

REF: Case No. 15623



Int. Cl.:	C 07C

438764

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO- INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO DE ESTERIFICACION.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense. N° 482.103 del 25 junio 1.974.



1 Esta invención se refiere a un nuevo y útil pro-
cedimiento de esterificación. Más especialmente, se re-
fiere a un procedimiento para la formación de ésteres
por reacción de un ácido aminocarboxílico orgánico con
5 un agente alquilante en un disolvente aprótico.

 Es sabido que los ésteres pueden ser formados por
reacción de ácidos carboxílicos con agentes alquilantes.
Además se sabe que estos agentes alquilantes reaccionan
preferentemente con el grupo amino de los ácidos aminocar-
10 boxílicos y, por lo tanto, la reacción no es adecuada pa-
ra la preparación de ésteres de ácidos aminocarboxílicos
a no ser que el grupo amino sea primero bloqueado con un
grupo bloqueante temporal. Sin embargo, cuando se emplea
un grupo bloqueante para la reacción, la preparación del
15 éster se convierte en un procedimiento en tres etapas ya
que primero debe ser bloqueado el grupo amino, después
debe ser formado el éster y finalmente debe ser separado
el grupo bloqueante. Ahora se ha encontrado que la prepa-
ración de estos ésteres puede realizarse en una sola eta-
20 pa mediante el mero uso de un disolvente aprótico.

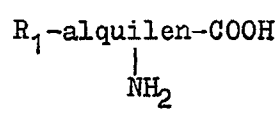
 Por consiguiente, un objeto de esta invención es
preparar ésteres de ácidos aminocarboxílicos. Otro objeto
es preparar ésteres en un proceso de esterificación en
una sola etapa. Todavía otro objeto es preparar ésteres
25 de ácidos aminocarboxílicos con buenos rendimientos.



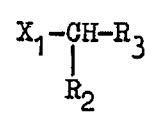
1 en un disolvente aprótico.

Esta invención proporciona además una mejora en el procedimiento de esterificación para la formación de ésteres por reacción de (a) un ácido aminocarbóxico orgánico con un solo átomo de nitrógeno básico con (b) un agente alquilante orgánico que contenga el grupo -CH-X₁ donde X₁ está seleccionado entre el grupo formado por Cl, Br, I o un grupo SO₃- sustituido, cuya mejora consiste en efectuar la reacción en un disolvente aprótico.

La invención proporciona también una mejora en el procedimiento de esterificación para la formación de ésteres por reacción de (a) un aminoácido que contiene un solo átomo de nitrógeno básico y responde a la fórmula:



donde R₁ es un radical orgánico, con (b) un agente alquilante de fórmula:



donde X₁ está seleccionado entre el grupo formado por Cl, Br, I o un grupo SO₃- sustituido;



1 R_2 es hidrógeno o un radical orgánico y
 R_3 es un radical orgánico,
cuya mejora consiste en efectuar la reacción en un di-
solvente aprótico.

5 En una realización preferida de esta invención,
el disolvente aprótico es seleccionado entre el grupo
formado por dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexame-
tilfosforamida, tetrametilurea, acetonitrilo o mezclas
de ellos.

10 La reacción de esterificación se lleva a cabo
en condiciones convencionales. En general, se emplea un
intervalo de temperatura comprendido aproximadamente en-
tre -20°C y 150°C , siendo el intervalo preferido el com-
prendido entre 0°C y 120°C aproximadamente. En una reali-
15 zación todavía más preferida, la reacción se lleva a ca-
bo entre unos 20 y unos 100°C . Cuando se emplean diferen-
tes disolventes, el intervalo de temperatura puede variar
algo dentro de los límites establecidos. Por ejemplo,
cuando se emplea dimetilsulfóxido, se utiliza una tempe-
20 ratura de unos 20 a unos 60°C en general y cuando se em-
plea dimetilformamida, se prefiere una temperatura de
unos 50 a 100°C .

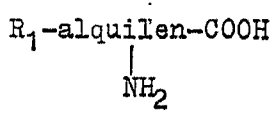
25 Como en la mayor parte de los procesos de esterifi-
cación, se prefiere una relación equivalente de alrede-
dor de un equivalente de ácido por cada equivalente de

20 JUL 1976

1 agente alquilante. Sin embargo, la relación puede variar
entre amplios límites, aunque en general se prefiere ope-
rar dentro de una relación de unos 0,75 a unos 5 equivalen-
tes de ácido por cada equivalente de agente alquilante. Un
5 intervalo más preferido es de unos 0,9 a unos 1,25 equiva-
lentes del ácido por cada equivalente de agente alquilan-
te. Cuando se emplea un exceso de un reactivo, generalmen-
te puede ser recuperado y reciclado al proceso.

10 Cuando se efectúan estas reacciones, es corrien-
te en la técnica utilizar agentes aceptores de ácidos ta-
les como metóxido sódico, carbonato sódico, trietilamina y
similares. Aunque pueden utilizarse agentes aceptores de
ácidos al efectuar la reacción de esta invención, normal-
mente no son necesarios y generalmente no se emplean.

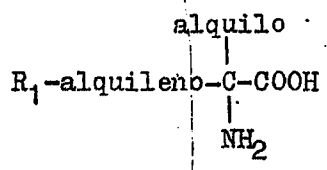
15 La frase "ácido aminocarboxílico orgánico conte-
niendo un solo átomo de nitrógeno básico" se utiliza para
referirse a cualquier radical orgánico que contenga un gru-
po carboxílico y un solo grupo amino. Debe observarse, sin
embargo, que puede haber presentes otros átomos de nitróge-
no en la molécula siempre que no sean de carácter básico.
20 En una realización preferida, el aminoácido responde a la
fórmula:



25 donde R_1 es un radical orgánico que contiene uno o más de



1 cualquier tipo de sustituyentes, con la excepción del
átomo de nitrógeno básico. Estos sustituyentes pueden
ser OH, NO₂, halógeno, Cl y similares. En una realiza-
ción todavía más preferida de esta invención, el aminoá-
5 cido responde a la fórmula:



Entre los diversos aminoácidos que pueden utili-
zarse de acuerdo con esta invención se encuentran los si-
10 guientes:

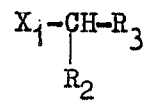
- L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina
- D,L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina
- 2-metil-3-fenilalanina
- 15 2-metilalanina
- glicina
- alanina
- m-fluortirosina

y similares.

20 La terminología "agente alquilante orgánico"
significa simplemente un compuesto orgánico que contenga
el grupo -CH-X₁ donde X₁ está seleccionado entre el
grupo formado por Cl, Br, I o un grupo SO₃- sustituido.
Estos agentes alquilantes son muy conocidos en la técnica.
25 En una realización preferida, el agente alquilante respon-



1 de a la fórmula:



5 donde X_1 está seleccionado entre el grupo formado por Cl, Br, I o un grupo SO_3 -sustituído; R_2 es hidrógeno o un radical orgánico; y R_3 es un radical orgánico. Los radicales R_2 y R_3 pueden contener cualquier tipo de grupos sustituyentes. Entre los diversos agentes alquilantes que pueden utilizarse se encuentran los siguientes:

- 10 N-(2-cloroetil)-2,2,2-trifluoracetamida
- N-(2-cloroetil)-nicotinamida
- pivalato de α -cloroetilo
- 1,2-dibromoetano
- 1,3-dibromopropano
- 15 1-cloro-1-succinimidopropano
- N-clorometilglutarimida
- N-clorometilsacarina
- 2-clorometil-1-metilimidazol
- 3-clorometil-1-metilhidantoína
- 20 yoduro de 2-fenoxietilo
- N-(2-yodoetil)-succinimida
- acetato de 2-cloroetilo
- N-(2-bromoetil)-benzamida
- N-(clorometil)-naftalimida
- 25 p-toluensulfonato de 2-acetamidoetilo



1 metanosulfonato de 3-acetamidopropilo
p-bromobencenosulfonato de 2-metiltioetilo
éter 2-cloroetilmetílico

y similares.

5 Cuando los agentes alquilantes citados se emplean
en la reacción con L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina,
se obtienen los siguientes ésteres:

L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-trifluor-
acetamidoetilo

10 L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-nicotina-
midoetilo

L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -pivaloil-
oxietilo,

15 bis-L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 1,2-eti-
leno

bis-L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 1,3-pro-
pileno,

L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimi-
dopropilo

20 L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de glutarimido-
metilo,

1,1-dióxido de 2-[L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanil-
oximetil]-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona

25 L-1-metil-2-[2-(3,4-dihidroxibencil)-alaniloximetil] imi-
dazol



- 1 L-1-metil-3-[2-(3,4-dihidroxibencil)alaniloximetil]-hidan
toína
- L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-fenoxi-
etilo
- 5 L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-succinimido-
etilo
- L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetoxi-
etilo
- L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-benzamido-
10 etilo
- L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de naftalimido-
metilo
- L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetamido-
etilo
- 15 L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 3-acetamido-
propilo
- L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-metiltio-
etilo
- L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-metoxieti-
20 lo.

25 La expresión "disolvente aprótico" es muy conocida en la técnica y significa un material que es líquido bajo las condiciones de reacción, que disuelve por lo menos parcialmente a las sustancias reaccionantes y que no cede o acepta fácilmente un protón. Aunque el "disolvente aprótico"



1 puede ser seleccionado a voluntad, en una realización pre-
ferida de esta invención el disolvente es metilsulfóxido,
dimetilformamida, hexametilfosforamida, tetrametilurea,
5 acetonitrilo o mezclas de los mismos. En una realización
más preferida, el disolvente es dimetilsulfóxido o dimetil-
formamida.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la
invención y no pretenden limitarla en forma alguna. Todas
las partes son partes en peso salvo indicación en contra-
10 rio. Cuando se indica que un compuesto se encuentra en la
configuración estereo L, significa que el compuesto es el
isómero L prácticamente puro (es decir, con una pureza su-
perior al 99,9 %).

EJEMPLO 1

15 Preparación de fumarato de 2-metil-3-fenilalaninato de p-nitrobencilo

Se agita a 20-25^oC, durante 22 horas, una solu-
ción de 895 mg (5,0 milimoles) de D,L- α -metilfenilalanina
y 1,1 g (5,1 milimoles) de bromuro de p-nitrofenilo en
20 10 ml de dimetilsulfóxido. Se separa el dimetilsulfóxido
agitando tres veces con 50 ml de éter etílico y después se
parando por decantación el éter etílico. El residuo se di-
suelve en 10 ml de agua, se añade carbonato sódico sólido
hasta que se obtiene un pH básico de 8 y el producto éster
25 se extrae en 25 ml de acetato de etilo. Después de lavar



1 con agua, secar sobre sulfato sódico anhidro y filtrar,
los disolventes se separan a presión reducida (15-20 mm)
a 35-40°C para dar 1,1 g de producto crudo. Este aceite
se disuelve en 15 ml de éter etílico y se lava con 10 ml
5 de ácido clorhídrico 1 N seguido de 10 ml de agua. Se
combinan los extractos acuosos, se añade carbonato sódico
sólido hasta que se obtiene un pH básico de 8 y el mate-
rial orgánico insoluble se extrae en 15 ml de acetato de
etilo. Después de lavar el extracto en acetato de etilo
10 con 10 ml de agua y secar sobre sulfato sódico anhidro y
filtrar, los disolventes se separan a presión reducida
(15-20 mm) a 35-40°C para dar el éster base como aceite
viscoso. La base se convierte en la sal fumarato cristali-
no con 0,5 g de ácido fumárico en 50 ml de una solución
15 al 80 % de etanol y al 20 % de acetato de etilo, seguido
de precipitación con hexano. Mediante dos recrystalizacio-
nes similares en etanol/acetato de etilo/hexano se obtiene
una muestra analítica del fumarato de 2-metil-3-fenil-
alaninato de p-nitrobencilo, p.f. 157,7-160,7°C.

20

Análisis para $C_{34}H_{36}N_4O_8 \cdot C_4H_4O_4$:

Calculado: C, 61,28; H, 5,41; N, 7,52

Encontrado: C, 61,33; H, 5,39; N, 7,58.

25



1

EJEMPLO 2

Preparación de hidrocloreto de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de pivaloiloximetilo

5 Se agita a 20-25°C, durante 23 horas, una solu-
ción de 0,95 g (4,0 milimoles) de sesquihidrato de L-3-
(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 0,61 g (4,06 milimo-
les) de cloruro de pivaloiloximetilo en 5 ml de dimetilsul-
fóxido. La solución se diluye con 10 ml de agua destilada y
10 se pasa a través de una columna que contiene 5 g de una re-
sina cambiadora de anión débilmente básica, en el ciclo bá-
sico. Después de eluir con fracciones de agua, se combinan
las fracciones que dan una reacción positiva frente al clo-
ruro férrico y se agregan a una columna de 3 g de resina
cambiadora de catión débilmente ácida que se encuentra en
15 el ciclo ácido. La L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina
que no ha reaccionado se eluye con agua destilada hasta que
se obtiene una reacción negativa frente al cloruro férrico
y después el éster se eluye con ácido acético 1 N. La frac-
ción de éster, 50 ml (pH 3,2), se acidula a pH 2,0 con áci-
do clorhídrico 1 N y se liofiliza a 0,1-0,3 mm durante
20 horas para dar hidrocloreto de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de pivaloiloximetilo en forma de solvato
con ácido acético.

25

Análisis para $C_{16}H_{23}NO_6 \cdot HCl \cdot 1/3HC_2H_4O_2$:



1 Calculado : C, 52,11; H, 6,69; N, 3,58
 Encontrado: C, 52,11; H, 6,49; N, 3,73.

EJEMPLO 3

Preparación de hidrobromuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
5 2-metilalaninato de succinimidometilo

 Se agita a 20-25°C, durante 20-24 horas, una solu-
ción de 1,20 g (5,05 milimoles) de sesquihidrato de L-3-
(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 0,96 g (5 milimoles)
de N-bromometilsuccinimida en 2 ml de dimetilsulfóxido. El
10 dimetilsulfóxido se separa agitando con 20 ml de éter etí-
lico durante varios minutos y después decantando el éter
etílico. Este proceso de extracción se realiza tres veces.
El residuo se disuelve en 25 ml de etanol absoluto y el
producto se precipita por adición de un exceso de éter etí-
15 lico. Este proceso de precipitación se repite dos veces más.
El producto precipitado se extrae en 50 ml de acetona, se
separa por filtración de una pequeña cantidad de aceite in-
soluble y la acetona se separa a presión reducida (15-20 mm)
a 30-40°C. El residuo se disuelve en 10 ml de agua destila-
20 da y se liofiliza a 0,1-0,2 mm para dar hidrobromuro de
L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de succinimidome-
tilo en forma de polvo blanco, Rf = 0,72 por cromatografía
en capa fina (placa de gel de sílice fluorescente desarro-
llada con una solución constituida por partes iguales (en
25 volumen) de n-butanol, ácido acético, agua, benceno y ace-



1 tona).

Análisis para $C_{15}H_{18}N_2O_6 \cdot HBr \cdot 1/2H_2O \cdot 1/3C_2H_6OS$:

Calculado : C, 42,94; H, 5,06; N, 6,39

Encontrado: C, 42,83; H, 5,31; N, 6,17.

5

EJEMPLO 4

Preparación de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de α -succinimidoetilo

Se agita a 20-25°C, durante 23 horas, una solu-
ción de 0,95 g (4,0 milimoles) de sesquihidrato de L-3-
10 (3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 0,65 g (4,0 milimo-
les) de N-(α -cloroetil)-succinimida en 5 ml de dimetil-
sulfóxido. La solución se diluye con 10 ml de agua desti-
lada y se pasa a través de una columna que contiene 5 g de
una resina cambiadora de anión débilmente básica en el ci-
15 clo básico. Después de eluir con fracciones de agua, se
combinan las fracciones que dan reacción positiva frente
al cloruro férrico y se añaden a una columna de 3 g de re-
sina cambiadora de catión débilmente ácida, que se encuen-
tra en el ciclo ácido. La L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metil-
20 alanina que no ha reaccionado se eluye con agua destilada
hasta que se obtiene un ensayo negativo frente al cloruro
férrico y después se eluye el éster con ácido acético 1 N.
La fracción éster, 55 ml (pH 3,2), se trata con ácido clor-
hídrico 1 N hasta pH 2,0 y se liofiliza a 0,1-0,3 mm du-
25 rante 20 horas para dar el solvato de ácido acético del hi-



1 droclóruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato
de α -succinimidoetilo.

Análisis para $C_{16}H_{20}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 1/3C_2H_4O_2$:

Calculado : C, 50,96; H, 5,73; N, 7,13

5 Encontrado: C, 50,48; H, 6,13; N, 6,77.

EJEMPLO 5

Preparación de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato
de bencilo

10 Se calienta a $100^{\circ}C$ durante 5 horas una mezcla de
2,38 g (0,010 moles) de sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidro-
xifenil)-2-metilalanina, 1,27 g (0,010 moles) de cloruro
de bencilo y 25 ml de dimetilformamida y después se deja
enfriar. Después de separar la mayor parte de la dimetil-
15 formamida a presión reducida (15-20 mm) a $40-50^{\circ}C$, el resi-
duo se agita con 20 ml de éter etílico a $20^{\circ}C$ durante 10-20
minutos y el éter se separa por decantación. La extracción
con éter etílico se realiza dos veces más. El residuo hi-
groscópico se disuelve después en 200 ml de una solución
20 de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen),
se añaden 5 ml de una solución saturada de carbonato sódico
y 5 g de carbonato sódico sólido y la mezcla se agita
bajo nitrógeno durante 5 minutos. Se añaden 5 g de sulfa-
to magnésico anhidro y, después de secar durante 10 minu-
25 tos, se filtra. Separando los disolventes a presión redu-
cida (15-20 mm) a $25-30^{\circ}C$ y secando a $56^{\circ}C$ durante 20 ho-



1 ras a 0,2 mm, se obtiene el L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
metilalaninato de bencilo en forma de solvato de dimetil-
formamida, Rf = 0,61 (cromatografía en capa fina, placa
de gel de sílice fluorescente, disolvente de 25 % de me-
5 tanol y 75 % de cloroformo (en volumen)).

EJEMPLO 6

Preparación de bis(2-metil-3-fenilalaninato) de 1,3-pro-
pilenio

10 Se agita a 60°C, durante 6 horas, una mezcla de
1,8 g (10 milimoles) de α -metilfenilalanina y 1,0 g (5,0
milimoles) de 1,3-dibromopropano en 10 ml de dimetilsulfó-
xido, siendo completa la disolución después de calentar a
60°C durante 3 horas. Después de enfriar, se añaden 150 ml
de agua seguido de una solución acuosa saturada de carbona-
15 to sódico hasta que se obtiene un pH básico de 8. El pro-
ducto se extrae en 50 ml de acetato de etilo. El extracto
en acetato de etilo se lava cuatro veces con 15 ml de agua
cada vez, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra
y se concentra a presión reducida (15-20 mm) a 35-40°C pa-
20 ra dar 1,4 g (70,5 %) del bis-éster casi puro en forma de
aceite. Se obtiene una muestra analítica por cromatogra-
fía en gel de sílice. A una columna que contiene 60 g de
gel de sílice se añaden 1,2 g del bis-éster impuro disuel-
to en 3 ml de una solución de 10 % de metanol y 90 % de
25 cloroformo. La elución con una solución de 10 % de metanol



1 y 90 % de cloroformo da una serie de fracciones. Las frac-
ciones que resultan homogéneas por cromatografía en capa
fina se combinan y concentran para dar el éster bis(2-me-
til-3-fenilalaninato) de 1,3-propileno puro en forma de
5 aceite, homogéneo por cromatografía en capa fina (placa de
gel de sílice fluorescente desarrollada con una solución
de 10 % de metanol y 90 % de cloroformo), $R_f = 0,47$.

Análisis para $C_{23}H_{30}N_2O_4$:

Calculado : C, 69,32; H, 7,59; N, 7,03

10 Encontrado: C, 68,63; H, 7,60; N, 6,75.

EJEMPLO 7

Preparación del éster 2-fenoxietílico de α -metiltriptófano

Se agita a 60°C , durante 5 horas, una mezcla de
1,18 g (5,0 milimoles) de α -metiltriptófano y 1,0 g (5,0 mi-
15 limoles) de bromuro de 2-fenoxietilo en 10 ml de dimetil-
sulfóxido y después se deja enfriar a $20-25^\circ\text{C}$ durante 13 ho-
ras. Se añaden 150 ml de agua seguido de una solución satu-
rada de carbonato sódico hasta que se obtiene un pH básico
de 8. El producto se extrae en 50 ml de éter etílico que
20 después se lava tres veces con 25 ml de agua cada vez, se
seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concen-
tra a presión reducida (15-20 mm) a $35-40^\circ\text{C}$. El residuo se
convierte en una sal cristalina de fumarato con 0,6 g de
ácido fumárico en 50 ml de una solución de 80 % de etanol
25 y 20 % de acetato de etilo, seguido de precipitación con



1 hexano. Después de filtrar y secar, se obtiene el éster
2-fenoxietílico de α -metiltriptófano en forma de la sal
fumarato hidrógeno, p.f. 154,8-157,3°C. Mediante una nue-
va recristalización en el sistema de precipitación de eta-
5 nol/acetato de etilo/hexano antes mencionado, se obtiene
una muestra analítica, p.f. 155,8-157,3°C.

Análisis para $C_{20}H_{22}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$:

Calculado : C, 63,43; H, 5,77; N, 6,16

Encontrado: C, 63,15; H, 5,74; N, 6,17.

10

EJEMPLO 8

Preparación de fumarato hidrógeno de 2-metilalaninato de
m-clorobencilo

Se agita a 60°C, durante 6 horas, una mezcla de
500 mg (5,0 milimoles) de 2-metilalanina y 800 mg (5,0 mi-
15 limoles) de cloruro de m-clorobencilo en 10 ml de dimetil-
sulfóxido y después se deja enfriar a 20-25°C durante 12 ho-
ras. Se añaden 150 ml de agua seguidos de una solución sa-
turada de carbonato sódico hasta que se obtiene un pH básic-
co de 8. El producto se extrae en 50 ml de éter etílico que
20 después se lava cuatro veces con 25 ml de agua cada vez, se
seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y concentra
a presión reducida (15-20 mm) a 35-40°C. El residuo se con-
vierte en la sal fumarato hidrógeno con 0,40 g de ácido fu-
márico en 25 ml de una solución de 80 % de etanol y 20 % de
25 acetato de etilo, seguido de precipitación con hexano. Des-

20 JUN 1975

1
5
10
15
20
25

pués de filtrar y secar, se obtiene el éster m-cloroben-
cílico de 2-metilalanina en forma de la sal fumarato hi-
drógeno que contiene 1 equivalente de ácido fumárico como
co-precipitante, p.f. 144,0-149,0°C. Mediante una nueva re
cristalización en el sistema de etanol/acetato de etilo/he
xano antes mencionado, se obtiene una muestra analítica.

Análisis para $C_{11}H_{14}ClNO_2 \cdot C_8H_8O_8$:
Calculado : C, 49,63; H, 4,82; N, 3,05
Encontrado: C, 49,10; H, 4,84; N, 2,63.

EJEMPLO 9

Preparación de hidrocioruro de fenilalaninato de bencilo

Se agita a 60°C, durante 7 horas, una mezcla de
1,65 g (10 milimoles) de fenilalanina racémica y 1,27 g
(10 milimoles) de cloruro de bencilo en 10 ml de dimetil-
sulfóxido y después se deja enfriar. El dimetilsulfóxido
se separa agitando cuatro veces con 25 ml de éter etíli-
co y después decantando el éter etílico. El residuo se agi-
ta con 25 ml de etanol caliente, se filtra para separarlo
de un sólido insoluble y el filtrado se diluye con 100 ml
de éter etílico para precipitar el hidrocioruro del éster.
Después de filtrar y secar, se obtiene el hidrocioruro de
fenilalaninato de bencilo prácticamente puro. Por recris-
talización en una mezcla templada de 8 ml de agua y 1 ml de
ácido clorhídrico 0,1 N se obtiene una mezcla analítica,
ppf. 190,5-192,5°C.

20 JUN 1976

1 Análisis para $C_{14}H_{16}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$:
 Calculado : C, 62,42; H, 5,82; N, 4,04
 Encontrado: C, 62,64; H, 5,74; N, 3,79.

EJEMPLOS 11-13

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 emplean-
do individualmente hexametilfosforamida, tetrametilurea y
acetónitrilo como disolventes en lugar de dimetilsulfóxi-
do. Se obtienen prácticamente los mismos resultados que
en el Ejemplo 1.

10 Los ésteres producidos de acuerdo con esta inven-
ción poseen una utilidad variada debido a su diferencia de
estructuras. En algunos casos, los ésteres son útiles co-
mo plastificantes o modificadores de los poliésteres sinté-
ticos o de las resinas de poliamida. En otros casos, los
15 productos poseen utilidad farmacéutica como, por ejemplo,
acción anti-hipertensora. En cualquier caso, el experto en
la técnica puede utilizar el procedimiento para formar to-
da una serie de productos conocidos.

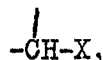
20 Otras muchas modificaciones equivalentes resulta-
rán evidentes a los expertos en esta técnica mediante la
lectura de lo que antecede sin apartarse del concepto in-
ventivo.

25

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de esterificación para la formación de ésteres por reacción de (a) un ácido aminocarboxílico orgánico con un solo átomo de nitrógeno básico con (b) un agente alquilante orgánico que contine el grupo



donde

10 X_1 está seleccionado entre el grupo formado por Cl,

Br, I o un grupo SO_3 - sustituido la mejora que consiste en efectuar la reacción directamente en una sola etapa, sin proteger el grupo amino, en un disolvente aprótico.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en efectuar la reacción en un disolvente aprótico seleccionado entre el grupo formado por dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosforamida, tetrametilurea, acetonitrilo o mezclas de los mismos.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el disolvente es dimetilsulfóxido.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el disolvente es dimetilformamida.

25 5. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el ácido aminocarboxílico contiene un átomo de carbono

1 asimétrico y la reacción se lleva a cabo con el estereoisó-
mero L.

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el ácido aminocarboxílico contiene un átomo de car-
bono asimétrico y la reacción se lleva a cabo con el race-
mato.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la formación de ésteres por reacción de (a) un amino-
ácido con un solo átomo de nitrógeno básico y de fórmula:



donde

R_1 es un radical orgánico
con (b) un agente alquilante de fórmula:



donde

20 X_1 está seleccionado entre el grupo formado
por Cl,

Br, I o un grupo SO_3^- sustituido;

R_2 es hidrógeno o un radical orgánico y

R_3 es un radical orgánico,

25 la mejora que consiste en efectuar la reacción en un di-
solvente aprótico.

1 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, que
consiste en efectuar la reacción en un disolvente aprótico
seleccionado entre el grupo formado por dimetilsulfóxido, di-
metilformamida, hexametilfosforamida, tetrametilurea, aceto-
nitrilo o mezclas de los mismos.

5 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, don-
de el disolvente es dimetilsulfóxido.

10 10. Un procedimiento según la reivindicación 8, don-
de el disolvente es dimetilformamida.

10 11. Un procedimiento según la reivindicación 8, don-
de el ácido aminocarboxílico contiene un átomo de carbono asi-
métrico y la reacción se lleva a cabo con el estereoisómero L.

15 12. Un procedimiento según la reivindicación 8, don-
de el ácido aminocarboxílico contiene un átomo de carbono asi-
métrico y la reacción se lleva a cabo con el racemato.

15 13. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO DE ESTERIFICACION.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veinticinco pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 20 junio 1.975

BERNARDO UNGRÍA

P.P.



25