

338535



28

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en
MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCE-
DIMIENTO DE PREPARACION DE L-(-)- α -METIL-
 β -(3,4-DIHIIDROXI-FENIL)-ALANINA".

=====

- La α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina ha alcanza-
do este último tiempo gran importancia como producto para rebajar
la presión arterial. El compuesto fué descrito por primera vez
por Stein et al J. Am. Chem. Soc. 77/1955, pág 700-703, y en
5. la correspondiente patente USA 2.868.818. Debido a un centro
de asimetría en el átomo C₂ de la cadena de propano existe el
citado derivado de fenilalanina en dos antípodos opticamente
activas, de las que sólo el compuesto L-(-), llamado α -metil
DOPA, es activo para la presión arterial (cfr. al respecto la
10. patente belga núm. 620.113).

La presente solicitud tiene por objeto un procedimiento
nuevo y perfeccionado para la preparación de L-(-)- α -metil- β -



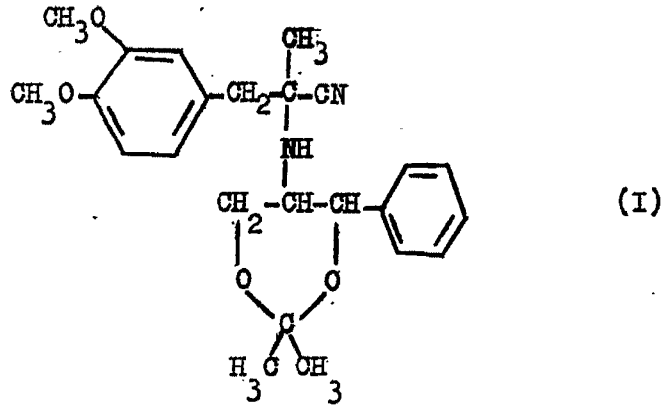
28 MAR

- (3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, el cual aventaja a los conocidos métodos de preparación debido a su facilidad y economía de realización sobre todo en lo que se refiere a la producción en escala técnica. Es digno de mención al respecto que toda
5. la marcha del procedimiento sugerido por el invento puede desarrollarse prácticamente en una sola operación, es decir, sin preparación en estado puro de los productos intermedios, y que el producto del procedimiento se obtiene asimismo con excelente rendimiento y alto grado de pureza. Este nuevo procedimiento
10. tiene todavía la ventaja de hacer uso de subproductos ópticamente activos, en gran parte no utilizados hasta ahora, de la síntesis del cloramfenicol, o sea el L-(+)-treo-1-fenil-2-amino-propan-1,3-diol o su aceton-cetal, el L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano. En el procedimiento sugerido
15. por el invento para la preparación de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, la síntesis se conduce exclusivamente en la orientación deseada ópticamente activa, no siendo por tanto necesaria una separación de racematos que corrientemente está unida a un gasto suplementario y a un despliegue
20. considerables.

La primera etapa del procedimiento de la presente solicitud consiste en hacer que 3,4-dimetoxi-fenilacetona reaccione con un cianuro alcalino y L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano, con lo cual se forma el aminonitrilo

25. de la fórmula I.

5.

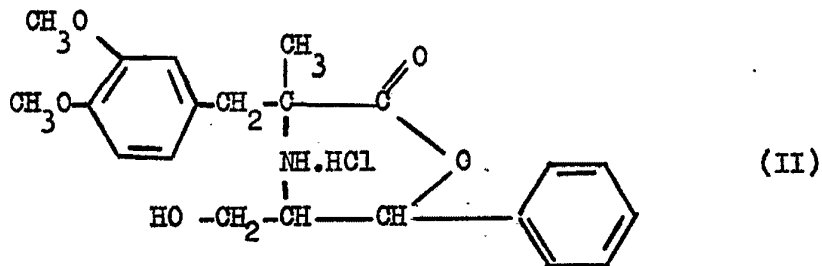


El nuevo centro de asimetría formado existe aquí en forma activa ópticamente completa. La reacción se hace de preferencia en un disolvente, por ejemplo, unos alcoholes inferiores y agua o sus mezclas.

10.

La segunda etapa del procedimiento sugerido por el invento consiste en saponificar el aminonitrilo I con ácido clorhídrico concentrado al estado del clorhidrato de lactona de la su-
puesta fórmula II

15.



A este fin el aminonitrilo I en bruto se introduce a -5 hasta + 5°C en ácido clorhídrico concentrado (acuoso o alcohólico), y después de algún tiempo se calienta despacio hasta temperaturas más altas (unos 50 a 80°C). Después del nuevo enfriamiento se

20.



precipita el clorhidrato de lactona II en forma cristalina y es aislado.

- Una variante particularmente ventajosa del nuevo procedimiento consiste en que la primera y segunda etapa pueden
5. llevarse a cabo por el "método de un pote". Aquí, una vez realizada la condensación de la 3,4-dimetoxi-fenilacetona con cianuro alcalino y L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano se agrega con cuidado ácido clorhídrico concentrado, frío, y luego se calienta, obteniéndose así directamente el
10. clorhidrato de lactona II. En estas condiciones de reacción se destruye también el exceso de ácido cianhídrico, no obteniéndose por tanto ninguna clase de lejías madre conteniendo cianuro o de aminonitrilos inestables desdobladores de ácido cianhídrico, lo cual simplifica mucho la ejecución técnica del nuevo
15. procedimiento.

- En la tercera etapa del procedimiento sugerido por el invento se disocia el clorhidrato de lactona II con agua oxigenada alcalina o níquel Raney. Se obtiene de esta manera con buen rendimiento L-(-)- α -metil- β -(3,4-dimetoxifenil)-alanina
20. que seguidamente en la última etapa, es desmetilada como de costumbre con ácido bromhídrico al estado de la deseada L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina.

- El procedimiento sugerido por el invento para la preparación de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina está
25. caracterizado por tanto porque la 3,4-dimetoxi-fenil-acetona se hace reaccionar con un cianuro alcalino y L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano al estado de un aminonitrilo ópticamente activo de la fórmula I, el compuesto I obtenido se sapo-



nifica con ácido clorhídrico concentrado al estado de clorhidrato de lactona de la fórmula II, el compuesto II es tratado con solución alcalina de agua oxigenada o níquel Raney y la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dimetoxifenil)-alanina obtenida de esta manera es desmetilada como de costumbre con ácido bromhídrico.

5. El L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano-
empleado como material de partida del nuevo procedimiento sale de la síntesis del cloramfenicol, la cual utiliza alcohol cinámico como sustancia de partida, en forma de subproducto generalmente no utilizable hasta ahora, y se obtiene a través de la acetona de bromhidrina de alcohol cinámico, aminación y separación de racematos (cfr. por ejemplo pat. brit. 735.454).
10. En la síntesis del cloramfenicol, la cual parte de benzaldehído y nitroetanol, el "falso isómero" L-(+)-treo-1-fenil-2-amino-
15. propan-1,3-diol sale en forma de subproducto (cfr. por ejemplo pat. alemana 862.302); por reacción de este aminodiol con acetona y un agente de condensación apropiado se obtiene con buen rendimiento el L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano.

20. El procedimiento sugerido por el invento se explica a continuación en los siguientes ejemplos.

E J E M P L O 1

A) Preparación de aminonitrilo I:

414 g (2 moles) de L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano (por ejemplo, $[\alpha]_D^{20} = + 52,0$

28 MAR 1966



- ($c=2$ en metanol) se disuelven en 1400 ml de metanol. Señaden 108 g de cianuro sódico y por dos embudos cuentagotas independientes se agregan a gotas a 60°, en el transcurso de una hora 388 g de 3,4-dimetoxi-fenilacetona y 180 g de ácido acético glacial y se prepara una pequeña porción de fenilacetona. Se agita durante otras 4 horas a 60°, luego otras 2 horas a 0° y se aspira. El aminonitrilo I en bruto, el cual tiene una ligera tonalidad parda, se lava con unos 500 ml de metanol hasta dejarlo incoloro, y a temperatura ambiente se remueve con 5 litros de agua para eliminar las sales inorgánicas. El rendimiento en aminonitrilo húmedo I es de 828 g (equivalentes a 708 g de producto seco del p.f. 138 a 140°; $[\alpha]_D^{20} = + 74,4$ ($c=1$ en metanol)).

Se obtienen resultados análogos si se emplea etanol o agua como disolvente.

15. B) Preparación de clorhidrato de lactona II

- El aminonitrilo I húmedo obtenido conforme el apartado A se introduce a -5° en 5 litros de ácido clorhídrico concentrado. Se agita 1 hora a 0 hasta -5°, 1 hora a 20°, 5 horas a 50° y 2 horas a 0°. A continuación se aspira, se lava con un poco de agua y se seca a 50 hasta 60° en la estufa bien ventilada. El rendimiento es de 653 g (= 80 % del teórico, referido a 3,4-dimetoxi-fenilacetona), p.f. 210 a 212°C, $[\alpha]_D^{20} = -8,4$ ($c = 1$ en metanol).

- La constitución del clorhidrato de lactona II resulta, entre otras cosas, de las siguientes reacciones reversibles: por disolución de I en piridina y vertiendo agua se obtiene la lactona libre p.f. 134 a 135°; $[\alpha]_D^{20} = -5,1$ ($c = 1$ en metanol).



- Por disolución del clorhidrato de lactona o de la lactona libre en lejía de sosa se desdobra el anillo de lactona en el correspondiente ácido hidroxicarboxílico. Por un breve calentamiento de éste ácido hidroxicarboxílico en ácido clorhídrico
5. 4n hasta 80° o por tratamiento de la lactona libre con ácido clorhídrico diluido se regenera el clorhidrato de lactona II. De todos modos aquí no está probado todavía si el anillo de lactona se ha cerrado formando el átomo C₁ o C₃ de la cadena de propandiol.
10. C). Disociación del clorhidrato de lactona II al estado de
L-(-)-α-metil-β-(3,4-dimetoxifenil)-alanina.
- Método I : con solución alcalina de agua oxigenada
15. 50 g del clorhidrato de lactona II obtenido en el aparato B se disuelven en 200 ml de lejía de sosa 2n y se calientan hasta 80°. En el curso de 7 a 8 horas se añaden a porciones (por ejemplo cada hora 10 ml) 75 ml de agua oxigenada al 30 % y se continua agitando a temperatura ambiente durante la noche. Añadiendo ácido sulfúrico 2n se gradúa hasta pH 1 y se agita 2 horas a 50° (o durante la noche a temperatura ambiente)
20. El aceite oscuro se extrae 2 a 3 veces con 50 ml de cloroformo cada vez y se concentra el extracto por evaporación. Este extracto contiene material de partida que no ha reaccionado. La fase acuosa sulfúrica de la anterior extracción con cloroformo se gradúa con lejía de sosa en pH 4 y se concentra a sequedad. Cuando
25. se trata de preparados grandes es aconsejable destilar en seco el residuo con toluol. El residuo seco es separado por ebullición



- 3 veces con 500 ml de metanol cada vez y después de evaporarse el metanol se disuelve en unos 100 ml de agua. Se clarifica la solución con un poco de carbón y con 30 a 40 ml de ácido clorhídrico conc. se precipita la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dime-
5. toxifenil)-alanina en forma de clorhidrato. Después de reposar durante 2 a 3 horas a 0° se aspira y se seca en la estufa bien ventilada a 50°. El rendimiento es de 19,0 g (56 % del teórico); p.f. 177 a 178°, $[\alpha]_D^{20} = -4$ (c = 1 en agua). Teniendo en cuenta el material de partida no reaccionado citado más arriba, el
10. rendimiento asciende aproximadamente al 80 % del teórico.

Método II : disociación con níquel Raney

Variante a:

- 40 g de clorhidrato de lactona II se disuelven al
calor en 200 ml de lejía de sosa 2n. Se añaden 4 g de níquel Raney
15. y haciendo pasar aire se calientan durante 27 horas hasta 120°. Se aspira y con ácido sulfúrico 2n se gradúa en pH 1 el filtrado de tonalidad ligeramente verdosa. La solución ácida se calienta de 1 a 2 horas hasta 50° y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se forma así una pequeña cantidad de precipita-
20. do que se agita con toluol. La fase acuosa se gradúa con lejía de sosa en pH 4, se concentra en vacío a sequedad y se separa por ebullición 2 a 3 veces con metanol (300 ml cada vez). El extracto metanólico concentrado por evaporación (unos 30 g) se recoge en 150 ml de agua caliente (hervirlo un momento en caso
25. dado), se filtra (unos 0,5 g de residuo), se enfría y se deslíe con 40 ml de ácido clorhídrico conc. Después de frotar brevemente con la varilla de vidrio se precipita por cristalización



28

clorhidrato de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dimetoxifenil)-alanina.
El cristalizado se deja estar 2 a 3 horas en el baño helado y se aspira la lejía madre se tira. El rendimiento es de 22,9 g (84 %) p.f. 171 a 173° $[\alpha]_D^{20} = -4,1^\circ$ (c=1 en agua).

5. Variante b:

- 910 g de clorhidrato de lactona II se disuelven en 4550 ml de lejía de sosa 2n calentando debilmente al mismo tiempo. Se agregan 95 g de catalizador recién preparado con aleación Raney y se calienta de 24 a 27 horas hasta 120° (temperatura del baño de aceite) haciendo pasar aire al mismo tiempo. Se aspira en caliente del catalizador y se lava el níquel con 700 ml de agua. Después de la extracción de la solución alcalina enfriada utilizando 1 litro de toluol, se añaden al baño helado 3 litros de ácido clorhídrico concentrado bajo remoción simultánea. Al cabo de poco tiempo se precipita clorhidrato de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dimetoxifenil)-alanina. Se deja estar unas horas en el baño helado, se aspira, se lava con 300 ml de ácido clorhídrico diluido y se seca a 60° en la estufa bien ventilada. El rendimiento es de 570 g (96 %); p. f. 173 a 177°, $[\alpha]_D^{20} = -5,8^\circ$ (c = 1 en metanol).
- 10.
- 15.
- 20.

Variante c:

- 750 g de clorhidrato de lactona II se deshidrogenan sin paso de aire en 3750 ml de lejía de sosa 2n con 75 g de níquel Raney (lavados con 100 ml de agua) durante 33 horas a 120° (temperatura del baño de aceite). El tratamiento posterior se hace lo mismo que en la variante b. El rendimiento es de 488 g
- 25.



(96,5 % del teórico); p.f. 173 a 176°.

D)Desmetilación al estado de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina

5. 550 g de clorhidrato de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dimetoxi-fenil)-alanina se calientan en 3,3 litros de ácido bromhídrico técnico al 48% durante 4 horas hasta 140° (baño de aceite), haciendo pasar una corriente de nitrógeno ligera por el aparato. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se elimina ampliamente en vacío el ácido bromhídrico, el residuo se disuelve en 650 ml
10. de agua (en caso dado añadiendo dióxido de azufre) es clarificado con 30 g de carbón y, enfriando es graduado con solución diluida de hidracina (350 ml de hidrato de hidracina al 80%: agua = 1:1) en un pH de 4,5. Se deja estar unas horas en el baño de hielo, se aspira y se lava un poco con agua madre. El rendimiento en producto húmedo asciende a 745 g (= 447 g seco; 100 % del teórico).

20. El producto bruto húmedo se disuelve en 2,4 litros de agua hirviendo, se trata con 20 g de carbón suspendido en 100 ml de agua y se aspira en caliente. El carbón es lavado posteriormente con 100 ml de agua caliente. Después de estar varias horas en el baño helado se aspira y se seca a 60°. El rendimiento es de 342 g lo que (con un contenido en agua del 5,4 %) equivale al 76,6% del teórico. Del agua madre de la recristalización se pueden aislar otros 20,5 g de producto final,
25. ascendiendo por tanto el rendimiento total al 81% del teórico.



E J E M P L O 2 (método de "un pote").

- En un matraz de 10 litros se disuelven 621 g (3 moles) de L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano en 2100 ml de metanol. Se añaden 162 g de cianuro sódico y por dos embudos cuentagotas independientes se agregan a gotas a
5. 60° en el curso de una hora 582 g (3 moles) de 3,4-dimetoxifenilacetona y 270 g de ácido acético glacial, preparando de ahí una pequeña porción de fenilacetona. Se remueve 4 horas a 60°, se enfría hasta 0° bajo remoción simultánea y a 0° hasta +5° se agregan a gotas 5 litros de ácido clorhídrico concentrado
10. previamente enfriado hasta -5°. La reacción es muy exotérmica, sobre todo durante la adición del primer tercio de la cantidad de ácido clorhídrico, y hay que cuidar de atenerse estrictamente a la temperatura. Después de completar la adición de ácido clorhídrico se continua removiendo unas horas a temperatura
15. ambiente y luego se calienta 5 horas a 75 hasta 80°, desprendiéndose así grandes cantidades de cloruro de metilo (a partir de metanol y de ácido clorhídrico concentrado). En un frasco lavador comunicado con el aparato y lleno de lejía de sosa no se reconoce nada de cianuro. Se enfría la mezcla reaccionante
20. se agita de 1 a 2 horas a 0°, se aspira y se lava posteriormente con 500 ml de ácido clorhídrico ln helado. El rendimiento en clorhidrato de lactona II es de 941 g (77 % del teórico). p.f. 212 a 214°. Del agua madre se obtienen por concentración hasta la mitad del volumen y enfriamiento hasta 0°, otros 67 g de
25. producto bruto del que, por disolución en lejía de sosa 2n,



tratamiento con carbón y precipitación con ácido clorhídrico 4n. se aislan 57 g de producto puro. El tratamiento posterior del clorhidrato de lactona II se hace con arreglo al ejemplo 1 (apartado C y D).

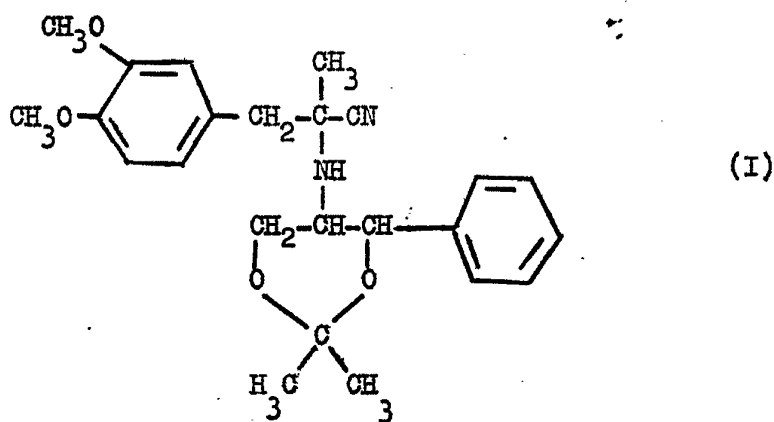
NOTA

5.

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

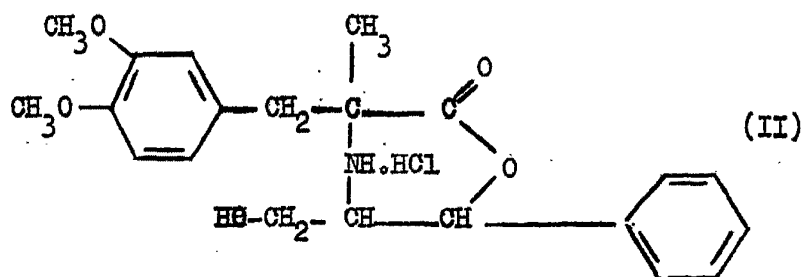
1.- Procedimiento de preparación de L-(-)-α-metil-β-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, caracterizado porque se hace reaccionar 3,4-dimetoxi-fenil-acetona con un cianuro alcalino y L-(+)-treo-2,2-dimetil-4-fenil-5-amino-1,3-dioxano al estado de un aminonitrilo ópticamente activo de la fórmula I.

10.



15.

el compuesto I obtenido se saponifica con ácido clorhídrico concentrado al estado del clorhidrato de lactona de la fórmula II



5. el compuesto II se trata con solución alcalina de agua oxigenada o níquel Raney, y la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dimetoxifenil)-alanina obtenida de esta manera se desmetila como de costumbre con ácido bromhídrico.

2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE L-(-)- α -METIL- β -(3,4-DIHIIDROXI-FENIL)-ALANINA".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria

10.- Descriptiva que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.-

Madrid, 28 MAR 1967

CARLOS FERNANDEZ XANDELAS
P. P.