

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 247**

51 Int. Cl.:

C07C 229/36 (2006.01)

C07C 227/18 (2006.01)

C07C 67/10 (2006.01)

C07C 69/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2006 E 06793833 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 1931619**

54 Título: **Sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de dihidrofenilglicina o de éster metílico de fenilglicina**

30 Prioridad:

29.09.2005 EP 05108997

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.10.2015

73 Titular/es:

**DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS
NETHERLANDS B.V. (100.0%)
Alexander Fleminglaan 1
2613 AX Delft, NL**

72 Inventor/es:

**BOESTEN, WILHELMUS HUBERTUS JOSEPH y
HEEMSKERK, DENNIS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 547 247 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de dihidrofenilglicina o de éster metílico de fenilglicina

La presente invención se refiere a una sal de ácido sulfónico de un éster alquílico de aminoácido, a un procedimiento para la esterificación de un ácido orgánico con carbonato de dialquilo y al uso de una sal de ácido sulfónico de un éster alquílico de aminoácido.

Una sal de ácido alcanosulfónico de un éster ω -bencílico de ácido aminodicarboxílico se conoce del documento US 04/0133033, en particular, sal de ácido metanosulfónico de éster ω -bencílico del ácido glutámico y ácido aspártico. La sal de ácido alcanosulfónico de un éster ω -bencílico de ácido aminodicarboxílico en el documento US 04/0133033 se preparó mediante esterificación del ácido haciendo reaccionar el ácido aminodicarboxílico con un alcohol bencílico en presencia de un ácido alcanosulfónico.

Una sal del ácido *p*-toluenosulfónico a partir de éster etílico de fenilglicina e isopropilo se conoce a partir de L. Duhamel y J.-C. Plaquent, Bull. Soc. Chim, 1982, págs. 75-83, en donde estos compuestos se prepararon mediante esterificación del ácido en presencia de benceno y etanol o isopropanol, respectivamente.

Se encontró que la conversión de un aminoácido en su correspondiente éster en el proceso de esterificación según se describe en el documento US 04/0133033 y L. Duhamel y J.-C. Plaquent, Bull. Soc. Chim, 1982, págs. 75-83 era relativamente baja, debido a la formación de agua en el proceso de esterificación.

El objetivo de la presente invención es la provisión de una sal de ácido sulfónico alternativa de un éster alquílico de aminoácido, que puede obtenerse en una conversión suficientemente alta. El objetivo se consigue con una sal de ácido metanosulfónico de un éster metílico de dihidrofenilglicina o de fenilglicina (al que se alude en esta memoria en lo que sigue como el éster alquílico de aminoácido) de acuerdo con la presente invención.

Sorprendentemente, la sal de ácido sulfónico del éster alquílico de aminoácido se obtuvo de forma ventajosa en el proceso de esterificación de acuerdo con la presente invención en una conversión alta y sin la formación de agua.

Tal como se utiliza en esta memoria, el aminoácido en la sal de ácido sulfónico del éster alquílico de aminoácido de acuerdo con la invención es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en dihidrofenilglicina y fenilglicina.

Se encontró que cuando una sal, por ejemplo una sal de HCl, de éster alquílico de dihidrofenilglicina o de éster alquílico de fenilglicina se utiliza como cadena lateral activada en la síntesis enzimática de un antibiótico de β -lactama, por ejemplo cefradina o cefalexina, cefaclor y ampicilina, respectivamente, la acilasa utilizada en la reacción de acilación puede ser inhibidos por productos secundarios presentes en la sal de HCl de éster alquílico de dihidrofenilglicina o éster alquílico de fenilglicina.

Sorprendentemente, se encontró que una sal de ácido sulfónico de éster alquílico de dihidrofenilglicina y de éster alquílico de fenilglicina de acuerdo con la presente invención no comprende productos secundarios que inhiben la acilasa utilizada en la reacción de acilación enzimática en la síntesis de antibióticos de β -lactama.

El éster alquílico de aminoácido en la sal de ácido sulfónico de acuerdo con la presente invención puede estar presente en cualquier forma enantiomérica tal como en forma del (*D*)-enantiómero puro o el (*L*)-enantiómero puro o en forma de una mezcla racémica. Cuando la sal de ácido sulfónico de un éster alquílico de aminoácido, p. ej., éster alquílico de fenilglicina o éster alquílico de dihidrofenilglicina, se ha de utilizar en la síntesis de un antibiótico de β -lactama, preferiblemente el éster alquílico de aminoácido está presente en forma del (*D*)-enantiómero.

Alternativamente, el éster alquílico de aminoácido puede estar presente en la forma del (*L*)-enantiómero.

El éster alquílico de aminoácido también puede estar presente en forma de una mezcla racémica.

El alquilo en la sal de ácido sulfónico de un éster alquílico de aminoácido de acuerdo con la invención es metilo.

El ácido sulfónico en la sal de ácido sulfónico de acuerdo con la invención es ácido metanosulfónico.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la esterificación de un ácido orgánico con carbonato de dialquilo.

El documento US 04/0133033 describe un procedimiento para la preparación de ésteres ω -bencílicos de ácido aminodicarboxílico, en el que un ácido aminodicarboxílico se esterifica con un alcohol bencílico en presencia de un ácido alcanosulfónico. Una desventaja del proceso de esterificación en el documento US 04/0133033 es que se forma un mol de agua por cada mol de alcohol ω -bencílico, que suprime la conversión máxima de ácido aminodicarboxílico amino en el éster correspondiente que se puede conseguir. El agua reaccionará con el enlace

éster formado, que desplaza el equilibrio hacia los reaccionantes originales, es decir, el ácido aminocarboxílico y el alcohol bencílico que resulta en una conversión disminuida.

5 El objetivo de la presente invención es la provisión de un procedimiento alternativo para la esterificación de un ácido orgánico en el éster de ácido orgánico correspondiente, en el que no se forma agua, y que resulta en una conversión del ácido orgánico en su éster correspondiente incrementada con respecto a la que se da a conocer en la técnica anterior.

10 El objetivo se consigue de acuerdo con la invención mediante un procedimiento para la esterificación de dihidrofenilglicina o fenilglicina (a la que también se alude en esta memoria en lo que sigue como el ácido orgánico o como el aminoácido) en el correspondiente éster metílico (al que también se alude en esta memoria en lo que sigue como el éster alquílico de ácido orgánico o el éster alquílico de aminoácido) que comprende poner en contacto el ácido orgánico con ácido metanosulfónico (al que también se alude en esta memoria en lo que sigue como el ácido fuerte) y una disolución que comprende carbonato de dialquilo en una mezcla de reacción.

15 Es conocido que un aminoácido puede ser esterificado con un carbonato de dialquilo bajo condiciones alcalinas. Bajo condiciones alcalinas, sin embargo, el grupo amino del aminoácido es un nucleófilo fuerte, que ataca fácilmente el electrófilo de carbonato de dialquilo. Esto resulta en la formación de productos secundarios tales como carbamato, dicetopiperazina (DKP), dipéptido o polipéptido. Además, bajo condiciones alcalinas se produce fácilmente la racemización del aminoácido y del éster de aminoácido.

20 Se encontró, sorprendentemente, que podría lograrse una alta conversión de ácido orgánico en su éster de ácido orgánico correspondiente y que no se forman productos secundarios en el proceso de esterificación de acuerdo con la presente invención.

Otras ventajas del procedimiento de acuerdo con la presente invención son las siguientes:

El agua inicial formada en el procedimiento para la esterificación de acuerdo con la presente invención reacciona inmediatamente con carbonato de dialquilo para formar dióxido de carbono y el alcohol correspondiente. Por lo tanto, el agua formada inicial no puede reaccionar con el enlace éster para dar el éster alquílico de aminoácido.

25 Además, no se produce una racemización del ácido orgánico y el éster alquílico de ácido orgánico correspondiente.

Del mismo modo, no se encontró que tuviera lugar reacción alguna entre el grupo amino y carbonato de dialquilo.

También se encontró que la esterificación del ácido orgánico con un carbonato de dialquilo bajo condiciones ácidas de acuerdo con la presente invención dio como resultado un éster alquílico de ácido orgánico, que podía ser fácilmente aislado de la mezcla de reacción.

30 El ácido orgánico en el procedimiento de acuerdo con la invención es un aminoácido, a saber fenilglicina o dihidrofenilglicina, por ejemplo (*D*)-fenilglicina y (*D*)-dihidrofenilglicina.

El ácido orgánico y el éster de ácido orgánico correspondiente en el procedimiento de acuerdo con la presente invención pueden estar presentes en cualquier forma enantiomérica adecuada tal como el *D*-enantiómero, el *L*-enantiómero o en forma de una mezcla racémica.

35 En el procedimiento para la esterificación de acuerdo con la presente invención, el ácido orgánico, el ácido fuerte y el carbonato de dialquilo se pueden poner en contacto entre sí en cualquier orden y dentro de cualquier período de tiempo adecuado, dependiendo de la posibilidad de agitación de la mezcla de reacción, que, entre otros, depende de la concentración de los reaccionantes, es decir, ácido orgánico, carbonato de dialquilo y ácido fuerte en la mezcla de reacción. Por ejemplo, el ácido orgánico puede ponerse en contacto a la vez con el ácido fuerte y la disolución que comprende carbonato de dialquilo en el inicio de la reacción. El ácido orgánico puede también ponerse en contacto con el ácido fuerte y la disolución que comprende carbonato de dialquilo mediante la dosificación del ácido fuerte durante un período de tiempo de entre 1 y 120 min, preferiblemente durante un período de tiempo de 5 a 90 min, preferiblemente durante un período de tiempo de 10 a 60 min.

El ácido metanosulfónico se utiliza como ácido fuerte en el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

45 Se prefiere que el ácido fuerte en la mezcla de reacción esté presente en una cantidad igual o mayor que la equimolar con respecto al aminoácido.

50 La disolución que comprende carbonato de dialquilo en el proceso de esterificación de acuerdo con la presente invención puede comprender adicionalmente un alcohol. Se encontró ventajosamente que cuando un alcohol está presente en la disolución que comprende carbonato de dialquilo, se disolvió una mayor cantidad de sal de aminoácido en la mezcla de reacción y la reacción de esterificación prosiguió más rápidamente. La sal de

aminoácido se forma cuando se pone en contacto con el ácido fuerte en la mezcla de reacción antes de la esterificación en el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

5 Cuando un alcohol está presente en la disolución que comprende carbonato de dialquilo, es esencial que el alcohol comprenda un número de átomos de carbono idéntico al número de átomos de carbono del alquilo en el carbonato de dialquilo. Por ejemplo, cuando el alquilo en el carbonato de dialquilo es metilo o etilo, el alcohol es metanol y etanol, respectivamente.

10 El alquilo en el carbonato de dialquilo en el procedimiento de acuerdo con la presente invención puede comprender cualquier número de átomos de carbono, por ejemplo entre 1 y 20 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 15, más preferiblemente entre 1 y 10 átomos de carbono. Preferiblemente, el alquilo en el carbonato de dialquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono. El alquilo puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo o isohexilo. Preferiblemente, el alquilo es metilo o etilo.

15 La esterificación puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada en combinación con una presión adecuada y durante cualquier período de tiempo adecuado. En una realización, la esterificación se lleva a cabo a presión atmosférica y a una temperatura adecuada y durante un período de tiempo adecuado. En otra realización preferida, la esterificación se lleva a cabo a una presión superior a la atmosférica, por ejemplo a una presión igual o superior a 1 kg/m², más preferiblemente a una presión igual o superior a 2 kg/m², incluso más preferiblemente a una presión igual o superior a 3 kg/m². Puesto que la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción se incrementa a una presión superior a la atmosférica, la temperatura de reacción de la esterificación se puede aumentar en consecuencia. La ventaja de utilizar una temperatura incrementada a presión elevada es que el tiempo de reacción disminuye.

20 Una presión superior a la atmosférica se puede constituir en un reactor de esterificación cerrado mediante el dióxido de carbono (CO₂) que se produce como resultado de la reacción del agua, liberada durante la reacción de esterificación, con el carbonato de dialquilo. Alternativamente, la sobrepresión se puede establecer en el reactor de esterificación cerrado mediante la aplicación de una sobrepresión utilizando un gas inerte externo tal como nitrógeno (N₂), argón (Ar), etcétera. La esterificación puede comprender, por ejemplo, mantener la mezcla de reacción a una temperatura inferior a la temperatura de reflujo del carbonato de dialquilo durante al menos 1 hora, preferiblemente durante al menos 4 horas. Dependiendo del carbonato de dialquilo, se encontró que cuando la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura inferior a la temperatura de reflujo del carbonato de dialquilo durante un determinado período de tiempo al comienzo de la esterificación, la mezcla de reacción se mantuvo agitable. Se encontró que esto era particularmente ventajoso cuando la concentración de ácido orgánico en la mezcla de reacción es alta en el caso de que el ácido orgánico sea un aminoácido. Una alta concentración del aminoácido puede estar entre 10 y 50% p/p, por ejemplo de 20 a 40% o 25 a 35% p/p.

35 La temperatura de reflujo depende del carbonato de dialquilo en la mezcla de reacción, y puede estar adecuadamente por debajo de 90°C. Se encontró que manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 90°C, no se producía la racemización de un ácido orgánico ópticamente activo, o éster alquílico de ácido orgánico.

Tal como se define en esta memoria, la temperatura de reflujo es la temperatura de ebullición del carbonato de dialquilo utilizado en el proceso de esterificación.

40 En otra realización preferida, el proceso de esterificación comprende mantener la mezcla de reacción a una temperatura de al menos la temperatura de reflujo del carbonato de dialquilo durante al menos 6 horas, preferiblemente durante al menos 24 horas, preferiblemente entre 48 horas y 7 días. Se encontró que cuando la temperatura en la mezcla de reacción se mantuvo a al menos la temperatura de reflujo del carbonato de dialquilo, se incrementó la velocidad de la reacción de esterificación.

Durante la esterificación del ácido orgánico, se forma un éster de ácido orgánico. El éster de ácido orgánico puede estar presente en forma disuelta o puede cristalizar durante la esterificación del ácido orgánico.

45 En una realización preferida de la presente invención, el éster de ácido orgánico se aísla de la mezcla de reacción.

50 El aislamiento del éster de ácido orgánico de la mezcla de reacción se puede realizar de cualquier manera adecuada. Preferiblemente, el aislamiento del éster de ácido orgánico comprende separar por destilación parte del carbonato de dialquilo o carbonato de dialquilo y alcohol presentes en la mezcla de reacción. Se encontró que separando por destilación parte del carbonato de dialquilo o carbonato de dialquilo y el alcohol presente en la mezcla de reacción dio como resultado un rendimiento mejorado del éster de ácido orgánico.

Preferiblemente, el aislamiento del éster de ácido orgánico también comprende la adición de carbonato de dialquilo reciente a la mezcla de reacción, en donde el alquilo en el carbonato de dialquilo reciente tiene el mismo número de átomos de carbono que en el carbonato de dialquilo utilizado en el proceso de esterificación. Preferiblemente, se

añade carbonato de dialquilo reciente a la mezcla de reacción después de la separación por destilación de parte del carbonato de dialquilo o carbonato de dialquilo y alcohol de la mezcla de reacción.

5 El aislamiento del éster de ácido orgánico de la mezcla de reacción se puede realizar a cualquier temperatura adecuada. El éster de ácido orgánico se puede aislar, por ejemplo, a una temperatura por debajo de la temperatura a la que el ácido orgánico cristaliza. Preferiblemente, el éster de ácido orgánico se aísla a una temperatura por debajo de 50°C, preferiblemente por debajo de 40°C, más preferiblemente por debajo de 35°C, más preferiblemente por debajo de 30°C.

10 El aislamiento del éster de ácido orgánico también puede comprender la adición de una base a la mezcla de reacción, que neutraliza el exceso de fuerte ácido presente en la mezcla de reacción. Se puede utilizar cualquier base orgánica o inorgánica para neutralizar la mezcla de reacción. Ejemplos de bases orgánicas adecuadas son trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina y dicitlohexilamina. Una base inorgánica puede ser, por ejemplo, amoníaco (NH₃) en forma gaseosa o en disolución. Preferiblemente, se utiliza trietilamina para neutralizar la mezcla de reacción.

15 El éster de ácido orgánico se puede aislar de la mezcla de reacción en cualquier forma adecuada, preferiblemente en forma cristalina. Cuando el éster de ácido orgánico es un éster de aminoácido, el éster de aminoácido se cristaliza preferiblemente en forma de una sal. Por ejemplo, el éster de aminoácido se puede cristalizar en forma de una sal de ácido sulfónico en el proceso de esterificación de acuerdo con la presente invención.

El éster de ácido orgánico en forma cristalina se puede aislar adicionalmente de la mezcla de reacción por métodos conocidos en la técnica tales como centrifugación y filtración.

20 En otra realización preferida, el éster de ácido orgánico en forma cristalina se puede secar a cualquier temperatura adecuada y bajo cualquier presión adecuada, por ejemplo por secado bajo vacío.

La presente invención se refiere, además, al uso de una sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de dihidrofenilglicina o fenilglicina (al que también se alude en esta memoria en lo que sigue como el éster alquílico de aminoácido) en la síntesis de un antibiótico de β-lactama.

25 La sal de ácido sulfónico de un éster alquílico de aminoácido se puede utilizar como cadena lateral activada en la síntesis enzimática de un antibiótico de β-lactama, en el que la cadena lateral activado puede ser acoplada enzimáticamente a un núcleo de β-lactama adecuado en presencia de una acilasa, por ejemplo según se describe en los documentos WO 2005/003367, WO00/00201 o EP 0771357.

30 Un núcleo de β-lactama adecuado es, por ejemplo, ácido 6-amino-penicilánico (6-APA, ácido 7-aminodesacetoxi-cefalosporánico (7-ADCA), ácido 7-amino-cefalosporánico (7-ACA), ácido 7-amino-3-[(Z)-1-propenil]-3-(desacetoximetil)cefalosporánico o ácido 7-amino-3-cloro-cefalosporánico (7-ACCA).

En una realización preferida, la invención se refiere al uso de una sal de ácido sulfónico de éster alquílico de (*D*)-fenilglicina en la síntesis de un antibiótico de β-lactama seleccionado del grupo que consiste en cefalexina, cefaclor y ampicilina.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere al uso de una sal de ácido sulfónico de éster alquílico de (*D*)-dihidrofenilglicina en la síntesis de cefradina.

El alquilo en el uso de una sal de ácido sulfónico de un éster alquílico de aminoácido en la síntesis de un antibiótico de β-lactama es metilo.

40 El ácido sulfónico en el uso de una sal de ácido sulfónico de un éster alquílico de aminoácido en la síntesis de un antibiótico de β-lactama es ácido metanosulfónico.

Los siguientes ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 Preparación de sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de (*D*)-dihidro-fenilglicina (DHME.CH₃SO₃H)

45 0,5 mol (76,6 g) de (*D*)-dihidrofenilglicina (ee_D > 99%) se suspendieron en una disolución de 300 ml de carbonato de dimetilo y 10 ml de metanol. Subsiguientemente, 0,7 moles de ácido metanosulfónico se dosificaron a la suspensión en 30 a 60 min a una temperatura creciente desde 30 hasta 75°C. Después de ello, el ácido metanosulfónico se dosificó a la mezcla de reacción y la temperatura se mantuvo a la temperatura de reflujo de carbonato de dimetilo, es decir, aproximadamente 84 a 85°C. La temperatura se mantuvo durante 5 horas a 84-85°C, después de lo cual la

50

reacción de esterificación prosiguió durante 24 horas a una temperatura de 82°C. La conversión de dihidrofenilglicina en éster metílico de dihidrofenilglicina después de 24 horas a 82°C fue de 99,5%.

- Subsiguientemente, 50 ml de metanol/carbonato de dimetilo se separaron por destilación de la mezcla de reacción a T = 82°C a presión atmosférica. Después de ello, se añadieron 150 ml de carbonato de dimetilo a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se enfrió lentamente a una temperatura de aproximadamente 20°C. Una cantidad de 0,17 moles de trietilamina se dosificó a la mezcla de reacción en 30 min a 20°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró mediante filtración G3 y el residuo se lavó 4 veces con 50 ml de carbonato de dimetilo. El residuo, que consiste en sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de dihidrofenilglicina (DHME.CH₃SO₃H) se secó en vacío a 60°C bajo nitrógeno durante 1 hora.
- El rendimiento de éster metílico de (*D*)-dihidrofenilglicina fue de 114,5 g (87%; ee_D ≥ 99%). El punto de fusión de DHME.CH₃SO₃H fue de 130°C según se determina con un aparato medidor del punto de fusión Büchi 535. La Figura 1 muestra el espectro IR de DHME.CH₃SO₃H. El espectro IR se determinó con un dispositivo Spectrum One de Perkin Elmer.

Ejemplo 2 Preparación de sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de (*D*)-fenilglicina (PGM.CH₃SO₃H)

- 0,5 mol (75,6 g) de (*D*)-fenilglicina (ee_D > 99%) se suspendieron en una disolución de 300 ml de carbonato de dimetilo y 10 ml de metanol. Subsiguientemente, 0,7 moles de ácido metanosulfónico se dosificaron a la suspensión en 30 a 60 min a una temperatura creciente desde 30 hasta 75°C. Después de ello, el ácido metanosulfónico se dosificó a la mezcla de reacción y la temperatura se mantuvo a la temperatura de reflujo de carbonato de dimetilo, es decir, a 84 hasta 85°C, durante 1 hora. La reacción de esterificación prosiguió durante 26 horas a una temperatura de 82°C. La conversión de dihidrofenilglicina en éster metílico de dihidrofenilglicina después de 26 horas a 82°C fue de 99,3%.
- Subsiguientemente, 100 ml de metanol/carbonato de dimetilo se separaron por destilación de la mezcla de reacción a T = 82°C a presión atmosférica. Después de ello, se añadieron 200 ml de carbonato de dimetilo a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se enfrió lentamente a una temperatura de aproximadamente 20°C. Una cantidad de 0,17 moles de trietilamina se dosificó a la mezcla de reacción en 30 min a 20°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró mediante filtración G3 y el residuo se lavó 4 veces con 50 ml de carbonato de dimetilo. El residuo, que consiste en sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de fenilglicina (PGM.CH₃SO₃H), se secó en vacío a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora.
- El rendimiento de éster metílico de (*D*)-fenilglicina fue de 124 g (95%; ee_D ≥ 99%).
- El punto de fusión de PGM.CH₃SO₃H fue de 156°C según se determina con un aparato medidor del punto de fusión Büchi 535.
- La Figura 2 muestra el espectro IR de PGM.CH₃SO₃H. El espectro IR se determinó con un dispositivo Spectrum One de Perkin Elmer.

Ejemplo de Referencia 3

Preparación de sal de ácido sulfúrico de éster metílico de (*D*)-fenilglicina (PGM.H₂SO₄)

0,5 moles (75,6 g) de (*D*)-fenilglicina (ee_D > 99) se suspendieron en una disolución de 250 ml de carbonato de dimetilo. Subsiguientemente, 0,6 moles de H₂SO₄ se dosificaron a la suspensión en 30 a 60 min a una temperatura creciente desde 80 hasta 90°C. La reacción de esterificación prosiguió durante 20 horas a una temperatura de 83°C. La conversión de fenilglicina en éster metílico de fenilglicina después de 20 horas a 83°C fue > 99%.

Ejemplo de Referencia 4

Preparación de sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de (*L*)-fenilalanina

- 0,25 mol (41,3 g) de (*L*)-fenilalanina se suspendieron en una disolución que comprendía 150 ml de carbonato de dimetilo y 5 ml de metanol. Subsiguientemente, 0,35 moles de ácido metanosulfónico se dosificaron a la mezcla de reacción a T = 20°C, aumentando hasta T = 84°C en el espacio de 1 hora. La reacción de esterificación prosiguió durante 24 horas, después de lo cual la conversión en éster metílico de (*L*)-fenilalanina dihidrofenilglicina fue de 99,4%. La mezcla de reacción se enfrió a T = 25°C y la mezcla de reacción se sometió a filtración G3. El residuo se lavó 4 veces con 25 ml de carbonato de dimetilo. El residuo se secó en vacío a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora.

Ejemplo de Referencia 5

Preparación de sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico

0,25 moles de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico se suspendieron en una disolución que comprendía 150 ml de carbonato de dimetilo y 5 ml de metanol. Subsiguientemente, 0,35 moles de ácido metanosulfónico se dosificaron a la mezcla de reacción a una temperatura que aumentaba de 30°C a 60°C en el espacio de 15 min. 20 ml de metanol y 40 ml de carbonato de dimetilo se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se mantuvo durante 12 horas a 30°C. La reacción de esterificación prosiguió durante 24 horas a una temperatura que aumentaba lentamente hasta 70°C, después de lo cual la conversión en éster metílico de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico fue de 99,4%. Subsiguientemente, se separaron por destilación 70 ml metanol/carbonato de dimetilo a 80°C y la reacción prosiguió a 84 hasta 85°C. La mezcla de reacción se enfrió a T = 25°C y la mezcla de reacción se sometió a filtración G3. El residuo se lavó 4 veces con 25 ml de carbonato de dimetilo. El residuo se secó en vacío a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora.

Ejemplo de Referencia 6

Preparación de sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de (D)- α -metil-fenilglicina

0,25 ml (41,3 g) de (D)- α -metil-fenilglicina se suspendieron en una disolución que comprendía 150 ml de carbonato de dimetilo y 5 ml de metanol. Subsiguientemente, 0,35 moles de ácido metanosulfónico se dosificaron a la mezcla de reacción a T = 20°C, aumentando hasta T = 84°C en el espacio de 1 hora. La reacción de esterificación prosiguió durante 48 horas, después de lo cual la conversión en éster metílico de (D)- α -metil-fenilglicina fue de 97%. La mezcla de reacción se enfrió a T = 25°C y se mantuvo a 25°C durante 24 horas. Se inició la cristalización y subsiguientemente la mezcla de reacción se sometió a filtración G3. El residuo se lavó 4 veces con 25 ml de carbonato de dimetilo. El residuo se secó en vacío a 30°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora.

Ejemplo de Referencia 7

Preparación de sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de ácido ϵ -amino-caprónico

0,25 ml (41,3 g) de ácido ϵ -amino-caprónico se suspendieron en una disolución que comprendía 150 ml de carbonato de dimetilo y 5 ml de metanol. Subsiguientemente, 0,35 moles de ácido metanosulfónico se dosificaron a la mezcla de reacción a T = 20°C, aumentando hasta T = 84°C en el espacio de 20 min. La reacción de esterificación prosiguió durante 20 horas a 84 hasta 85°C, después de lo cual la conversión en éster metílico de ácido ϵ -amino-caprónico fue de > 99%. La mezcla de reacción se enfrió hasta T = 20°C. La cristalización se inició a 35°C. Subsiguientemente la mezcla de reacción se sometió a filtración G3. El residuo se lavó 4 veces con 25 ml de carbonato de dimetilo. El residuo se secó en vacío a 30°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora.

Ejemplo de Referencia 8

Preparación de benzoato de metilo

0,04 moles (5 gramos) de ácido benzoico se suspendieron en una disolución que comprende 50 ml de carbonato de dimetilo. Subsiguientemente, 0,018 mol de H₂SO₄ se dosificaron a la mezcla de reacción a T = 20°C aumentando hasta T = 84°C. La reacción de esterificación prosiguió durante 18 horas a 84 hasta 85°C, después de lo cual la conversión en benzoato de metilo fue > 99%.

Ejemplo 9

Preparación de sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de (D)-fenilglicina (PGM.CH₃SO₃H) a presión y temperatura incrementadas

Se suspendieron 100 g de (D)-fenilglicina (ee_D > 99) en una disolución de 390 ml de carbonato de dimetilo y 13,5 ml de metanol. Subsiguientemente, se añadieron 90 ml de ácido metanosulfónico a la suspensión en 30 a 60 min. Después que haberse completado la dosificación, se cerró el reactor y la temperatura se incrementó hasta 103°C con un incremento concomitante de la presión hasta 3 kg/cm². La mezcla de reacción se mantuvo en estas condiciones durante 15 horas, al tiempo que la presión se mantuvo en 3 kg/cm² mediante el ajuste de la salida del CO₂ producido. La conversión de fenilglicina en éster metílico de fenilglicina fue > 99,5% después de 15 horas a 103°C y 3 kg/cm². Después de completarse el tiempo de reacción, el exceso de presión se liberó y la mezcla se enfrió a aproximadamente 20°C. Subsiguientemente, a 20°C, se dosificó trietilamina a la mezcla de reacción para neutralizar el 85% del exceso del ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con carbonato de dimetilo. El rendimiento de éster metílico de (D)-fenilglicina era - 90% (ee_D \geq 99%).

FIGURAS

Figura 1: Espectro IR de DHMe.CH₃SO₃H

Figura 2: Espectro IR de PGM.CH₃SO₃H

REIVINDICACIONES

1. Una sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de dihidrofenilglicina o éster metílico de fenilglicina.
2. Procedimiento para la esterificación de dihidrofenilglicina o fenilglicina para dar el correspondiente éster metílico, que comprende poner en contacto dicha dihidrofenilglicina o fenilglicina en contacto con ácido metanosulfónico y una disolución que comprende carbonato de dialquilo en una mezcla de reacción.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha disolución comprende, además, metanol.
4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en el que dicha esterificación comprende mantener la mezcla de reacción a una temperatura por debajo de la temperatura de reflujo del carbonato de dialquilo durante al menos 1 hora.
5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la presión está por encima de la presión atmosférica.
6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que dicha esterificación comprende, además, mantener la mezcla de reacción a una temperatura de al menos la temperatura de reflujo del carbonato de dialquilo durante al menos 6 horas.
7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que dicha sal de ácido metanosulfónico de dicho éster metílico de dihidrofenilglicina o fenilglicina se aísla de la mezcla de reacción.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho aislamiento comprende añadir una base a la mezcla de reacción.
9. Uso de una sal de ácido metanosulfónico de éster metílico de dihidrofenilglicina o fenilglicina de acuerdo con la reivindicación 1, en la síntesis de un antibiótico de β -lactama.

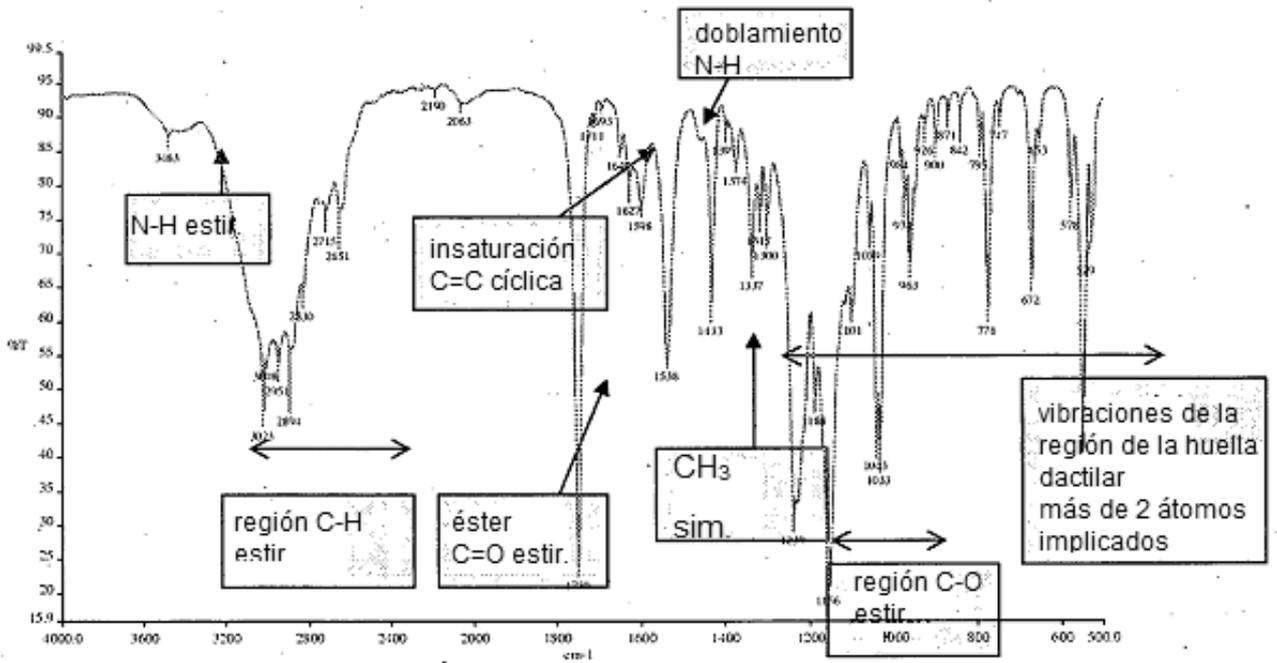


Figura 1

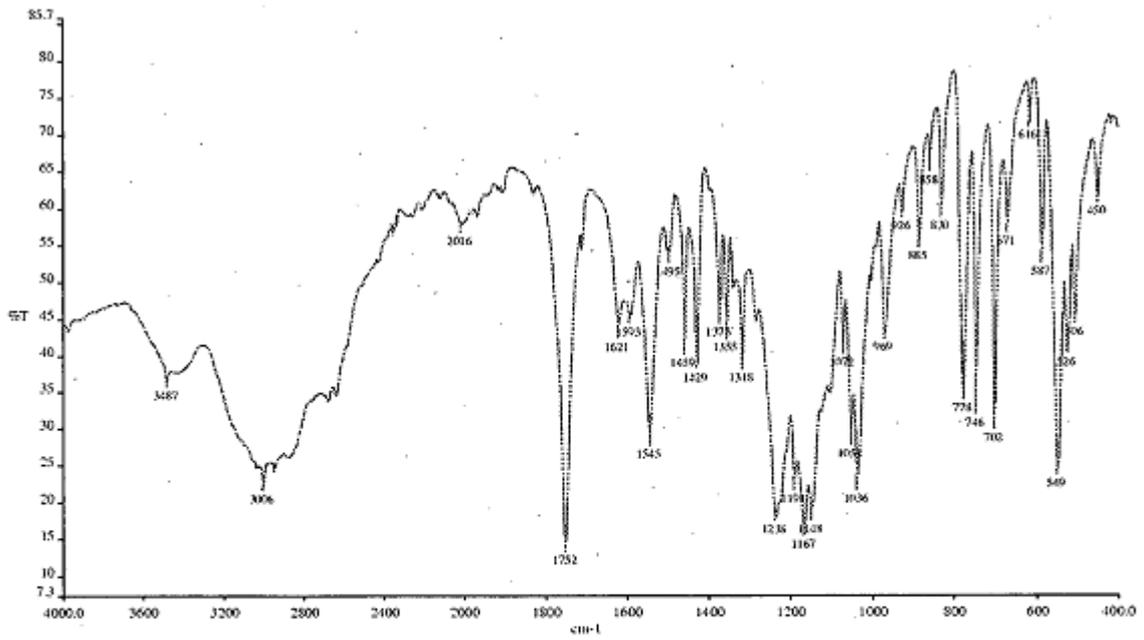


Figura 2