % del teórico); punto
fusión 296-299°.

$$[\alpha]_D^{20} = -13,6^{\circ} \quad (c = 1 \% \text{ en agua}).$$

Método II:

a) Esta fase se realiza tal como se ha descrito más arriba en I.
b) 57,6 g del compuesto I en forma de monohidrato se calientan a
ebullición durante 3 horas bajo refrigeración por reflujo con
180 ml de agua y 58 ml de lejía de sosa 10n. Por acidificación
de la solución reaccionante enfriada se puede precipitar como
dihidrato el ácido carboxílico de la fórmula V. Rendimiento:
51,6 g (86 % del teórico); punto fusión 262-264°.

$$[\alpha]_D^{20} = +40^{\circ} \quad (c = 1 \% \text{ en metanol}).$$



c) Una solución de 25 g del compuesto V en 250 ml de agua + 10 ml de lejía de sosa 10n se hidrogena, después de añadir 1,5 g de un catalizador de carbón paladio al 10 %, a temperatura ambiente bajo presión normal. Se aspira el catalizador, se acidula el filtrado y se le concentra al vacío en un volumen de unos 75 ml. Después del enfriamiento se puede separar el dihidrato del compuesto III desbencilado. Rendimiento: 18,6 g (92 % del teórico); punto fusión 268-270°.

5

$$[\alpha]_D^{20} = - 27,2^{\circ} \quad (c = 1 \% \text{ en metanol}).$$

10

d) Esta fase se realiza lo mismo que se ha descrito más arriba en I.

Método III:

a) Esta fase se realiza igual que se ha descrito más arriba en I.

b) Esta fase se realiza igual que se ha descrito más arriba en II.

15

c) 17,5 g del compuesto V en forma de dihidrato se calientan con 170 ml de ácido bromhídrico al 48 % durante 3 horas bajo refrigeración por reflujo hasta 80-100° (temperatura del baño), y seguidamente se calientan 3 horas más a ebullición al reflujo. La solución reaccionante se concentra al vacío, el residuo de la destilación se disuelve en 80 ml de agua, la solución se clarifica con carbón activo, y con hidrato de hidracina al 80 % se la gradúa en un valor pH de 3,0. Después de re-

20

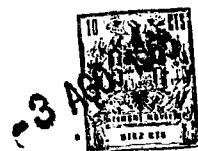


5 posar 16 horas a + 1° se aspiran los cristales. De esta manera se obtienen 10,2 g (87 % del teórico) de ácido L(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dihidroxi-bencil)-propiónico del punto de fusión de 274-277°. El clorhidrato preparado de este modo presenta una torsión óptica de $[\alpha]_D^{20} = + 58^\circ$ (c = 1 % en metanol).

Análisis (C₁₇H₁₉NO₄)

	Calculado	C	67,9	Hallado	C	67,99
		H	6,31		H	6,35
10		N	4,66		N	4,69

15 d) 18,1 g del compuesto obtenido con arreglo al punto c) se disuelven en 300 ml de metanol bajo adición de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se hidrogena con 1 g de catalizador de carbón Pd al 10 % en la esfera agitadora por radiación simultánea con luz roja. En unas 6 horas se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador es aspirado, el filtrado se destila en seco al vacío, el residuo de la destilación se disuelve en 40 ml de agua, y con hidrato de hidracina al 80 % se le gradúa en un valor pH de 20 3,0. La L (-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina (IV) se precipita en cristales incoloros. Después de reposar 1 día en el frigorífico se aspiran los cristales, se lavan con un poco de agua helada y luego, al vacío y a temperatura ambiente,



se secan hasta la consistencia de peso. Con este método de secado, el producto contiene 1,5 mol de agua de cristalización.

Rendimiento: 11,3 g (79 % del teórico), punto fusión 306-308°

5 (disgregación); $[\alpha]_D^{20} = -14,2$ (c= 1 % en agua)

Análisis (C₁₀H₁₃NO₄ . 1,5 H₂O)

calculado peso equiv. 238; hallado 238 (n/10 HClO₄ en ácido acético glacial)

calculado H₂O 11,34; hallado 11,9 ± 0,2 %

calculado C 50,4 ; hallado 50,47

10 calculado H 6,7 ; hallado 6,49

calculado N 5,87; hallado 5,88

A partir del agua madre se pueden aislar cantidades residuales de L(-)-α-metil-β-(3,4-dihidroxifenil)-alanina, de la siguiente manera:

15 Se mezcla el agua madre con 3 ml de ácido clorhídrico concentrado, se concentra completamente la solución al vacío y se extrae el residuo de la destilación con unos 75 ml de metanol. El extracto con metanol se destila en seco y el residuo se disuelve en 10 a 12 ml de agua. Con hidrato de
20 hidracina al 80 % se gradúa la solución en un vapor pH de 3,2 a 3,5; después de reposar 1 día a 0° se aspira la L(-)-α-metil-β-(3,4-dihidroxifenil)-alanina.

Las fases c) y d) anteriores pueden reunirse también



5 ventajasamente en un "procedimiento de un pote": para ello se saponifica primero, como se señala en el punto c) con ácido bromhídrico y de la solución reaccionante concentra-
 10 da se elimina el exceso de este último. El residuo de la destilación se hierve luego con 80 ml de agua, la solución se clarifica con carbón activo y se conserva 1 día en el frigorífico. Con esto se precipita casi cuantitativamente el bromhidrato del ácido L(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dihidro-
 15 xibencil)-propiónico. Se le aspira y, como se describe en el punto d), se le hidrogena en solución de metanol al estado de L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina.

Método IV

- a) Esta fase se realiza igual que se ha descrito más arriba en I.
- 15 b) 50 g del compuesto I en forma de monohidrato se suspenden en 500 ml de agua y, bajo remoción simultánea, se mezclan con 30 g de bicarbonato sódico. La suspensión se agita 1/2 hora al baño maría de 50°, y luego 1 hora al baño maría de 80°. La solución reaccionante caliente, límpida se acidula con ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento se aspiran cristales incoloros que, secados al aire, funden a
 20 295-297° bajo disgregación;

$$[\alpha]_D^{20} = + 14,5^\circ \pm 0,5^\circ \quad (c = 1\% \text{ en agua, sal amónica}).$$

Rendimiento: 41,8 g.



-3

Análisis (C₁₉H₂₆N₂O₇S . H₂O)

Calculado peso molar 426 ; hallado 423 (n/10 NaOH, CH₃OH-H₂O)

Calculado H₂O 4,2 ; hallado 4,2 ± 0,2

Calculado C 53,4 ; hallado C 53,22

5

H 6,09; H 6,08

N 6,57; N 6,51

S 7,50; S 7,6

10

c) Los cristales obtenidos con arreglo al punto b) se disuelven por calentamiento en el baño de vapor, con 418 ml de ácido bromhídrico al 48 %. La solución se calienta a ebullición durante 3 horas al baño de vapor, y otras 3 horas bajo refrigeración por reflujo y en ausencia de aire. A continuación se concentra a sequedad, por destilación con agua el residuo de la destilación es liberado ampliamente del exceso de ácido bromhídrico, y disuelto en 250 ml de agua caliente. La solución se clarifica con carbón activo, y bajo refrigeración simultánea se la gradúa con hidrato de hidracina al 80 % en pH 3,9. Después de reposar 1 día se aspiran los cristales. Se obtienen 29,8 g (86 % del teórico) de ácido L(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dihidroxibencil)-propiónico del punto de fusión de 277-278°.

15

20

Rotación óptica del clorhidrato: $[\alpha]_D^{20} = +57^\circ$ (c=1% en metanol).

Análisis (C₁₇H₁₉NO₄)

316093



3 AGO. 1963

Calculado	C	67,9	hallado	C	67,99
	H	6,31		H	6,34
	N	4,66		N	4,69

d) Esta fase se realiza igual que se describe más arriba en III.

5 Método V

En este método se desiste ampliamente del aislamiento de los productos intermedios.

10 En primer lugar, el L(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo se traspassa, como se ha descrito en Ia), a la amida de la fórmula I.

15 100 g del compuesto I se calientan con 1 litro de agua y 60 g de bicarbonato sódico durante 1/2 hora al baño maría de 50° y 1 hora al baño maría de 80° bajo remoción simultánea. La solución reaccionante todavía caliente se gradúa con ácido clorhídrico concentrado en pH 1,3. Los cristales resultantes son aspirados a temperatura ambiente y secados al aire (rendimiento: 91,7 g). 46 g de este producto se calientan hasta 50° en 350 ml de agua añadiendo 10 ml de lejía de sosa 10n y 1,5 de catalizador de carbón Pd al 10 %.

20 La mezcla se hidrogena en una esfera agitadora a 45 hasta 50°. En 43 minutos se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno que es necesaria para la desbencilización del grupo amino. Luego se aspira el catalizador, el filtrado se destila en seco



al vacío y el residuo de la destilación se calienta a ebullición con 400 ml de ácido bromhídrico al 48 % durante 3 horas en el baño de vapor, y otras 3 horas bajo refrigeración por reflujo. La solución reaccionante se acaba de tratar igual que en Id). Rendimiento 22,8 g (88,4 % del teórico) de L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina (IV).

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

10 1.- Procedimiento para la fabricación de L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina, caracterizado porque se hace reaccionar 3,4-dimetoxi-fenilacetona con un cianuro alcalino y bencilamina, el α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo obtenido es sometido a una disociación por racemato, el isómero L es separado y el isómero D que queda en el
15 agua madre es racemizado en un medio alcalino al estado de D,L-bencilaminonitrilo, el cual se puede volver a llevar a la fase de disociación por racemato, después de lo cual el L-(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo es traspasado escalonadamente por saponificación ácida o alcalina al tiempo que
20 que por hidrogenación catalítica, a la L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la disociación por racemato del α -bencilamino-



α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo se hace con 1/2 mol de ácido d-(+)-canfosulfónico por mol de racemato.

5 3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque la disociación por racemato se hace en suspensión acuosa, en presencia de un disolvente orgánico no miscible con agua, a temperaturas de 10 a 15°C, y el d-(+)-canfosulfonato precipitado de L-(+)-bencilamino-nitrilo es transformado como de costumbre, por adición de una base, en el L-(+)-bencilaminonitrilo libre.

10 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque el L-(+)- α -bencilamino- α -(3,4-dimetoxi-bencil)-propionitrilo es traspasado a la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado, hidrogenación catalítica, saponificación alcalina y por tratamiento con hidrácidos concentrados.

15 5.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE L-(-)- α -METIL- β -(3,4-DIHIROXI-FENIL)-ALANINA.

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

Madrid, 3 AGO. 1965