

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) N.º	(12) A 1
(21)	456379	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	28.2.77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
664.328	5.3.76	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

(54) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO DE RESOLUCION DE UNA MEZCLA DL DE UN COMPUESTO DE ALANINA

(71) SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
126 East Lincoln Avenue Rahway NEW JERSEY Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)

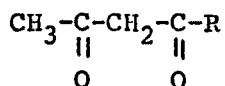
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

La DL-alanina, la 3-flúor-DL-alanina y la 2-deutero-3-flúor-DL-alanina se resuelven por reacción con una base de resolución y un compuesto β -dicarbonílico. Las sales diastereoméricas de azometina resultantes son fácilmente separadas, el grupo enmascarador es fácilmente eliminado bajo condiciones débilmente ácidas.

En resumen, esta invención se refiere a la preparación de 3-flúor-D-alanina y 2-deutero-3-flúor-D-alanina que son potentes agentes antibacterianos, valiosos en la inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas de los tipos Gram-positivos y Gram-negativos. Más especialmente, se refiere a la producción de D-alanina, 3-flúor-D-alanina y 2-deutero-3-flúor-D-alanina en forma prácticamente pura por reacción de DL-alanina, 3-flúor-DL-alanina o 2-deutero-3-flúor-DL-alanina con una base de resolución como quinina, quinidina, brucina, estrignina, d- o l- α ,N,N-trimetilbencilamina o similares y un compuesto β -dicarbonílico de fórmula



donde R es metilo, fenilo o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, especialmente etoxi.

Este proceso de resolución, aunque aplicado solamente aquí a los compuestos de alanina, es de aplicación general a todos los demás α -aminoácidos.

Esta reacción se lleva a cabo utilizando cantidades aproximadamente equimoleculares de las tres sustancias reaccionantes. Como disolvente se emplea un alcohol inferior de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente metanol. La reacción tiene lugar a reflujo del disolvente y el tiempo de reacción

1 es de 0,5 a 3 horas.

5 Después la mezcla de reacción se enfría aproximadamente a la temperatura ambiente y se deja envejecer durante un breve tiempo, alrededor de 15 minutos a 1 hora. Las dos sales diastereoméricas son después fácilmente separables. Por ejemplo, en el caso de la fluoralanina y de la quinina, el isómero L se recupera como precipitado sólido. El isómero L sólido se recupera por filtración. Para aumentar el rendimiento, el filtrado puede ser concentrado a vacío hasta formar un jarabe y después lavado con otro disolvente en el que haya una diferencia de solubilidad entre los isómeros para recuperar la segunda cosecha. Un disolvente adecuado en el caso de la fluoralanina es el acetato de etilo. Se agrega un exceso de disolvente y la mezcla se envejece hasta 36 horas, si se desea. Después de este envejecimiento, el otro isómero puede ser recuperado fácilmente por filtración.

15 El isómero D se recupera del disolvente, el alcohol de la reacción original o la mezcla de alcohol/acetato de etilo, por concentración del filtrado. Así se obtiene el isómero D sólido crudo.

20 Las nuevas parejas de sales separadas de los dos diastereómeros pueden ser tratadas idénticamente para recuperar el aminoácido ópticamente activo en forma pura. Primero se separa la base de resolución del isómero mezclando el isómero crudo con una solución acuosa de hidróxido metálico alcalino, v.g. hidróxido sódico o hidróxido potásico. Esta reacción tiene lugar prácticamente de forma instantánea pero la solución puede ser envejecida durante varios minutos a 30 minutos. Precipita la base y puede ser extraída utilizando un disolvente como cloroformo.

1 Después la solución acuosa se acidula a pH 6 o me-
nos, utilizando cualquier ácido fácilmente asequible como
ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fórmico o mezclas
de ellos. La solución transparente así obtenida se extrae
5 después empleando cloroformo para separar el compuesto β -di-
carbonílico. La solución acidulada resultante se purifica
después por desalificación utilizando una resina cambiadora
de ion en el ciclo H^+ y después se eluye con hidróxido amó-
nico diluído.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

A una solución de 17,2 g de quinina y 5,5 g de 2,4-
pentanodiona en 100 ml de metanol se añaden 5,35 g de DL-3-
fluoralanina. La mezcla se calienta a reflujo en atmósfera
15 inerte durante 60 minutos. La solución resultante se enfría
a 20-22°C, se envejece durante una hora y después la sal de
quinina cristalina del ácido L-N-(1-metil-2-acetilvinil)- α -
amino- β -fluorpropiónico se filtra, se lava con metanol frío
y se seca a vacío. Peso: 9,9 g.

20 El filtrado se concentra a vacío y se trata con
30 ml de acetato de etilo. Después de mantenerlo a unos 0°C
durante varias horas, se filtra el sólido, se lava con aceta-
to de etilo y se seca a vacío. Peso 3,0 g.

25 El sólido se combina y se disuelve en 20 ml de agua.
Para separar la quinina, se añaden lentamente y agitando
26,5 ml de solución de hidróxido sódico 1N. La mezcla se ex-
trae cuatro veces con cloroformo (alrededor de 25 ml). A la fa-
se acuosa se añaden 15 ml de ácido acético 2N y 19 ml de áci-
do clorhídrico 1N. Al cabo de 10 minutos se separa la 2,4-
30 pentanodiona escindida por extracción de la solución acuosa

1 con cloroformo.

La solución ácida se pasa por una columna de Dowex
50 WX 4 (H^+). La columna se lava con agua destilada hasta
que el eluato ya no es ácido. La L-3-fluoralanina se eluye
5 con hidróxido amónico 0,5N. El eluato total se concentra ba-
jo un buen vacío de manera que la temperatura de la solución
no pase de 25°C. Se prosigue la concentración hasta que se
obtiene la suspensión con un volumen de 10 ml o menos.

10 Se filtra la L-3-fluoralanina, se lava con una pe-
queña cantidad de agua fría y se seca a vacío.

Rendimiento = 1,4 g (52,4 %).

P.f. = 165-167°C (desc.).

$\{\alpha\}_D = +10,28^\circ$ (c = 6 en HCl 1N).

15 El filtrado de acetato de etilo y las aguas de lava-
do combinados se concentran a vacío. El residuo vítreo se di-
suuelve en 20 ml de agua y la D-3-fluoralanina se aísla por el
mismo método antes descrito.

Rendimiento = 1,2 g (45 %)

P.f. = 165-167°C (desc.)

20 $\{\alpha\}_D = 10,21^\circ$ (c = 6 % en HCl 1N).

EJEMPLO 2

A una solución de 3,24 g de quinina y 1,10 g de
2,4-pentanodiona en 30 ml de metanol se añaden 0,891 g de
D,L-alanina. La mezcla se calienta a reflujo hasta que se for-
25 ma una solución (90 minutos). Se separa el metanol a vacío y
el residuo vítreo se recristaliza en 100 ml de acetato de
etilo.

30 El rendimiento de la sal de quinina del ácido N-(1-
metil-2-acetilvinil)-L- α -aminopropiónico es de 2,3 g (93 %).

1 en una solución de un alcohol inferior de 1 a 5 átomos de
carbono, a reflujo, durante 0,5 a 3 horas y separar las pare-
jas de sales de los diastereómeros por cristalización; des-
pués tratar ambas separadamente, primero con un hidróxido
5 de metal alcalino y después con H_3O^+ y recuperar los respec-
tivos isómeros individuales.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de la base de resolución es la quinina.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
10 donde R es metilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde el compuesto de alanina es DL-3-fluoralanina.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde el compuesto de alanina es DL-2-deutero- β -fluoralanina.

15 6. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE RESOLUCION DE UNA MEZCLA DL DE UN COM-
PUESTO DE ALANINA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de siete páginas
mecanografiadas.

Madrid, 28 Febrero de 1977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30

