



20 JUL 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	464563		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		76 36 520	3 Diciembre 1976		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//C11D; A61K		---

64	TITULO DE LA INVENCION
	"Método de preparación de alfa-aminoácidos"

71	SOLICITANTE (S)
	AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (ANVAR)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	13, rue Madeleine Michélin, 92522 Neuilly-sur-Seine, Francia

72	INVENTOR (ES)
	Louis Mion, Robert Pascal, Monique Lasperas née Marnier, Auguste Commeyras, Jacques Tallades y Alain Rousset

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

329 713 - CAS 1 - ACIDES
EX-FR

**POOR
QUALITY**

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (ANVAR), de nacionalidad francesa, domiciliada en 13, rue Madeleine Michélin, 92522 Neuilly-sur-Seine, Francia, por "Método de preparación de alfa-aminoácidos", con prioridad de la solicitud francesa 76 36 520 de fecha 3 Diciembre 1976. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un método de preparación de alfa-aminoácidos por hidrólisis catalítica química de alfa-aminonitrilos o de sus sales. - - - - -

15. La presente invención se refiere más particularmente a la preparación de alfa-aminoácidos, en forma de su mezcla racémica, a partir de alfa-aminonitrilos o de sus sales, o incluso eventualmente a partir de sus precursores. Conviene recordar a este objeto que los alfa-aminoácidos revisten un interés industrial incontestable. Algunos de entre ellos pueden en efecto ser utilizados en medicina humana o veterinaria, así como en la alimentación, por ejemplo con el fin

20.

de completar las raciones alimenticias. Otros de estos derivados pueden también entrar por ejemplo en la composición de jabones o de cosméticos. - - - - -

- Estos alfa-aminoácidos han sido preparados hasta el presente, muy a menudo, por el método llamado de "Bucherer-Berg". En este método, la acción del carbonato ácido de amonio sobre el alfa-aminonitrilo intermedio conduce a la formación de una hidantoína que se hidroliza a continuación en medio básico para obtener una sal de alfa-aminoácido. Este procedimiento presenta una cierta eficacia, dado que permite transformar hasta el 90% del aldehído de partida en alfa-aminoácido; resulta no obstante tecnológicamente oneroso puesto que implica: - - - - -
- 5. - la utilización de un exceso no recuperable de carbonato ácido de amonio; - - - - -
 - 10. - dos fases de calentamiento: la primera durante dos horas a temperaturas del orden de 80 a 100°C con el fin de formar la hidantoína, y la segunda durante seis horas aproximadamente a temperaturas del orden de 120 a 125°C para realizar la hidrólisis, y - - - - -
 - 15. - la formación de 1,5 moles de Na_2SO_4 , de muy bajo interés económico, por mol de alfa-aminoácido preparado por este procedimiento. - - - - -
 - 20.

A pesar de los inconvenientes de este procedimien-

to, este método ha sido hasta el presente ampliamente preferido al de "STRECKER" que consiste en hidrolizar el alfa-aminonitrilo inmediatamente en alfa-aminoamida y a continuación en alfa-aminoácido, y ello en razón del rendimiento inferior al 80% que ha sido siempre obtenido en la transformación del aldehído de partida en alfa-aminoácido. - - - - -

La presente invención se refiere por tanto a un método de preparación de alfa-aminoácidos, caracterizado porque se efectúa una hidrólisis catalítica química de un alfa-aminonitrilo o de una de sus sales por reacción en solución acuosa de por lo menos un derivado carbonilado sobre dicho alfa-aminonitrilo o sobre una de sus sales en presencia de iones hidróxidos, siendo la concentración del medio acuoso en iones hidróxidos tal que se alcance sensiblemente la equimolaridad del hidróxido con respecto al alfa-aminonitrilo de partida, y porque después de formación de la sal de alfa-aminoácido, se extrae el alfa-aminoácido libre correspondiente al alfa-aminonitrilo de partida. - - - - -

Según otra característica del método de la invención, el contenido mínimo en agua del medio de reacción es de 7 mol de agua por mol de alfa-aminonitrilo, lo que permite entonces regenerar el derivado carbonilado. - - - - -

El método según la invención puede en particular ser realizado a partir de los alfa-aminonitrilos que responden a la fórmula general I - - - - -



- en la cual el radical R representa un átomo de hidrógeno o una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 12 átomos de carbono y eventualmente uno o varios heteroátomos, tales como el azufre, estando dicho radical R
5. eventualmente substituido una o varias veces, preferentemente al final de la cadena, por unos grupos tales como hidroxilo, amino, carboxilo, fenilo, hidroxifenilo, carboxamida, indolilo, iminacilo, y guanidilo, o bien R forma con el átomo de nitrógeno en posición alfa un grupo heterocíclico saturado
10. que contiene por lo menos un heteroátomo, tal como el nitrógeno, pudiendo dicho grupo heterocíclico a su vez ser substituido, por ejemplo por un grupo hidroxilo, o una de sus sales.

- Otras características y ventajas de la presente in ven ción aparecerán con la lectura de la descripción detallada dada a continuación. - - - - -
- 15.

- Se ha constatado que adicionando un alfa-aminonitrilo o una de sus sales, tales como por ejemplo el clorhidrato, a una solución acuosa que contiene un derivado carbonilado y unos iones hidróxidos en pequeña cantidad (por ejemplo de 0,1
20. a 0,3 mol de hidróxido por mol de alfa-aminonitrilo), se obtiene muy rápidamente de forma cuantitativa, incluso a temperatura ambiente, la alfa-aminosamida correspondiente al alfa-aminonitrilo de partida. Una vez que la alfa-aminosamida está

formada en el medio de reacción, completando entonces en la solución obtenida la concentración de hidróxido, hasta que ésta sea sensiblemente igual o muy ligeramente superior a la del nitrilo de partida, se obtiene entonces la sal, por ejemplo la sal alcalina, del alfa-aminoácido correspondiente al nitrilo de partida. Para favorecer esta segunda etapa de la hidrólisis catalítica química según la invención, el medio de reacción es ventajosamente calentado a una temperatura del orden de 60°C, por ejemplo durante un tiempo del orden de una hora. - - - - -

De acuerdo con el método de la invención, la preparación de un alfa-aminoácido se efectúa de hecho en una sola etapa, sin que sea necesario aislar la alfa-aminoamida intermedia formada. Los iones hidróxidos son por tanto adicionados al medio de reacción acuoso en una sola vez, de manera que alcancen en consecuencia sensiblemente la equimolaridad del hidróxido con respecto al alfa-aminonitrilo de partida. Se obtiene así directamente la sal, por ejemplo alcalina, del alfa-aminoácido correspondiente al nitrilo de partida. -

Es suficiente a continuación neutralizar el medio, por ejemplo con ácido sulfúrico, y el alfa-aminoácido libre puede entonces ser extraído por cristalización o por cualquier otro método conocido. El rendimiento en alfa-aminoácido libre es sensiblemente cuantitativo con respecto al nitrilo de partida. Conviene destacar aquí que el método de la invención conduce a los alfa-aminoácidos en forma de sus mez-

clas racémicas que pueden, desde luego, ser esperadas en sus isómeros ópticos por métodos clásicos perfectamente conocidos. En este caso particular, por mol de ácido alfa-aminado libre se ha formado un semimol de Na_2SO_4 . - - - - -

5. En el curso del calentamiento necesario para favorecer y acelerar la reacción de hidrólisis de la alfa-aminoamida en alfa-aminoácido, el derivado carbonilado utilizado para catalizar la reacción puede destilar y puede por tanto ser recuperado y reutilizado para una operación ulterior. Se observará también que, en el curso de esta misma reacción, se forma un mol de amoníaco. Puede por tanto también ser reciclado y reutilizado para la producción de una nueva molécula de alfa-aminonitrilo. - - - - -
- 10.

15. Para la realización del método según la invención, los iones hidróxidos OH^- son aportados al medio de reacción por ejemplo en forma de un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo o incluso en forma de hidróxido de amonio. -

20. Entre los derivados carbonilados susceptibles de ser utilizados para catalizar la hidrólisis de los alfa-aminonitrilos, se pueden citar principalmente las cetonas de bajo peso molecular en razón de su buena solubilidad en el medio y de su volatilidad. Se citarán a título de ejemplos particulares unos derivados carbonilados elegidos entre la acetona, la metilacetona, la dietilcetona, la metilisopropilcetona, la etilisopropilcetona, y las mezclas de estas ceto-
- 25.

nas. Conviene notar aquí que la falta de solubilidad puede ser compensada por la utilización de una solución hidroalcohólica, o incluso por la adición de una función hidrófila a la molécula de los derivados carbonilados. - - - - -

5. Las diversas experiencias realizadas han demostrado también que los aldehídos son activos desde el punto de vista catalítico, pero en medio básico tienen tendencia a polimerizar y son menos interesantes que las cetonas. Se observará también que, el derivado carbonilado desempeña su función de catalizador a todas las concentraciones. La experiencia ha demostrado por ejemplo que la acetona transforma cuantitativamente el alfa-aminometilmercaptopropionitrilo desde que su concentración alcanza 0,1 moles por litro. Preferentemente, de acuerdo con el método de la invención, el derivado carbonilado se introduce en el medio de reacción a razón de 10. 0,1 a 2 moles, y preferentemente de 0,1 a 1 moles, de derivado carbonilado por mol de alfa-aminonitrilo de partida. Conviene precisar aquí que en el caso de un alfa-aminonitrilo poco soluble, una concentración superior de cetona puede favorecer su solubilidad al mismo tiempo que la reacción de hidrólisis. En dicho caso, la reacción puede también ser ventajosamente conducida en una solución hidroalcohólica. - - - - -

25. Según una variante del método de la presente invención, el alfa-aminonitrilo se prepara in situ en la mezcla de reacción acuosa destinada a sufrir la hidrólisis catalítica química. Es por tanto así posible sintetizar unos alfa-

aminoácidos a partir de alfa-aminonitrilos preparados in situ en soluciones acuosas o hidroalcohólicas que contienen inicialmente: - - - - -

- a) una cianhidrina y amoníaco; o - - - - -
- 5. b) un aldehído, ácido cianhídrico y amoníaco; o -
- c) un aldehído, un cianuro por ejemplo un cianuro alcalino, amoníaco y una sal de amonio. - - - -

En este caso se ha demostrado así que era preciso, en un primer tiempo, formar el alfa-aminonitrilo, y en un se gundo tiempo transformarlo en el alfa-aminoácido correspondiente, en las condiciones precedentemente definidas. - - -

10.

Cualquiera que sea la composición de las soluciones iniciales definidas en los puntos a), b) y c), las condiciones de formación de los alfa-aminonitrilos son conocidas bajo sus aspectos mecánico y termodinámico. Como está descrito en el artículo de A. COMNEYRAS y Col. aparecido en la revista "Información Chimie" nº 158 (1976) páginas 193 a 207, el examen de los resultados presentados en esta publicación per miten concluir que, cuando se alcanza el equilibrio, el porcentaje de la transformación del alfa-aminonitrilo con respecto al aldehído o a la cianhidrina de partida, crece con la relación de la concentración en amoníaco bajo forma bási ca sobre la concentración de aldehído o en cianhidrina de

15.

20.

partida, y ello para un pH superior a 11. - - - - -

5. Por ejemplo, en el caso del acetaldehído y a 35°C en el caso de una relación inicial equimolecular de aldehído y HCN ó CN^- , el porcentaje de transformación en alfa-amino-propionitrilo varía en función de la concentración inicial en aldehído expresada en moles por litro y de la concentración inicial de NH_3 también expresada en moles por litro, como se ha indicado en la tabla I siguiente. - - - - -

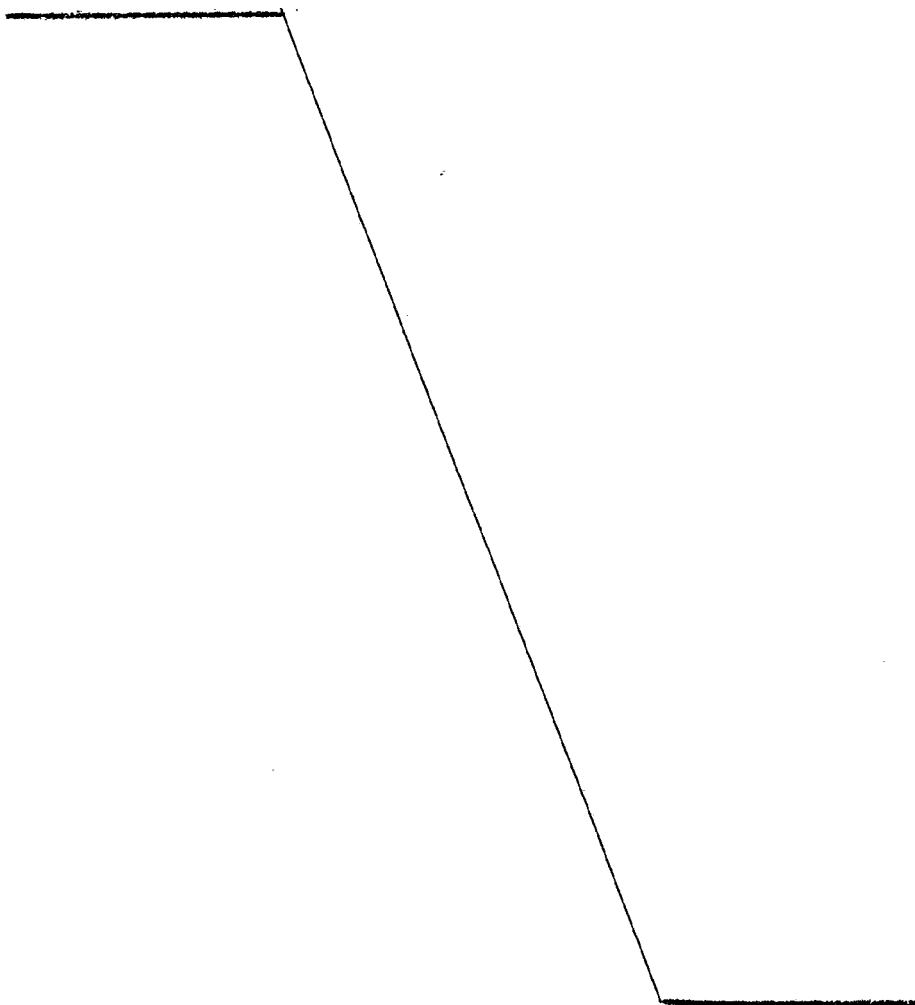


TABLA I

Para una concentración inicial de $\begin{array}{ c } \hline \text{CH}_3\text{CHO} \\ \hline \end{array}$ y $\begin{array}{ c } \hline \text{HCN} \\ \hline \end{array}$ igual a 0,5 moles/l.	concentración inicial de NH_3 en moles/litro.	1	5	10	20	40
	porcentaje de transfor- mación en alfa-amino- propionitrilo	73%	94%	97%	98,5%	99,2%
Para una concentración inicial de $\begin{array}{ c } \hline \text{CH}_3\text{CHO} \\ \hline \end{array}$ y $\begin{array}{ c } \hline \text{HCN} \\ \hline \end{array}$ igual a 1 moles/l.	concentración inicial de NH_3 en moles/litro.	1	5	10	20	40
	porcentaje de transfor- mación en alfa-amino- propionitrilo	56%	88%	94%	97%	98,4%
Para una concentración inicial de $\begin{array}{ c } \hline \text{CH}_3\text{CHO} \\ \hline \end{array}$ y $\begin{array}{ c } \hline \text{HCN} \\ \hline \end{array}$ igual a 2 moles/l.	concentración inicial de NH_3 en moles/litro.	1	5	10	20	40
	porcentaje de transfor- mación en alfa-amino- propionitrilo	37%	78%	88%	94%	97%

En tales condiciones, aparece claramente que lo óptimo a definir para la formación de un alfa-aminonitrilo no puede ser más que un óptimo económico, puesto que se puede en efecto alcanzar, teóricamente, una transformación cuantitativa del aldehído en alfa-aminonitrilo. - - - - -

5.

En el curso de las diversas experiencias realizadas, se ha observado en particular que, en lo que concierne a esta etapa de formación del alfa-aminonitrilo, la utilización de un exceso comprendido entre 1 y 10% de HCN ó CN^- con respecto al cianuro contenido en el sistema equimolar aldehído-cianuro estabilizada la solución de alfa-aminonitrilo obtenida.

10.

Se ha demostrado a continuación que adicionando la solución de alfa-aminonitrilo preparada y optimizada como se ha indicado precedentemente, un derivado carbonilado y principalmente una cetona tomada entre las citadas anteriormente y asociada a un hidróxido alcalino a una concentración equivalente o ligeramente superior (entre 5 y 10%) a la concentración en alfa-aminonitrilo, y preferentemente calentando el medio de reacción acuoso así obtenido, se transformaba casi cuantitativamente el alfa-aminonitrilo en sal alcalina del alfa-aminoácido correspondiente. Como se ha descrito anteriormente, después de neutralización, por ejemplo por medio de ácido sulfúrico se obtiene el alfa-aminoácido libre que es recuperado por métodos conocidos. La cantidad molar de sulfato de sodio formado en el medio se encuentra entonces muy ligeramente superior a la mitad de la cantidad molar de

15.

20.

25.

5. alfa-aminoácido. En el curso de esta etapa se forma también una cantidad de amoníaco que puede ser recuperada y reutilizada. La cetona que cataliza esta reacción de hidrólisis destila también en el curso de esta etapa y puede por tanto ser recuperada y después reciclada. - - - - -

10. En el marco de la presente invención, conviene notar que cuando tiene lugar la primera fase de transformación catalítica del alfa-aminonitrilo en la alfa-aminoamida correspondiente, se ha constatado que había formación de un intermedio de reacción, designado a continuación intermedio "Y", y que presenta la estructura de una amida iminada. La existencia de este intermedio "Y" permite afirmar de forma cierta que el compuesto carbonilado introducido en el medio de reacción desempeña efectivamente una función catalítica.-

15. Es así que en el caso de una hidrólisis catalítica química del alfa-aminoisobutironitrilo en solución básica, se han realizado las observaciones siguientes: - - - - -

20. a) En solución acuosa básica y a concentraciones de reactivo (alfa-amino-isobutironitrilo acetona) del orden de 1 mol por litro, es posible observar en R.M.N., a 29°C en el curso normal de la primera fase de la reacción de hidrólisis, la intervención intermedia de un compuesto "Y" que presenta tres señales en: - - - - -

delta = 0,17; delta = 0,63 y delta = 0,76, de intensidades

relativas 2-1-1 netamente diferenciadas con respecto a las de la acetona ($\delta = 0,98$), de la amida ($\delta = 0,07$) y del nitrilo ($\delta = 0,25$). - - - - -

5. b) En un solvente hidroalcohólico al 90% de etanol y en presencia de potasa, el sistema de reacción alfa-aminoisobutironitrilo acetona, conduce a la alfa-aminoisobutiramida por intermedio de un compuesto caracterizado en U.V. por una amplia banda cuyo máximo tiene una longitud de onda inferior a 200 nm. Esta banda está diferenciada de la de la amida y de la acetona. - - - - -
- 10.

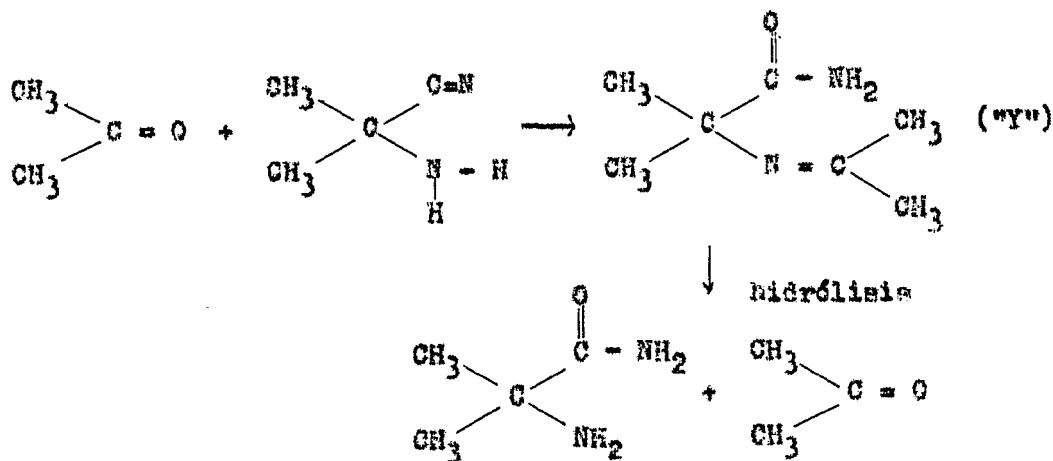
Se ha constatado también que la evolución de este intermedio "Y" se acompaña de la formación de cantidad equimolecular de alfa-aminoisobutiramida y de acetona. - - - - -

15. c) Finalmente, tomando de nuevo la experiencia precedente del párrafo b) pero en etanol anhidro, y en presencia de etilato de sodio, se puede no solamente estabilizar el producto precedentemente observado en U.V., sino también aislarlo del medio de reacción en forma cristalizada. Este compuesto, puesto entonces en solución acuosa, presenta un
20. espectro de R.M.N. absolutamente idéntico al descrito en a) para el intermedio "Y", y libera cuantitativamente (la reacción está terminada después de 5 segundos a temperatura ambiente), incluso en medio neutro, una cantidad equimolecular de acetona y de alfa-aminoisobutiramida. A reflujo de piridina, o también conservado varios días en el medio de reacción,
- 25.

este compuesto, conduce en cambio cuantitativamente a la 2,2,4,4-tetrametil-4-imidazolidinona, compuesto que no se hidroliza más que muy lentamente a reflujo de una solución acuosa básica. - - - - -

5. Estas tres observaciones anteriores permiten demostrar que en solución acuosa, y también en medio anhidro, la acetona reacciona sobre el alfa-aminoisobutironitrilo para dar un compuesto idéntico que se ha designado precedentemente con el nombre de intermedio "Y". Observaciones análogas se han realizado también cuando se hace reaccionar la acetona sobre el alfa-aminopropionitrilo. - - - - -
- 10.

El esquema de reacción de la hidrólisis catalítica del nitrilo en amida puede por tanto resumirse de la forma siguiente: - - - - -



15. En conclusión, se recordará simplemente que ha sido puesto claramente en evidencia, por una parte la presencia

de un intermedio de reacción, a saber la amida iminada "Y", y por otra parte la intervención catalítica de la acetona cuando tiene lugar la hidrólisis del alfa-aminoisobutironitrilo en un proceso netamente preponderante con respecto al proceso clásico que resulta del ataque del ión OH⁻ sobre el triple enlace C=N. - - - - -

En este proceso autocatalítico, la acetona salida de la descomposición del alfa-aminonitrilo reacciona sobre el alfa-aminonitrilo para conducir, por medio de alfa-isopropil idenaminoisobutiramida, finalmente a la alfa-aminoamida correspondiente. - - - - -

En consecuencia, introduciendo una cantidad suficiente de hidróxido en el medio de reacción acuoso, además del compuesto carbonilado, y neutralizando la solución se pueden obtener, en forma de sus mezclas racémicas, los alfa-aminoácidos siguientes: la glicina, la alanina, la valina, la leucina, la isoleucina, la fenilalanina, la serina, la treonina, la lisina, la delta-hidroxilisina, la arginina, el ácido aspártico, la asparagina, el ácido glutámico, la glutamina, la cisteina, la cistina, la metionina, la tirosina, la tiroxina, la prolina, la hidroxiprolina, el triptofano y la histidina.-

La presente invención se ilustrará a continuación por medio de algunos ejemplos de realización del método de la invención, debiendo considerarse desde luego estos ejemplos como no limitativos. - - - - -

Preparación de alfa-aminoácidos a partir de alfa-aminonitrilos

Ejemplo 1 : Preparación de la alanina a partir del clorhidrato de alfa-aminopropionitrilo.

5. A una solución de 0,53 g de clorhidrato de alfa-aminopropionitrilo ($5 \cdot 10^{-3}$ moles) en 5 ml de agua, se añaden 0,3 g de acetona ($5 \cdot 10^{-3}$ moles) y 1 ml de solución de sosa 10 N. Después de calentamiento de la solución a 65°C durante 1 hora, se obtiene la sal de sodio que, después de neutralización hasta pH 7 con ayuda de H_2SO_4 , conduce a 0,43 g de alanina. Rendimiento 96,6%. - - - - -

Ejemplo 2 : Preparación de la metionina a partir del clorhidrato de alfa-aminometilmercaptobutironitrilo

15. A una solución de 1,6 g de clorhidrato de alfa-aminometilmercaptobutironitrilo (aprox., 10^{-2} moles) en 10 ml de agua, se adicionan 0,6 g de acetona (10^{-2} moles) seguido de 2 ml de NaOH 10 N. Después de calentamiento de la solución a 75°C, durante 1 hora, y una neutralización como en el ejemplo 1, la dosificación de la metionina directamente en la solución por el método N.N.R. indica un rendimiento de 94%. - - - - -

Preparación de alfa-aminoácidos a partir de cianhidrinas

Ejemplo 3 : Preparación de la alanina a partir de lactonitrilo.

3,355 g de lactoacitrilo ($5 \cdot 10^{-3}$ moles) se adicionan a 5 ml de una solución 0,1 molar de ClNH_4 en NH_4OH 10 N. Después de calentamiento a 40°C , durante media hora en un frasco tapado, se adicionan 0,3 g de acetona ($5 \cdot 10^{-3}$ moles) y 0,65 ml de NaOH 10 N. La temperatura es entonces elevada a 75°C durante una hora. La sal de sodio así obtenida es entonces neutralizada hasta pH 7, con la ayuda de ácido sulfúrico.

La dosificación de la alanina por autoanalizador indica un rendimiento de 92%. El rendimiento teórico ligado a las condiciones experimentales y al equilibrio es de 94%.

Ejemplo 4 : Preparación de metionina a partir del alfa-hidro-ximetilmercaptobutironitrilo.

0,65 g de alfa-hidroxi metilmercaptobutironitrilo ($5 \cdot 10^{-3}$ moles) se adicionan a 5 ml de una solución 0,2 molar de ClNH_4 y 0,1 M de KCN en NH_4OH 10 N. La mezcla es calentada a 40°C , bajo agitación magnética durante 1 hora y media en un frasco cerrado. Se adicionan a continuación 0,3 g de acetona ($5 \cdot 10^{-3}$ moles) y 0,65 ml de NaOH 10 N, y se lleva la temperatura de la mezcla, siempre bajo agitación, pero esta vez estando el frasco abierto, a 80° durante una hora y media.

Después de neutralización hasta pH 7 con ayuda de H_2SO_4 la dosificación de la metionina por el método N.M.R. indica un rendimiento de 95%.

Ejemplo 5 : Preparación de fenilalanina a partir del alfa-hidroxifenilpropionitrilo

5. Según el mismo modo operativo que en el ejemplo anterior, a partir de 0,14 g (aprox. 10^{-3} moles) de alfa-hidroxifenilpropionitrilo en 2 ml de solución 0,1 M en KCN y 0,2 M en NH_4OH 10 N efectuada después de neutralización, y después de adición de 0,06 g de acetona y 0,11 ml de NaOH 10 N, la dosificación por analizador de alfa-aminoácidos da un rendimiento de 95% de fenilalanina. - - - - -

10.

Preparación de ácidos alfa-aminados a partir de aldehídos, de cianuro alcalino y de amoníaco

Ejemplo 6 :

15. 0,422 g de acetaldehído (aprox. 10^{-2} moles) se adicionan a 10 ml de una solución 1,2 molar de ClNH_4 y 1,1 molar de KCN en NH_4OH 10 N. La mezcla se mantiene en un frasco tapado a 40° durante 1/2 horas. Se adicionan entonces 0,6 g de acetona (10^{-2} moles) así como 1,2 ml de NaOH 10 N. La mezcla es entonces calentada a 75°C al aire libre durante 1/2 hora, y después se neutraliza la sal de sodio obtenida hasta 20. pH 7, con la ayuda de ácido sulfúrico. - - - - -

La dosificación de la alanina por analizador de aminoácidos indica un rendimiento de 90%. - - - - -

Ejemplo 7 :

5. A 5 ml de una solución 0,65 molar de $ClNH_4$ y 0,55 molar de KOH en NH_4OH 10 N, se adicionan 0,254 g (aprox. $2,5 \cdot 10^{-3}$ moles) de metilmercaptopropionaldehído. La mezcla es calentada a 40°C, bajo agitación magnética, en un erlenmeyer tapado, durante 1 hora y media. Se adicionan entonces 0,12 g de acetona y 0,32 ml de NaOH 10 N y se lleva la temperatura de la mezcla, estando el frasco abierto, a 30°C durante 1 hora. - - - - -

10. Después de neutralización, la dosificación de metionina por el método N.N.R. indica un rendimiento de 95%. -

Preparación de alfa-aminoácidos a partir de cianhidrinas en medio hidroalcohólico

15. Ejemplo 8:

20. Se disuelven 0,065 g (10^{-3} moles) de cianuro de potasio y 0,080 g ($1,5 \cdot 10^{-3}$ moles) de cloruro de amonio, después 1,31 g (10^{-2} moles) de cianhidrina del aldehído metilmercaptopropiónico en 5 ml de amoníaco al 20% en 1 ml de etanol. La mezcla se mantiene media hora a 45°C en un matraz pulido tapado, después 20 minutos más en las mismas condiciones pero después de haber adicionado 0,15 ml de acetona ($2 \cdot 10^{-3}$ moles) y 1,1 ml de sosa 10 N. Después de haber abierto el recipiente, se lleva la temperatura a 30°C, duran

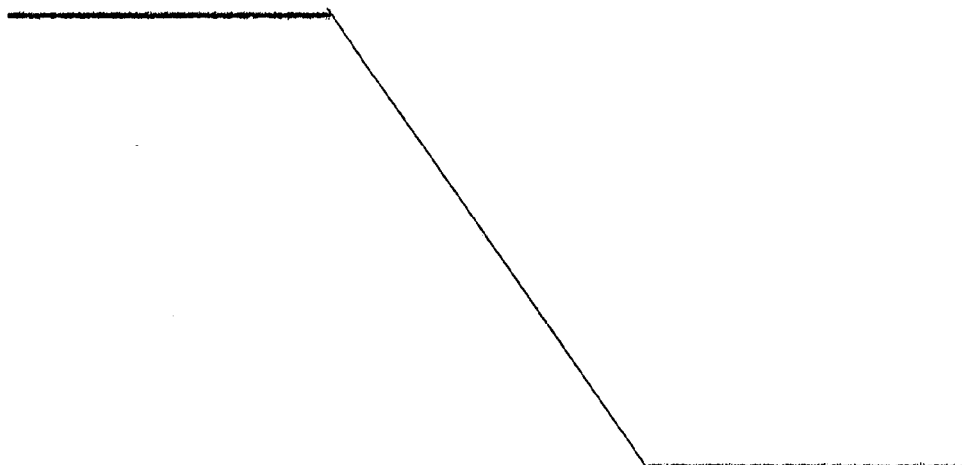
te una hora. Después de neutralización de la sal de sodio obtenida, la dosificación de la metionina en el medio de reacción por el método N.N.R. indica un rendimiento del 38% con respecto a la cianhidrina introducida. - - - - -

5. La experiencia precedente conduce a un rendimiento de 92% con respecto a la cianhidrina introducida, si se repite en las mismas condiciones, pero disminuyendo la mitad la cantidad de etanol y adicionando 0,75 ml (10^{-2} moles) de acetona en lugar de 0,15 ml. - - - - -

10. La concentración final de metionina es del orden de 2 moles/litro, después de evaporación de la acetona y del amoníaco en exceso. - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

15.



REIVINDICACIONES

1.- Método de preparación de alfa-aminoácidos, caracterizado porque se efectúa una hidrólisis catalítica química de un alfa-aminonitrilo o de una de sus sales por reacción en solución acuosa de por lo menos un derivado carbonilado sobre dicho alfa-aminonitrilo o sobre una de sus sales en presencia de iones hidróxidos, siendo la concentración del medio acuoso en iones hidróxidos tal que se alcance sensiblemente la equimolaridad del hidróxido con respecto al alfa-aminonitrilo de partida, y porque, después de formación de la sal de alfa-aminoácido, se extrae el alfa-aminoácido libre correspondiente al alfa-aminonitrilo de partida. - - - - -

5.

10.

2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado carbonilado se introduce en el medio de reacción acuoso a razón de 0,1 moles p 2 moles, preferentemente de 0,1 moles a 1 mol, de derivado carbonilado por mol de alfa-aminonitrilo. - - - - -

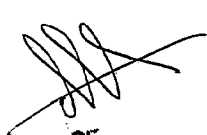
15.

3.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la concentración mínima en agua del medio de reacción acuoso es de un mol de agua por mol de alfa-aminonitrilo. - - - - -

20.

4.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el medio de reacción acuoso es calentado a una temperatura del orden de 60°C de manera que facilite la formación de la sal de alfa-aminoácido. - - - - -

25.



5.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se realiza la hidrólisis catalítica química de un alfa-aminonitrilo que responde a la fórmula general I - - - - -



- 5. en la cual el radical R representa un átomo de hidrógeno o una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 12 átomos de carbono y eventualmente uno o varios heteroátomos, tales como el azufre, estando dicho radical R eventualmente substituido una o varias veces, preferentemente al final de cadena, por unos grupos tales como hidróxi, amino, carboxilo, fenilo, hidroxifenilo, carboxamida, indolilo, iminacilo y guanidilo, o bien R forma con el átomo de nitrógeno en posición alfa un grupo heterocíclico saturado que contiene por lo menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, pudiendo dicho grupo heterocíclico a su vez ser substituido,
- 10.
- 15. por ejemplo por un grupo hidróxi, o una de sus sales. - - -

6.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la sal del alfa-aminonitrilo es el clorhidrato. - - - - -

- 20. 7.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el alfa-aminonitrilo se prepara in situ por la acción de una cianhidrina sobre el amoníaco. -



5. 8.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el alfa-aminonitrilo se prepara in situ por la acción de un aldehído y de ácido cianhídrico o de cianuro, tal como un cianuro alcalino, sobre amoniaco y una sal de amonio. - - - - -

9.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la solución acuosa contiene además un alcohol tal como el etanol. - - - - -

10. 10.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el derivado carbonilado se elige entre la acetona, la metiletilcetona, la dietilcetona, la metilisopropilcetona, la etiliseopropilcetona y las mezclas de estas cetonas. - - - - -

15. 11.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el derivado carbonilado es un aldehído. - - - - -

20. 12.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el derivado carbonilado lleva, además de una función cetónica o aldehídica, un grupo funcional hidrófilo. - - - - -

13.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque el derivado carbonilado está constituido por una mezcla de por lo menos dos de los derivados tales como los definidos en cualquiera de las reivindi-



caciones 9 a 11. - - - - -

5. 14.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque los iones hidróxidos son aportados al medio de reacción en forma de un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o de hidróxido de amonio. - -

10. 15.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, caracterizado porque se deja instalar el equilibrio de formación del alfa-aminonitrilo antes de introducir el sistema catalítico constituido por el derivado carbonilado en presencia de los iones hidróxidos. - - - - -

15. 16.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, caracterizado porque se estabiliza la solución de alfa-aminonitrilo por un exceso de 5 a 10% de cianuro con respecto al cianuro contenido en la solución equimolecular aldehído-cianuro o con respecto a la solución de cianhidrina. - - - - -

17.- "MÉTODO DE PREPARACION DE ALFA-AMINOACIDOS".-

20. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 23 NOV. 1977

P. A. M. CURELL SUÑOL

MCM.