

4 1 8 6 9 0



20
1973

P-55.312

PL/Dr.Bie-El

2113 VO 2140 VO

Int. Cl.² C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT
VORMALS ROESSLER

entidad alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, 6 Frankfurt (Main),
República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DL-METIONIL-
-DL-METIONINA"

(Clase Internacional C07c)



418690

El invento concierne a DL-metionil-DL-metio-
nina y a un procedimiento para su preparación.

La DL-metionil-DL-metionina, el dipéptido de
la DL-metionina, no ha sido descrita todavía hasta ahora.
5 Su preparación por los modos usuales para síntesis de pép-
tidos, por ejemplo por reacción de N-carbobenzoxi-metio-
nina con éster etílico de metionina y dicitclohexilcarbo-
diimida para formar N-carbobenzoximetionil-metionina y
eliminación del grupo N-carbobenzoxi con un metal alcali-
10 lino en amoníaco líquido, es costosa.

Se ha encontrado ahora un procedimiento para
la preparación de DL-metionil-DL-metionina, el cual es-
tá caracterizado porque se saponifica 3,6-bis(2'-metil-
mercaptoetil)-2,5-dicetopiperazina a valores de pH entre
15 aproximadamente 7 y 12.

La 3,6-bis(2'-metilmercaptoetil)-2,5-dice-
topiperazina es preparada calentando a la temperatura de
ebullición ésteres de la metionina, por ejemplo éster iso-
propílico de metionina. Si la saponificación de la bis-
20 -metilmercaptoetil-dicetopiperazina se lleva a cabo tal
como es usual en tales saponificaciones, mezclando la
bis-metilmercaptoetil-dicetopiperazina con cantidades equi-
valentes de hidróxido de metal alcalino y luego calentan-
do la mezcla, la bis-metilmercaptoetil-dicetopiperazina
25 se saponifica sólo en pequeño grado para formar la metio-

418690



nil-metionina, y en lo esencial para formar metionina. A diferencia de ello, manteniendo valores de pH entre aproximadamente 7 y 12, preferiblemente entre 9,0 y 11,5, especialmente entre 10,0 y 10,8, se hace posible recuperar metionil-metionina con elevado rendimiento. Sorprendentemente la metionil-metionina producida de este modo es excelentemente pura y, a diferencia de la metionina pura, es totalmente inodora e insípida.

En calidad de agente de saponificación sirven sustancias que son apropiadas para el ajuste del correspondiente valor de pH en el medio de saponificación. En consideración entran predominantemente amoníaco, sales de metal alcalino con efecto básico, tales como carbonatos de metal alcalino e hidróxidos de metal alcalino, preferiblemente hidróxido de potasio e hidróxido de sodio. Los agentes de saponificación son empleados de modo conveniente en forma de soluciones acuosas o alcohólicas.

Para la saponificación, la bis-metilmercaptoetil-dicetopiperazina es empleada ventajosamente en forma de suspensión o en forma de solución en disolventes orgánicos inertes, especialmente en alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, o en mezclas de este disolvente con agua, y preferiblemente en agua. El agua necesaria para la saponificación puede

418690



ser incorporada eventualmente de modo total o parcial utilizando el agente de saponificación en forma de solución acuosa.

5 La saponificación puede efectuarse a la presión normal, y en caso necesario también con depresión o con sobrepresión . En general se utilizan temperaturas no por debajo de 50°C y no por encima de aproximadamente 180°C. Han de preferirse temperaturas entre
10 aproximadamente 65 y 140°C, y especialmente entre 90 y 120°C.

En total se necesitan cantidades de agente de saponificación equivalentes a la bis-metilmercaptoetildicetopiperazina. Es posible utilizar un exceso de agente de saponificación hasta de aproximadamente 5%;
15 no obstante, es ventajoso emplear el agente de saponificación en cantidades como máximo equivalentes o en un déficit. Preferiblemente se utilizan 0,95 a 1,00, especialmente 0,98 a 1,00 equivalentes, del agente de saponificación.

20 Durante la realización de la saponificación el valor del pH es mantenido continuamente en el margen establecido entre aproximadamente 7 y 12. Esto significa en general que el agente de saponificación es añadido gradualmente sólo en la medida en que es consumido
25 para la saponificación. Preferiblemente, en este caso

418690



deberá estar presente siempre menos cantidad de agente de saponificación que la que es equivalente a la cantidad de bis-metilmercaptoetil-dicetopiperazina que está presente en forma disuelta.

5 Para la recuperación de la metionil-metionina desde la mezcla de saponificación, ésta es ajustada a un valor de pH de aproximadamente 5,6. La metionil-metionina que se separa por cristalización de este modo es aislada por centrifugación o por filtración.

10 La DL-metionil-DL-metionina encuentra utilización como aditivo a alimentos o a piensos, a saber especialmente en los casos en los que se necesita un derivado de metionina que sea difícilmente soluble en agua pero fácilmente soluble en álcalis, que por lo demás sea inodoro e insípido. Después de la absorción de la metionil-metionina con el alimento, la metionina es puesta inmediatamente en libertad y entonces se encuentra disponible en el organismo sin ningún obstáculo para la síntesis de proteínas.

20

Ejemplo 1

25 Se empastaron en primer término 131 g (0,5 moles) de 3,6-bis-(2'-metilmercaptoetil)-2,5-dicetopiperazina con 250 ml de agua y luego se mezclaron con 750 ml más de agua. La suspensión formada de este modo

418690



fue calentada y mantenida a la temperatura de ebullición a reflujo. Luego se añadieron gota a gota lentamente de modo gradual, en el transcurso de 6 horas, 0,5 moles de hidróxido de sodio en forma de solución acuosa al 10%,
5 de manera tal que no se sobrepasó el valor de pH de 10,8. La mezcla fue mantenida a continuación durante 30 minutos más a la temperatura de ebullición, luego fue enfriada y clarificada por adición de 10 g de carbón activo, y finalmente fue concentrada a un volumen de 600 ml mediante
10 concentración por evaporación a presión reducida, fue ajustada al valor de pH de 10,5 por adición de ácido sulfúrico, y fue filtrada con succión. Se recuperaron 13,6 g de 3,6-bis-(2'-metilmercaptoetil)-2,5-dicetopiperazina que no había reaccionado. El producto filtra
15 do fue ajustado al valor de pH de 5,6 por adición de ácido sulfúrico y luego fue mantenido a la temperatura ambiente durante 2 horas con agitación. La DL-metionil-DL-metionina separada de este modo fue filtrada con succión y luego lavada con 100 ml de agua. Se obtuvieron
20 90,9 g, correspondientes a un rendimiento de 65%, referido a la 3,6-bis-(2'-metilmercaptoetil)-2,5-dicetopiperazina empleada. La DL-metionil-DL-metionina fue identificada mediante espectroscopia de masas. Tal como se comprobó por cromatografía en cada delgada, era homogénea,
25 fundía entre 221 y 225°C con descomposición, y era

418690



inodora e insípida. El análisis elemental indicó:

		C	H	N	S
5	$C_{10}H_{20}N_2O_3S_2$ calculado	42,9%	7,1%	10,0%	22,8%
	encontrado	42,9%	7,3%	10,4%	22,5%

Ejemplo 2

10 Se procedió de acuerdo con el Ejemplo 1, pe
 ro se emplearon 39,3 kg (150 moles) de 3,6-bis-(2'-metil
 mercaptoetil)-2,5-dicetopiperazina en un total de 310 li
 tros de agua y 180 litros de una solución acuosa al 9,3%
 de hidróxido de potasio. Una vez que estuvo terminada
 la alimentación de la solución de hidróxido de potasio,
 15 la mezcla fue mezclada con 1 kg de carbón activo y fue
 mantenida durante una hora más a la temperatura de ebu-
 llición, y luego fue filtrada a 65°C a través de un fil-
 tro prensa, luego fue concentrada a un volumen de 200 li
 tros, enfriada, ajustada al vapor de pH de 5,6 con ácido
 20 sulfúrico, y finalmente dejada reposar durante 4 horas.
 La DL-metionil-DL-metionina separada fue filtrada con
 succión y secada a 60°C a presión reducida. Se obtuvie
 ron 26 kg, correspondientes a un rendimiento de 62%. La
 metionil-metionina tenía las mismas propiedades que la
 25 preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.

418690



5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 18 de Diciembre de 1972, bajo el número P 22 61 926.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es tatuto sobre Propiedad Industrial.

10 - 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20 1ª.- Procedimiento para la preparación de DL-metionil-DL-metionina, caracterizado porque se saponifica 3,6-bis(2'-metilmercaptoetil)-2,5-dicetopiperazi na con valores de pH aproximadamente 7 y 12.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la saponificación se realiza con valores de pH entre 10,0 y 10,8.

25 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones

MGE

418690



1ª o 2ª, caracterizado porque en calidad de disolvente se utiliza agua.

5 4ª.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque en calidad de agente de saponificación se utiliza una solución acuosa de hidróxido de potasio o de sodio.

5ª.- Procedimiento para la preparación de DL-metionil-DL-metionina.

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

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

Madrid, 20 OCT. 1973.

P.A. Alberto de Lizasoain
Per. 10000.

13-10-73

- 9 -

M/E