

40318 1

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

P.- 50.160
OZ 71043 Span. Dr. Sk/Os

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

25 MAYO 1972

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

Int. Cl. ² C07C

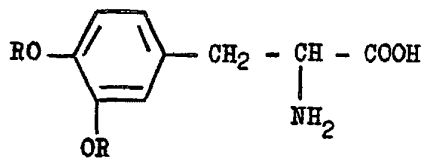
establecida en Troisdorf, Bez.Köln, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO DE RACEMIZACION DE UN DERIVADO DE LA
FENILALANINA OPTICAMENTE ACTIVO"
(Clase Internacional C07c)

La invención trata de la racemización de
3,4-dihidroxifenilalanina ópticamente activa o de sus deri-
vados. Se sabe racemizar N-acil-fenilalanina ópticamente acti-
va disubstituida en las posiciones 3 y 4 por calentamiento
5 en anhídrido de ácido acético. Este procedimiento conocido
exige sin embargo no sólo un medio de reacción caro, sino
que también es costoso en cuanto a la técnica del proceso.
Otros alfa-aminoácidos ópticamente activos fueron ya racemi-
zados por un procedimiento descrito en la patente de los Esta-
10 dos Unidos 3.213.106 utilizando agua como medio. No obstante,
según este procedimiento conocido es necesario que el compues-
to a racemizar se presente en forma de una solución. De aquí
que en todos los casos sólo se puedan racemizar cantidades re-
lativamente pequeñas de la sustancia ópticamente activa, y que
15 la recuperación del racemato deseado a partir de la solución
acuosa conduzca a bastantes gastos de trabajo y consumo de ener-
gía.

Se ha podido encontrar ahora que determinados
derivados de la fenilalanina se pueden transformar en el race-
20 mato por un método esencialmente más sencillo, sin que sea ne-
cesario disolverlos y más tarde recuperarlos de nuevo de la so-
lución.

El objeto de la invención es un procedimiento
para racemizar un derivado ópticamente activo de la fenilalani-
25 na de fórmula



en la que R significa un átomo de hidrógeno o un grupo
 5 alcoholo inferior, preferentemente un grupo metilo. El pro-
 cedimiento se caracteriza por el hecho de que el derivado de
 la fenilalanina ópticamente activo se calienta en suspen-
 sión acuosa bajo presión a una temperatura entre 150° y
 200°C.

10 Según el procedimiento de la inven-
 ción se calienta a la temperatura de racemización una sus-
 pensión acuosa de la substancia sólida, ópticamente activa,
 que se ha de racemizar. La concentración del derivado de
 la fenilalanina ópticamente activo utilizado como material
 15 de partida en el medio acuoso puede adoptar fundamen-
 talmente cualquier valor por encima de la concentración de satura-
 ción hasta una concentración a la que sea posible todavía
 una buena mezcla a fondo de la suspensión durante la racemi-
 zación. Por motivos económicos se escogerá naturalmente una
 20 concentración que sea marcadamente más elevada que la con-
 centración de saturación. La realización del procedimiento
 se ha mostrado especialmente favorable si se emplean 20-60
 gramos de la substancia activa en 100 ml de agua, especial-

mente cuando se racemiza 3,4- dihidroxifenilalanina ópticamente activa.

La temperatura de racemización aplicada se encuentra en el intervalo de 150 a 200°C; especialmente preferido es un intervalo de temperaturas de 170 a 180°C.

Para obtener la temperatura de racemización necesaria, se aplica de forma conocida la sobrepresión correspondiente a esa temperatura.

La racemización puede realizarse, según el procedimiento de la invención, en el transcurso de 1 a 5 horas aproximadamente, dependiendo de la temperatura de racemización elegida. A una temperatura de unos 160 a 180°C, un calentamiento de dos horas lleva a un rendimiento de racemato aproximadamente cuantitativo. De la mezcla de reacción obtenida, puede recuperarse, después de enfriarla, el racemato deseado por métodos corrientes, tales como por filtración o centrifugación.

El gasto de aparatos y el consumo de energía son por consiguiente en el procedimiento de la invención esencialmente menores que en los procedimientos conocidos de racemización de alfa-aminoácidos.

Además de ello, la invención posibilita un trabajo totalmente exento de pérdidas. Según una forma de realización preferida del procedimiento de la in-

vención, las aguas madres resultantes después de la separación del racemato, que representan una solución saturada, se devuelven de nuevo al procedimiento para formar la suspensión.

5

Ejemplo 1

En un autoclave de 1 litro con agitación magnética se calentó una mezcla de 500 ml de agua y 200 g de D-3,4-dihidroxifenilalanina ($[\alpha]_D^{20} = +11,2^\circ$) con agitación durante 2 horas a 175°C . Después de enfriar se filtró. El residuo incoloro (195 g = 97,5 % de la teoría) mostró una rotación óptica de $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$; por sus espectros de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, así como por su cromatograma en capa fina, la substancia era totalmente idéntica con la DL-3,4-dihidroxifenilalanina.

15

Las aguas madres casi incoloras resultantes fueron utilizadas de nuevo para otros ensayos de racemización de la D-3,4-dihidroxifenilalanina.

Ejemplo 2

En un autoclave de 1 litro con agitación magnética se calentó una mezcla de 500 ml de agua y 200 g de L-3,4-dihidroxifenilalanina ($[\alpha]_D^{20} = -11,4^\circ$) con agitación durante 2 horas a 175°C . El residuo cristalino incoloro, aislado después de enfriar, tenía una rotación óptica de $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ y según sus espectros de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, así como

25

por su cromatograma en capa fina, era identico con la DL-3,4-dihidroxifenilalanina. Las aguas madres casi incoloras fueron utilizadas para otros ensayos de racemización de L-3,4-dihidroxifenilalanina.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 26 de Mayo de 1.971, bajo el número P 21 26 049.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

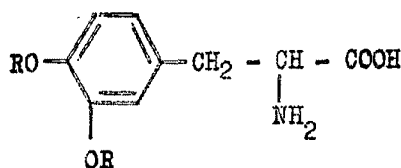
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Procedimiento de racemización de

12.3.72
FC

un derivado de la fenilalanina ópticamente activo, de fórmula



5 en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, preferentemente un grupo metilo, caracterizado porque el derivado de la fenilalanina ópticamente activo se calienta en suspensión acuosa bajo presión a una temperatura entre 150° y 200°C.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la suspensión acuosa del derivado de la fenilalanina ópticamente activo se calienta a una temperatura de 170° a 180°C.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se racemiza la 3,4-dihidroxi-fenilalanina ópticamente activa.

4.- Método según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque después de la racemización se en-

fría la mezcla obtenida, se separa el racemato en una forma en sí conocida, y se utilizan de nuevo las aguas madres para preparar la suspensión.

5 5.- PROCEDIMIENTO DE RACEMIZACION DE UN DERIVADO DE LA FENILALANINA OPTICAMENTE ACTIVO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

25 MAYO 1972

10

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburu
Per Fedat