

403474

3 JUN 1974



P.-50.315

HA Patente OZ 71059/71  
138 Dr. Sk/0s Span.

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

Int. Cl.:	C07C
-----------	------

establecida en Troisdorf, Bez. Köln, República Federal  
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA RECUPERACION DE LAS FORMAS  
OPTICAMENTE ACTIVAS DE ACIDO ALFA-AZIDOFENILACETICO"

(Clase Internacional C07c)

403474



El invento concierne a un procedimiento para la recuperación de los antípodos ópticos puros de ácido D (-) alfa-azidofenilacético y L(+)-alfa-azidofenilacético.

5 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, todos los compuestos, a partir de los cuales se puede obtener ácido alfa-azidofenilacético dextrorrotatorio, son designados por L(+), y todos los compuestos, a partir de los cuales resulta ácido alfa-azidofenilacético levorrotatorio, son designados por D(-).

10 El ácido alfa-azidofenilacético es un material de partida muy valioso para la preparación de alfa-aminobencilpenicilina. Sin embargo, se ha mostrado que el epímero D(-) de alfa-aminobencilpenicilina es mejor soluble en agua en su punto isoeléctrico y más intensamente activo  
15 frente a diferentes especies de bacterias que la forma L(+) o que la forma DL. La preparación del ácido alfa-azidofenilacético conduce, sin embargo, habitualmente a la forma DL inactiva, de manera que se necesitaba de un procedimiento rentable para la preparación del ácido D(-)-alfa-  
20 -azidofenilacético.

Ya es sabido a partir de la memoria de patente británica 960.665 tratar el ácido DL-alfa-azidofenilacético racémico en un alcohol inferior con una base orgánica del grupo de L-efedrina, deshidroabietilamina, alfa-(2-naftil)-etilamina, cinconidina, cinconina, quinidina, quinina,  
25

403474



brucina, estriocina o morfina, separar por cristalización fraccionada la sal D(-) resultante y por medio de tratamiento con ácido recuperar a partir de esto el ácido D(-)-  
-alfa-azidofenilacético libre. A continuación, la forma  
5 L(+), que queda después de la cristalización en las aguas  
madres, o bien puede ser separada y tratada con otra base  
auxiliar ópticamente activa, a saber con (-)-alfa-(2-nafti-  
-ti)-etilamina, o bien puede ser sometida a racemización  
por tratamiento con una base inorgánica. En este procedi-  
10 miento conocido se utiliza preferiblemente L-efedrina, ya  
que con esta base se logran mayores rendimientos del ácido  
D(-) que con las demás bases orgánicas citadas.

El desdoblamiento de racematos del ácido DL-alfa-  
-azidofenilacético con L-efedrina no es sin embargo un pro-  
15 cedimiento demasiado rentable, ya que la L-efedrina consti-  
tuye el factor principal del costo en este proceso. Además  
de ello, esta base auxiliar no actúa de modo suficientemen-  
te selectivo para el desdoblamiento de racematos ya que,  
tal como se puede observar de la tabla de la memoria de pa-  
20 tente británica citada, son necesarias varias cristaliza-  
ciones en alcohol con el fin de aislar una sal diastereoiso-  
sómera pura. Otra desventaja más de este procedimiento es  
el aislamiento del ácido L(+)-alfa-azidofenilacético con  
(-)-alfa-2-naftiletilamina. La L-efedrina forma sólo con  
25 ácido D(-)-alfa-azidofenilacético una sal diastereoisómera

403474



cristalina pero por el contrario no la forma con el ácido L(+). Con el fin de separar a ésta se debe utilizar otra base ópticamente activa, a saber la (-)-alfa-2-naftilamina.

5 Se pudo encontrar que el desdoblamiento de racematos de ácido DL-alfa-azidofenilacético se puede efectuar de manera importantemente más rentable y más sencilla por cristalización de la correspondiente sal de alfa-feniletilamina, que constituye un nuevo compuesto, en fase líquida homogénea.

10 Objeto del invento es un procedimiento para la recuperación de las formas ópticamente activas de ácido alfa-azidofenilacético, que está caracterizado porque se hace reaccionar ácido DL-alfa-azidofenilacético en un disolvente con una forma ópticamente activa de alfa-feniletilamina, se separa por cristalización y se desdobra la sal diastereoisómera formada. Objeto del invento es además la sal del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético con L(-)-alfa-feniletilamina y la sal del ácido L(+)-alfa-azidofenilacético con D(+)-alfa-feniletilamina, ambas de las cuales  
15  
20 constituyen nuevos compuestos. De acuerdo con el procedimiento según el invento el ácido D(-)-alfa-azidofenilacético cristaliza con L(-)-alfa-feniletilamina en forma de sal diastereoisómera, y puede ser separado. El ácido L(+)-alfa-azidofenilacético forma con el antípoda D(+)  
25 de la alfa-feniletilamina una sal isómera bien cris-

403474



talizable. Por lo tanto, de acuerdo con el invento, para la recuperación de ácido D(-)-alfa-azidofenilacético se trata ácido DL-alfa-azidofenilacético en una mezcla de disolventes con L(-)-alfa-feniletilamina, se separa por  
5 cristalización la sal D(-) resultante, y a partir de ésta se recupera el ácido D(-)-alfa-azidofenilacético. De igual manera, se puede aislar con D(+)-alfa-feniletilamina la sal D(+), que por desdoblamiento de la sal proporciona el ácido L(+)-alfa-azidofenilacético. Como disolvente para la  
10 formación de las sales de feniletilamina son apropiados compuestos alifáticos o cicloalifáticos oxigenados polares, que contienen hasta 8 átomos de carbono, y mezclas de éstos con agua. Tales compuestos son alcoholes, cetonas, éteres, mezclas de estas sustancias y sus mezclas con agua,  
15 tales como por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol y ter-butanol, acetona, dietiléter, diisopropiléter y sus soluciones acuosas. Estos son considerados conjuntamente en la memoria descriptiva que sigue bajo la expresión de "disolventes".

20 Como disolvente, sin embargo, se puede utilizar también agua. La utilización de agua como disolvente y como medio de cristalización tiene la extraordinaria ventaja de que la cristalización de las sales feniletilamínicas de ácido alfa-azidofenilacético se efectúa de manera muy selectiva. Se logran rendimientos de espacio-tiempo muy ele-  
25

403474



vados y por consiguiente una elevada productividad. Tal como lo muestran los siguientes ejemplos, el rendimiento de espacio-tiempo es aproximadamente más elevado en alrededor de 100% que en el procedimiento descrito en la memoria de publicación alemana 1.948.667.

Además de ello, por medio de la utilización de agua pura como medio de cristalización se evitan todas las etapas de procedimiento que son necesarias para el subsiguiente tratamiento y la recuperación del disolvente y para el tratamiento de aguas residuales. El procedimiento de acuerdo con el invento es especialmente ventajoso en la preparación y cristalización de la sal L(-)-alfa-feniletilamínica del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético.

A partir de la memoria de publicación alemana 1.948.667 ya era conocido un procedimiento para la preparación de la sal de L-efedrina de ácido D(-)-alfa-azidofenilacético. En esta memoria de publicación alemana se comprobó que el rendimiento y la calidad de la sal diastereoisómera dependen de las propiedades del disolvente, y que el agua pura no es suficientemente selectiva para preparar la sal diastereoisómera de manera rentable y reproducible. Por lo tanto, no se podía suponer que en la recuperación de los antípodas ópticos del ácido alfa-azidofenilacético con ayuda de alfa-feniletilamina ópticamente activa el agua constituyese un medio de cristalización eficaz.

403474



El desdoblamiento de las sales diastereoisómeras se efectúa de acuerdo con métodos conocidos, a saber, por acción de un ácido o una base más fuerte, que por ejemplo puede entrar en utilización también en forma de un intercambiador de iones, a partir de la sal se pone en libertad el ácido o la base y se recupera el ácido deseado por tratamiento adecuado. La base también liberada es devuelta al proceso de desdoblamiento de racematos.

La alfa-feniletilamina es una sustancia valiosa y sencilla de sintetizar, que se puede obtener por hidrogenación aminante de acetofenona. Tal como lo muestran los siguientes ejemplos, actúa de modo más selectivo en el desdoblamiento del ácido DL-alfa-azidofenilacético que la L-efedrina y conduce por consiguiente a mayores rendimientos en la recuperación de los valiosos antípodas del ácido alfa-azidofenilacético.

Para la realización práctica del procedimiento del invento se prepara en primer lugar la sal alfa-feniletilamínica del ácido DL-alfa-azidofenilacético. Con este fin se pueden disolver bajo ligero calentamiento los dos componentes formadores de la sal en un disolvente, tal como por ejemplo agua o isopropanol, y después de esto reunirlos. En el caso de utilización de L(-)-alfa-feniletilamina se separa por cristalización la sal diastereoisómera del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético, que puede ser desdoblada y



descompuesta con ácido diluido en el ácido D(-)-alfa-azido-  
fenilacético. De modo análogo, en el caso de utilización  
de D(+)-alfa-feniletilamina se obtiene una sal con el áci-  
do L(+)-alfa-azidofenilacético, que puede ser puesta en  
5 libertad por ejemplo por tratamiento con ácidos (o bases)  
diluidos. De modo ventajoso, dependiendo de la necesidad  
de los antípodos, después de separar un enantiómero en  
forma de sal diastereoisómera se someten a racemización de  
acuerdo con métodos conocidos los antípodos que quedan en  
10 las aguas madres.

La sal feniletilamínica de ácido D(-)-alfa-azido-  
fenilacético que se separa por cristalización a partir del  
disolvente posee una rotación específica  $[\alpha]_{20} = -75,5^{\circ}$   
(c = 1, en metanol absoluto) y funde a 152°C. Si se desdo-  
15 bla esta sal feniletilamínica de acuerdo con métodos cono-  
cidos, se obtiene a partir de ella el ácido D(-)-alfa-azi-  
dofenilacético en forma de sustancia cristalina incolora  
con un punto de fusión de 59-62°C y una rotación específi-  
ca  $[\alpha]_{20} = -142,6^{\circ}$  (c = 5, en metanol absoluto).

20 De modo análogo, al mezclar las aguas madres an-  
teriores o el racemato del ácido DL-alfa-azidofenilacético  
con la D(+)-alfa-feniletilamina se obtiene la sal diastereo-  
isómera del ácido L(+)-alfa-azidofenilacético que, aislada  
y disuelta y precipitada de nuevo en isopropanol, tenía un  
25 punto de fusión de 139-140°C y poseía una rotación especí-

403474



fica //  $\frac{20}{D} = + 78,5^{\circ}$  ( c = 1, en metanol absoluto).

A partir de esta sal, por desdoblamiento de acuerdo con métodos conocidos, se obtuvo el ácido L(+)-alfa-azidofenilacético, una sustancia cristalina blanca, de p. de f. 59°C; rotación específica: //  $\frac{20}{D} = + 142^{\circ}$  ( c = 5, en CH<sub>3</sub>OH absoluto).

Los espectros de IR de las sales alfa-feniletilamínicas del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético y del ácido L-(+)-alfa-azidofenilacético son idénticas y muestran las siguientes bandas características:

2.850 cm<sup>-1</sup>      NH<sub>3</sub><sup>+</sup>

bandas acompañantes correspondientes a

2.520 cm<sup>-1</sup>,    2.580 cm<sup>-1</sup>

2.100 cm<sup>-1</sup>      -N<sub>3</sub>

1.550 cm<sup>-1</sup> }      COO<sup>-</sup>

1.380 cm<sup>-1</sup> }

1.220 cm<sup>-1</sup>      oscilación de estructura

760 cm<sup>-1</sup> }      aromático -CH

720 cm<sup>-1</sup> }

690 cm<sup>-1</sup> }

Ejemplo 1.

Preparación de las sales alfa-feniletilamínicas del ácido alfa-azidofenilacético y desdoblamiento de las formas ópticamente activas.

403474



a) Preparación de la sal feniletilamínica del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético.

5 Una solución caliente de 17,7 g (0,1 moles) de ácido DL-alfa-azidofenilacético en 90 ml de isopropanol fue añadida a una solución caliente de 12,1 g (0,1 moles) de L-(-)-alfa-feniletilamina en 60 ml de isopropanol y esta solución fue enfriada a 20°C. La sal fué separada por filtración y fué lavada con 100 ml de isopropanol.

10 Se obtuvieron 14,9 g (= 100% de la teoría) de la sal feniletilamínica del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético. P. de f.: 149°C.,

15 Una muestra disuelta y precipitada de nuevo en 50 ml de isopropanol proporcionó un punto de fusión de 152°C y una rotación específica  $[\alpha]_D^{20} = -75,5^{\circ}$  (c = 1, en metanol absoluto).

b) Preparación de ácido D(-)-alfa-azidofenilacético.

20 Para el aislamiento del ácido D(-) se mezclan 10 g de la sal feniletilamínica, que se separa por cristalización en isopropanol en 1a), con aproximadamente 5 ml de agua, se agrega a esto 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta la mezcla durante 5 minutos a 40°C. Después de esto se enfría la solución, se extrae por agitación con éter el ácido D(-) liberado y se elimina el éter después del secado. El residuo es recogido en 3 ml de benceno

25 y el ácido D(-)-alfa-azidofenilacético es precipitado des-

403474



de la solución en benceno por medio de éter de petróleo.

Rendimiento: 5 g (=85%).

P. de f.: 62°C

$\alpha_D^{20} = -142,6^\circ\text{C}$  (c = 5, en metanol absoluto).

5 c) Preparación de la sal feniletilamínica del ácido L(+)-alfa-azidofenilacético.

Una solución de 17,7 g de ácido DL-alfa-azidofenilacético en 130 ml de isopropanol fue mezclada a 40°C, bajo agitación, con 5 g de D(+)-alfa-feniletilamina y fue  
10 enfriada a 20°C. Se separó por cristalización la sal feniletilamínica del ácido L(+), que fue filtrada con succión y lavada con 60 ml de isopropanol.

Rendimiento: 10,8 g (= 67%).

P. de f. 139-140°C.

15  $\alpha_D^{20} = +78,5^\circ$  (c = 1, en metanol absoluto).

d) Preparación del ácido L(+)-alfa-azidofenilacético.

10 g de la sal aislada en 1c) fueron tratados de modo análogo al Ejemplo 1b). Se obtuvieron 4,5 g (76%  
20 de la teoría) del ácido L(+).

P. de f. 59°C.

$\alpha_D^{20} = +142,0^\circ$  (c = 5, en metanol absoluto).

Ejemplo 2.

25 A una solución de 17,7 g (0,1 moles) de ácido DL-alfa-azidofenilacético en 100 ml de isopropanol se agre



403474

garon 6,0 g (0,05 moles) de L(-)-alfa-feniletilamina y se calentó la mezcla durante 15 minutos a 40°C. Después de esto se enfrió la solución transparente con lentitud, bajo agitación, y a 35°C se inoculó con algunos cristales de la sal L(-)-alfa-feniletilamínica del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético. La cristalización se inició de modo espontáneo. Después de enfriar a 20°C, la papilla cristalina fue filtrada con succión, fue lavada con 50 ml de isopropanol y después de esto fue lavada con la misma cantidad de éter.

5

10

Rendimiento: 12 g (= 81,0 % de la teoría).

P. de f. 150-151°C.

/ /  $\frac{20}{D} = -74,25^{\circ}$  (c = 1, en metanol).

Ejemplo 3.

A una solución de 17,7 g (0,1 moles) de ácido DL-alfa-azidofenilacético en 80 ml de etanol acuoso al 70% se agregaron 6 g (0,05 moles) de L(-)-alfa-feniletilamina y se calentó la mezcla durante 15 minutos a 40-45°C. Después de esto, la solución fue enfriada lentamente bajo agitación y se inoculó a 35°C con algunos cristales de la sal L(-)-alfa-feniletilamínica del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético. La papilla cristalina separada fue filtrada con succión a 20°C.

15

20

Rendimiento: 14 g (= 94% de la teoría).

P. de f. 144°C.

25

Una muestra disuelta y precipitada de nuevo en

403474

3 JUN



etanol acuoso al 10% tenía un p. de f. de 150°C y una rotación específica

$$[\alpha]_D^{20} = -74,58^\circ \text{ (c = 1, en metanol).}$$

Ejemplo 4.

5                    17,7 g (0,1 moles) de ácido DL-alfa-azidofenilacético y 6,0 g (0,05 moles) de L(-)-alfa-feniletilamina fueron disueltos en 75 ml de acetona y calentados durante 20 minutos a 40°C. Después de esto la solución fue enfriada con lentitud, bajo agitación, y a 32°C se inoculó con la sal feniletilamínica del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético. La sal separada por cristalización fue filtrada, lavada con 20 ml de acetona, y disuelta y precipitada de nuevo en 35 ml de acetona.

Rendimiento: 12 g (= 81% de la teoría).

15                    P. de f. 151°C

$$[\alpha]_D^{20} = -75,5^\circ \text{ (c = 1, en CH}_3\text{OH).}$$

Ejemplo 5,

20                    A una solución de 177 g de ácido DL-alfa-azidofenilacético en 410 g de lejía de sosa acuosa al 10% se añadieron gota a gota bajo agitación, en el espacio de 3 horas, 64,0 g de sulfato de L(-)-alfa-feniletilamina, disueltos en 370 ml de agua. Después de que se hubo añadido aproximadamente 10% de la solución de sulfato de feniletilamina, la mezcla fue inoculada con algunos cristales de sal feniletilamínica de ácido D(-)-alfa-azidofenilacético

25

403474

403474



$[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$  (c = 1, en metanol absoluto).

Una vez terminada la adición de feniletilamina se agitó posteriormente durante 45 minutos, se filtró con succión la sal diastereoisómera separada y se lavó con 100 ml de agua.

Se obtuvieron 97 g (= 87% de la teoría, calculado con relación a la L(-)-alfa-feniletilamina empleada) de la sal feniletilamínica del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético con una rotación específica  $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$  (c = 1, en metanol absoluto).

Por desdoblamiento de la sal diastereoisómera se obtuvieron 56 g (= 84% de la teoría) del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético (referido a la alfa-feniletilamina empleada); grado de pureza óptica 98%.

Ejemplo 6.

177 g de ácido DL-alfa-azidofenilacético fueron disueltos en 410 g de agua, que contenían una cantidad equivalente de sosa cáustica, y bajo agitación se añadieron gota a gota en el espacio de 3 horas 440 g de una solución acuosa al 15,8 % de sulfato de L(-)-alfa-feniletilamina. La mezcla de reacción fue inoculada con sal diastereoisómera ópticamente pura y fue tratada análogamente al Ejemplo 1.

Después del desdoblamiento de la sal diastereoisómera se obtuvieron 60 g (= 83% de la teoría) de ácido

403474



D(-)-alfa-azidofenilacético (referido a la feniletilamina empleada); grado de pureza óptica 97%.

5 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana el 5 de junio de 1971 bajo el número P 21 27 991.4, y el 18 de diciembre de 1971, con el número P 21 63 032.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

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

20 1.- Procedimiento para la recuperación de las formas ópticamente activas de ácido alfa-azidofenilacético, caracterizado porque se hace reaccionar ácido DL-alfa-azidofenilacético en un disolvente con una forma ópticamente activa de alfa-feniletilamina, se separa por cristalización y se desdobra la sal diastereoisómera formada.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-



403474

racterizado porque para la recuperación de ácido D(-)-alfa-azidofenilacético se utiliza L(-)-alfa-feniletilamina.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la recuperación de ácido L(+)-alfa-azidofenilacético se utiliza D(+)-alfa-feniletilamina.

10 4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la formación de sal y la cristalización se efectúan en un compuesto cicloalifático o alifático oxigenado y polar en calidad de disolvente.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque en calidad de disolvente se utiliza un alcohol inferior o cetona o mezclas de estos con agua.

15 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en calidad de disolvente se utiliza isopropanol.

20 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en calidad de disolvente se utiliza agua.

8.- Sal del ácido D(-)-alfa-azidofenilacético con L(-)-alfa-feniletilamina.

9.- Sal del ácido L(+)-alfa-azidofenilacético con D(+)-alfa-feniletilamina.

25 10.- Procedimiento para la recuperación de las

14.3.72

- 16 -

403474



formas ópticamente activas de ácido alfa-azidofenilacético.

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

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

5

3 JUN 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Per Poché

14.3.72 LJM.

- 17 -