



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO 447.176	(10) AI
	(22) FECHA DE PRESENTACION 9-4-1976	

PATENTE DE INVENCION



(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
22144 A/75	9-4-1975	ITALIA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOACIDOS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
SNAMPROGETTI S.p.A., sociedad anónima italiana		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
(72) INVENTOR (ES)		
Francesco Cecere, Walter Marconi, Franco Morisi Bruno Rappuoli		
(73) TITULAR (ES)		
SNAMPROGETTI S.p.A., sociedad anónima italiana.		
(74) REPRESENTANTE		
Don JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET		



9

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de aminoácidos, particularmente a partir de los correspondientes carbamil-derivados.

Es sabido que carbamil-derivados ópticamente activos de aminoácidos pueden obtenerse de los correspondientes idantoina racimos mediante hidrólisis enzimática estereo selectiva, según cuanto queda descrito en la solicitud de Patente italiana Nº 23957 A/73, depositada el 11 de Mayo de 1973 a nombre de la misma entidad solicitante. El carbamil-derivado así obtenido era sucesivamente transformado en el correspondiente aminoácido por simple ebullición en solución acuosa.

Sin embargo, la hidrólisis del carbamilo al aminoácido, llevada a cabo en estas condiciones, resulta muy lenta, requiere un riguroso control de las condiciones operativas, y a veces da lugar a subproductos con disminución de los rendimientos e incluso con parcial racimación.

El objeto de la presente invención consiste en un camino original y sencillo para la transformación de los carbamil-derivados en los correspondientes aminoácidos, el cual requiere condiciones suaves y tales que el aminoácido producido conserva la pureza óptica del carbamil-derivado de partida.

El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar el carbamil-derivado con sustancias oxidantes en presencia de una resina intercambiadora de iones que contiene grupos ácidos, siendo el resultado tanto más sorprendente por cuanto hasta ahora era sabido que estos reac-

tivos actúan sobre el grupo amínico del aminoácido proporcionando el correspondiente oxiácido, por lo que resultaba imposible la transformación del carbamil-derivado en el aminoácido, ya que éste era inmediatamente transformado en  
 5 oxiácido.

Por el contrario, según la presente invención se ha observado que, operando en presencia de resinas catiónicas en convenientes condiciones de pH y de temperatura, se obtienen rendimientos sorprendentemente elevados, quedando  
 10 el aminoácido completamente inatacado por el reactivo oxidante.

El susodicho procedimiento se lleva a cabo disolviendo el carbamil-derivado o una sal del mismo en agua a una concentración variable, preferiblemente próxima a la saturación. A la solución se adiciona una cantidad de resina  
 15 catiónica en forma ácida, con una capacidad de intercambio tal que pueda ligar de 1 a 5 moles de producto. Durante esta operación, el pH baja y el carbamil-derivado, en exceso respecto a su solubilidad, precipita. Se añaden de 1 a 1,5  
 20 equivalentes de oxidantes, realizándose toda la operación a una temperatura variable entre 0° y 40°C.

Como resinas catiónicas pueden emplearse resinas con grupos ácidos diversos, aunque resulta preferible emplear resinas de tipo sulfónico.

25 Tampoco el oxidante constituye problema alguno, aunque resulta preferente el empleo de ácido nitroso o de una sal del mismo.

Al término de la reacción, el aminoácido es eluido de



la resina con una base, mientras que la resina puede ser llevada a la forma ácida; de la fracción eluida se aísla el aminoácido mediante sencillas operaciones de concentración y cristalización.

5 Las modalidades operativas arriba mencionadas, así como ulteriores detalles, resultarán más evidentes del examen de los siguientes ejemplos ilustrativos, los cuales no deben considerarse, sin embargo, como limitativos de la propia invención.

10 EJEMPLO 1

50 ml de solución 25 mM de N-carbamil  $\alpha$ -alanina se tratan a 0°C con 5 ml de solución 50 mM de  $\text{NaNO}_2$  en agua.

De tanto en tanto se determina la concentración en aminoácido de la solución.

15 Esta, después de haber alcanzado un máximo de 5 mM en la primera hora de reacción, baja lentamente y, después de 5 horas, desciende a 3,2 mM.

El examen cromatográfico de la mezcla pone en evidencia la presencia de una notable cantidad de ácido láctico.

20 EJEMPLO 2

Con 194 g (1 mol) de D-N-carbamil fenil glicina con una pureza óptica del 99 % se forma una suspensión en 10 litros de agua desionizada en presencia de 8 litros de Amberlite I.R. 120 ( $\text{H}^+$ ); manteniendo la suspensión en agitación a

25 temperatura ambiente se añaden 83 g (1,2 moles) de sodio nitrito. Después de aproximadamente 2 horas, la resina se separa por filtración, se lava dos veces con 10 litros de agua desmineralizada y después se transfiere a una columna



(diámetro = 11 cm, altura = 1 m). La resina es entonces eluida con amoníaco 2 M: el aminoácido resulta presente enteramente en la fracción 10-15 litros de eluido.

La solución de la sal amónica de la D-fenilglicina, 5 5 litros, es concentrada bajo vacío hasta estar seca.

De esta manera se obtienen 150 g (99 % de rendimiento) de D(-) fenil glicina con un  $[\alpha]_D^{20} = 157^\circ$  (c = 0,5, HCl 1 N), es decir una pureza óptica superior al 98 % tomando como  $[\alpha]_D^{20}$  el dato de la literatura (Org. Synt. 22, 23, 10 1942).

### EJEMPLO 3

Operando de la manera descrita en el Ejemplo 2, a partir de 132 g (1 mol) de L-N-carbamil- $\alpha$ -alanina, con una pureza óptica del 98 %, se obtienen 87 g (0,98 moles) 15 de L- $\alpha$ -alanina con  $[\alpha]_D^{20} = +14,3^\circ$  (c = 2, HCl 1 N) (literatura  $[\alpha]_D^{15} = +14,7$ , J. Chem. Soc. 113, 526, 1918).

### EJEMPLO 4

Operando de la manera descrita en los Ejemplos 2 y 3, a partir de 160 g (1 mol) de L-N-carbamil valina, con una 20 pureza óptica del 97 %, se obtienen 110 g (0,94 moles) de L-valina:  $[\alpha]_D^{20} = 28,2^\circ$  (c = 3, HCl 6 N) (literatura  $[\alpha]_D^{20} = 28,8^\circ$ , Ber. 39, 2320, 1906).

### EJEMPLO 5

Operando de la manera descrita en los Ejemplos 2 y 4, 25 a partir de 192 g (1 mol) de L-N-carbamil metionina, con una pureza óptica del 99 %, se obtienen 145 g (0,97 moles) de L-metionina:  $[\alpha]_D^{25} = -8,01^\circ$  (c = 0,8, agua) (literatura  $[\alpha]_D = -8,11^\circ$ ; J. Am. Chem. Soc., 53, 3490, 1931).



EJEMPLO 6

Operando de la manera descrita en los Ejemplos 2 y 4, a partir de 190 g (1 mol) de ácido L-N-carbamil glutámico, con una pureza óptica del 98 %, se obtienen 183 g (0,96 moles) de ácido L-glutámico:  $[\alpha]_D^{20} = 31^\circ$  (c = 1, HCl 6 N) (literatura  $[\alpha]_D^{12} = +31,2^\circ$ ; Ber. 40, 3717, 1907).

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de ponerlo en práctica, se hace constar que todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio fundamental, puede quedar sometido a variaciones de detalle. También se hace constar que esta invención corresponde a la descrita en la Solicitud de Patente Nº 22144 A/75, depositada en Italia en 9 de Abril de 1975, cuya prioridad se reivindica de acuerdo con los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo esencial y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años, lo que queda resumido en las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento para la preparación de aminoácidos, caracterizado porque se hace reaccionar el carbamil-derivado correspondiente al aminoácido en el cual se esté interesado, o una sal del mismo, con un agente oxidante en presencia de una resina intercambiadora de iones que contenga grupos ácidos.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación precedente, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad de oxidante comprendida entre 1 y 1,5

9 ABR 1976



equivalentes.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 40°C.

5 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque como resina se emplea una resina de tipo sulfónico.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque como agente oxidante se emplea  
10 preferiblemente el ácido nítrico o una sal del mismo.

6<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOACIDOS, tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de siete hojas mecanografiadas por una sola cara.

BARCELONA, 9 de Abril de 1976.

SNAMPROGETTI S.p.A.  
P.P.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI  
s. d. P. d. E. Ferraz de la Peña