(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 183 718**

(21) Número de solicitud: 200101385

(51) Int. Cl.[7]: C07C 229/36
C07C 227/26

(12) PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO B2

(22) Fecha de presentación: **14.06.2001**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2003**

Fecha de concesión: **11.02.2004**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **16.03.2004**

(45) Fecha de publicación del folleto de patente: **16.03.2004**

(73) Titular/es: **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**
Rectorado, Avenida de Séneca, 2
28040 Madrid, ES
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

(72) Inventor/es: **Sierra Rodriguez, Miguel Angel; Gómez Gallego, Mar; Alcázar Montero, Roberto; Ramírez López, Pedro; Moreno Lozano, Javier y Lucena Marotta, Juan José**

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de hidroxiarilglicinas, alcoxiarilglicinas y sus glicinatos.**

(57) Resumen:
Nuevo procedimiento para la preparación de hidroxiarilglicinas, alcoxiarilglicinas y sus glicinatos.
La presente invención consiste en un nuevo procedimiento para sintetizar hidroxiarilglicinas, alcoxiarilglicinas y sus glicinatos químicamente puros y con buenos rendimientos. Estos compuestos son muy interesantes como precursores para la obtención de productos farmacéuticos y agroquímicos.

ES 2 183 718 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista en el art. 40.2.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 – 28036 Madrid

DESCRIPCION

Nuevo procedimiento para la preparación de hidroxiarilglicinas, alcoxiarilglicinas y sus glicinatos.

Campo de la técnica

La presente invención se encuadra dentro del campo de la síntesis de α-aminoácidos, y sus aminoésteres, todos ellos de interés para la industria farmacéutica y agroquímica.

Estado de la técnica

La preparación de α- y β-arilaminoácidos tanto en su forma racémica como enantioméricamente puros, es y ha sido objeto de gran interés para las industrias farmaceúticas y agroquímicas. Dentro de estos campos las hidroxiarilglicinas son especialmente interesantes. Así, por ejemplo, la 2-hidroxifenilglicina se emplea en la manufactura de productos agroquímicos y la 4-hidroxifenilglicina se utiliza como precursor en la fabricación de cefalosporinas (amoxicilina, cefadroxil) [GO 2,522,998] [GO 2,540,523] [EP-A-0 474 112], [EP 47,014], [EP 53 276] y como materia prima para obtener cianuro de 4-hidroxibencilo.

Se conocen varios procedimientos para la obtención hidroxifenilglicinas, aunque se les puede agrupar en tres tipos: a) los que se basan en la síntesis de Strecker, b) los que se basan en la preparación de 5-arilhidantoínas, que posteriormente se hidrolizan al aminoácido correspondiente y c) los que parten de ácido 4-hidroximandélico. Es necesario comentar que aunque en general todos estos procedimientos pueden emplearse para obtener 4-hidroxifenilglicinas, presentan algunas limitaciones cuando se les quiere aplicar a la síntesis de 2-hidroxifenilglicinas. A continuación haremos una breve descripción de todos ellos.

a) *A partir de la Síntesis de Strecker*

La obtención de 4-hidroxifenilglicina mediante una síntesis tipo Strecker a partir de 4-hidroxibenzaldehído es bien conocida [Hung. Teljes, 7587] [*Org. Prep. Proced. Int.*, 1976, 8 (4), 149]. Sin embargo, la 2-hidroxifenilglicina no puede obtenerse por este método a partir de salicilaldehído, ya que en las condiciones de reacción se aislan exclusivamente 2,3-*bis*(salicilidenamino)benzofuranos [*J. Chem. Soc. C*, 1969, 5, 735].

b) *A partir de Hidantoínas*

Se han descrito diversos procedimientos para obtener 5-arilhidantoínas. Entre ellos los más empleados son: la reacción entre el correspondiente benzaldehído sustituido, cianuro potásico y carbonato amónico [*J. Org. Chem.* 1944, 21, 29], [Czech. CS 266,791] [EP-A-0 474 112]; la reacción con urea de ácidos α-aril-α-hidroxiacéticos [GB-A-2 012 756]; la reacción entre ácido glioxílico, urea y fenol [GB-A-1 572 316] [EP-A-0 474 112]; a partir de alantoinas [GB-A-2 053 206], [U.S. Pat. No. 5,436,356] o a partir de acetofenonas sustituidas [PCT Int. Appl. WO 91 09,020]. Una vez obtenidas, la hidrólisis en medio básico de las 5-arilhidantoínas conduce a los correspondientes aminoácidos. Aunque todos estos métodos se pueden aplicar directamente a la síntesis de 4-hidroxifenilglicina, la obtención de 2-hidroxifenilglicina por esta vía requiere la síntesis previa de 2-metoxifenilglicina y la desprotección posterior del grupo hidroxilo en medio ácido.

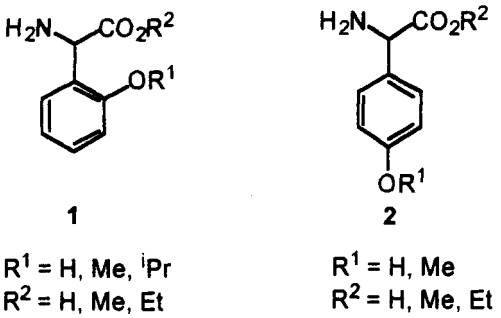
c) *A partir de Ácidos Mandélicos*

Otro procedimiento alternativo consiste en la reacción de un ácido mandélico sustituido (o un mandelato) con una sal de amonio en medio básico. Aunque este método se ha empleado para obtener 4-hidroxifenilglicina con buen rendimiento a partir del ácido 4-hidroximandélico [U.S. Pat. No 4,350,826], es mucho más frecuente llevar a cabo la reacción a partir de fenol y ácido glioxílico (o glioxalato sódico) en medio básico. De este modo se obtienen mezclas de 2 y 4-hidroxifenilglicinas en distintas proporciones, en función de las condiciones de reacción empleadas, aunque siempre la 2-hidroxifenilglicina se obtiene como isómero minoritario [U.S. Pat. No 4,368,334], [U.S. Pat. No 4,504,678], [U.S. Pat. No 4, 978,784], [U.S. Pat. No 5,354,897], [U.S. Pat. No 4,205,185].

Ante las limitaciones de los métodos comentados anteriormente, se han descrito también algunos procedimientos que permiten obtener exclusivamente 2-hidroxifenilglicinas, como por ejemplo la nitrosación, hidrogenación e hidrólisis de lactonas derivadas de ácidos arilacéticos [GO 2,162,717] [Fr. 2,165,562].

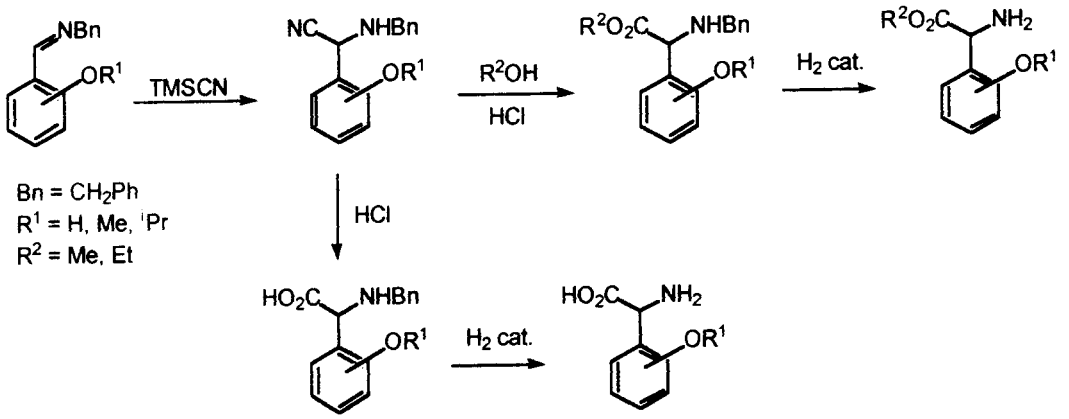
Breve descripción de la invención

La presente invención consiste en un nuevo procedimiento que permite realizar indistintamente la síntesis de 2 y 4-hidroxi o alcoxifenilglicinas distintamente sustituidas en el anillo aromático, y de sus glicinatos (1, 2), con alto grado de pureza y con buenos rendimientos.



El procedimiento que se recoge en el Esquema, emplea como precursores las monoiminas de benzaldehídos sustituidos con bencilamina. La reacción de estos compuestos con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) u otro reactivo equivalente, no generador de HCN en el medio, conduce a los correspondientes α-aminonitrilos que pueden transformarse en ésteres por una reacción de alcoholisis o en ácidos por hidrólisis con HCl concentrado. La hidrogenolisis del grupo bencilo por hidrogenación catalítica permite obtener los aminoácidos o aminoésteres deseados.

Esquema



Según este método, las iminas de partida, se obtienen cuantitativaniente por reacción entre cantidades equimoleculares del correspondiente hidroxi-o alcoxibenzaldehído y bencilamina, a reflujo de etanol. La síntesis de α-aminonitrilos se lleva a cabo con rendimientos cuantitativos mediante el empleo de reactivos que eviten la generación de ácido cianhídrico (HCN) en el medio de reacción, lo que evita los problemas derivados de la elevada toxicidad de este último y los riesgos que conllevan tanto la manipulación del HCN líquido como la generación *in situ* de este reactivo a partir de una de sus sales. El método descrito, objeto de la presente invención, permite obtener indistintamente, 2- y 4-hidroxi o 2- y 4-alcoxiarilglicinas y sus ésteres metílicos o etílicos, y compite por su versatilidad, sencillez y rendimiento con los previamente recogidos en la bibliografía.

Exposición detallada de la invención

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no son limitativos de su alcance.

Ejemplo 1

2-hidroxifenilglicinato de etilo

(a) Se disuelven salicilaldehído y bencilamina (en relación molar 1:1) en etanol, y la mezcla se refluye durante 2 horas. La reacción se agita a temperatura ambiente durante otras 2 horas y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la imina con rendimiento cuantitativo.

(b) Sobre una disolución de la imina obtenida anteriormente, en tetrahidrofurano anhidro (THF), a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota cianuro de trimetilsililo (TMSCN). La relación molar imina:TMSCN es 1:3. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 horas, al cabo de ese tiempo se adiciona disolución saturada de cloruro amónico (NH_4Cl), se extrae con eter, la fase etérea se lava con agua y finalmente se seca sobre sulfato magnésico ($MgSO_4$). Una vez eliminado el disolvente a vacío, el α-aminonitrilo se obtiene con rendimiento cuantitativo en forma de aceite.

(c) Sobre una disolución del α-aminonitrilo en etanol previamente enfriada a 0°C, se borbotea una corriente de HCl hasta que esté saturada (aproximadamente 1h). Al cabo de este tiempo se enfría el matraz de reacción a -20°C durante 48 horas. Se deja que alcance 0°C, se añaden 40 ml de HCl concentrado y se elimina el etanol a presión reducida. A continuación se añade agua y la disolución se enfría en un baño de hielo y se lleva a pH 7 por adición de bicarbonato sódico. El crudo se extrae con CH_2Cl_2, los extractos orgánicos se lavan con agua y se secan sobre $MgSO_4$. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene el aminoéster con 85 % de rendimiento en forma de un aceite amarillo.

(d) A una disolución del *N*-bencilaminoéster en etanol se le añade Pd(c) (un 15 % en peso de Pd(C) con respecto a la masa del sustrato) y a continuación se la somete a presión de hidrógeno (50 psi) durante 16 horas. El crudo se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el 2-hidroxifeniiglicinato de etilo con 93 % de rendimiento, en forma de un aceite amarillo. Los fenilglicinatos son estables durante cortos periodos de tiempo a temperatura ambiente, por lo que es conveniente almacenarlos en forma de clorhidratos. Para ello, se disuelve el fenilglicinato en eter y a continuación se borbotea una corriente de HCl (g) por la disolución hasta la precipitación.

Ejemplo 2

2-hidroxifenilglicina

(a) El α-aminonitrilo obtenido en el Ejemplo 1 se calienta en HCl concentrado a 60-70°C durante 3 horas. Al cabo de este tiempo el crudo se deja enfriar y se lleva a sequedad a presión reducida. Una vez seco, el residuo se suspende en acetona, se filtra y se seca, obteniéndose el clorhidrato de *N*-bencil-2-hidroxifenilglicina como un sólido pulverulento y con 97 % de rendimiento.

(b) A una disolución del clorhidrato de *N*-bencil-2-hidroxifenilglicina en metanol se le añade Pd(c) (un 15 % en peso de la masa del sustrato) y a continuación se la somete a presión de hidrógeno (50 psi) durante 16 horas. El crudo se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose el clorhidrato de 2-hidroxifenilglicina con 96 % de rendimiento.

Ejemplo 3

2-metoxifenilglicinato de metilo

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 2-metoxibenzaldehído y bencilamina. La obtención del nitrilo a partir de la imina se lleva a cabo empleando una relación molar imina:TMSCN de 1:1.5. La alcoholisis del nitrilo se realiza en metanol. Después de la hidrogenación, el 2-metoxifenilglicinato de metilo se obtiene con 77 % de rendimiento.

Ejemplo 4

2-isopropoxifenilglicinato de etilo

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 2-isopropoxibenzaldehído y bencilamina. Después de la hidrogenación, el 2-isopropoxifenilglicinato de etilo se obtiene con 86 % de rendimiento.

Ejemplo 5

4-hidroxifenilglicina

Como en el Ejemplo 2, empleando como producto de partida 4-hidroxibenzaldehído y bencilamina. Después de la hidrogenación, el clorhidrato de 4-hidroxifenilglicina se obtiene con un 75 % de rendimiento.

Ejemplo 6

4-metoxifenilglicinato de metilo

Como en el Ejemplo 1, empleando como producto de partida 4-metoxibenzaldehído y bencilamina. Después de la hidrogenación, el 4-metoxifenilglicinato de metilo se obtiene con 94 % de rendimiento.

REIVINDICACIONES

1. Método general para la preparación de hidroxi o alcoxifenilglicinatos de metilo que responden a las fórmulas generales (1 y 2) mediante un proceso consistente en: (a) Formación de una imina por reacción entre un aldehído aromático y bencilamina. (b) Reacción de la imina con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) u otro reactivo equivalente no generador de HCN en el medio de reacción, en un medio acuoso o en un disolvente orgánico y en ausencia o presencia de catalizador. (c) Alcoholisis del amino nitrilo obtenido en la etapa anterior, al aminoéster correspondiente. (d) Hidrogenolisis del grupo *N*-bencilo del aminoéster por hidrogenación catalítica.

2. Método para la preparación de hidroxi o alcoxifenilglicinas que responden a las fórmulas generales (1 y 2) mediante un proceso consistente en: (a) Formación de una imina por reacción entre un aldehído aromático y bencil amina. (b) Reacción de la imina con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) u otro reactivo equivalente no generador de HCN en el medio de reacción, en un medio acuoso o en un disolvente orgánico y en ausencia o presencia de catalizador. (c) Hidrólisis del amino nitrilo obtenido en la etapa anterior, al aminoácido correspondiente. (d) Hidrogenolisis del grupo *N*-bencilo por hidrogenación catalítica.

3. Método según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de un catalizador de paladio soportado en la etapa de hidrogenolisis. Por ejemplo: paladio sobre carbono, $Pd(OH)_2$ sobre carbono, $PdCl_2$ etc.

4. Método según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de un catalizador de platino, como por ejemplo PtO_2, como catalizador en la etapa de hidrogenolisis.

5. Método según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de Ni(Raney) como catalizador en la etapa de hidrogenolisis.

6. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de cianuro de tributil estaño (Bu_3SnCN) como agente de transferencia de cianuro.

7. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de $Et_4NAg(CN)_2$ como agente de transferencia de cianuro.

8. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de un agente de transferencia de cianuro y de un catalizador ácido de Lewis durante la reacción de formación del nitrilo.

9. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por el empleo de un agente de transferencia de cianuro y de un catalizador quiral la reacción de formación del nitrilo.

10. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la obtención del amino nitrilo se lleva a cabo en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes.

11. Método, según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la obtención del amino nitrilo se lleva a cabo en un medio acuoso.

12. Método, según la reivindicación 1, en el que la transformación del nitrilo en el ácido carboxílico se lleva a cabo mediante una hidrólisis enzimática.

13. Método según las reivindicaciones 1 y 2 que permite obtener 2-hidroxifenilglicina y 2-hidroxifenilglicinatos a partir de 2-hidroxibenzaldehído como producto de partida.

14. Método según las reivindicaciones 1 y 2 que permite obtener 4-hidroxifenilglicina y 4-hidroxifenilglicinatos a partir de 4-hidroxibenzaldehído como producto de partida.

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 183 718

(21) N.° solicitud: 200101385

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **14.06.2001**

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl.^{7}:** C07C 229/36, 227/26

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 807621 A (LILLY INDUSTRIES) 19.11.1997, reivindicaciones; página 4, fórmula II; página 5, fórmula IV.	1,2
A	EP 839799 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 06.05.1998, reivindicaciones 12,13; páginas 8,9.	1,2
A	GB 1388341 A (CHINOIN) 26.03.1975	1,2
A	GB 1339053 A (ASTRA) 28.11.1973	1,2
A	BASE DE DATOS CAPLUS en STN, AN 2001:557778 & PL 179271 B (POLITECHNIKA WROCLAWSKA) 31.08.2000. Resumen.	1,2
A	BASE DE DATOS CAPLUS en STN, AN 1993:21997 & Tetrahedron Letters, Vol. 33, páginas 6295-6298, 1992, LEBLANC et al. "Synthesis of alpha-aminonitriles by self-catalyzed, stoichiometric reaction of primary amines, aldehydes and trimethylsilyl cyanide". Resumen.	1,2

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

[×] para todas las reivindicaciones

[ ] para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
16.09.2002	P. Fernández Fernández	1/1