



COYd 41/06
publikowano dnia 23 sierpnia 1962 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 46036

Kl. 12 p, 5

Stamicarbon N. V.

Heerlen, Holandia

Sposób otrzymywania L - α - aminolaktamu z mieszaniny D - i L - α - aminolaktamu

Patent trwa od dnia 15 lipca 1960 r.

Pierwszeństwo: 15 lipca 1959 r. (Holandia).

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania L- α -aminolaktamu z mieszaniny D- i L- α -aminolaktamu, przy czym z ciekłego środowiska wytrąca się jeden z optycznych antypodów w postaci soli optycznie czynnego kwasu pirolidynokarboksylowego-2 o takiej samej przestrzennej budowie, oddziela osad od cieczy, dzięki czemu otrzymuje się fazę bogatą w L- α -aminolaktam i fazę bogatą w D- α -aminolaktam i bezpośrednio z fazy bogatej w L- α -aminolaktam otrzymuje się L- α -aminolaktam.

Pod określeniem „związku o takiej samej przestrzennej budowie” należy rozumieć związek, który opisany przez Cahn'a i Ingolda w J. Chem. Soc. str. 612 — 622 (1951) pochodzi od tego samego optycznego izomeru aldehydu glicerynowego.

Poza tym sole L- α -aminolaktamu z kwasem L-, ewentualnie D-pirolidynokarboksylowym-2 oznacza się jako „L, L-sól” ewentualnie „L,

D-sól”, a sole D- α -aminolaktamu z kwasem L-, ewentualnie D-pirolidynokarboksylowym-2 jako „D, L-sól” ewentualnie „D, D-sól”.

Jak wiadomo z Helw. Chim. Acta XVI (1953) str. 181 — 188 można otrzymywać L- α -amino- ϵ -kaprolaktam w ten sposób, że łączy się razem po rozpuszczeniu w metanolu równoważne molowo ilości D,L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu i kwasu L-pirolidynokarboksylowego-2 po czym oddziela od ługu macierzystego osad składający się z soli L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu i kwasu L-pirolidynokarboksylowego-2 i rozdziela na L- α -amino- ϵ -kaprolaktam i kwas L-pirolidynokarboksylowy. Kwas L-pirolidynokarboksylowy-2 pozostający w ługu macierzystym wytrąca się za pomocą metylanu baru w postaci soli baru. Sól tę odsącza się i przeprowadza znowu w kwas L-pirolidynokarboksylowy-2. Przesącz zawierający D- α -amino- ϵ -kaprolaktam odparowuje się w próżni, a pozostałość racemizuje się przez

ogrzewanie z sodem. Przez destylację próżniową w temperaturze 180–190°C wydziela się przy tym recemiczna mieszanina z wydajnością 70%. Po dodaniu świeżej ilości D,L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu ten ostatni poddaje się od nowa opisanej obróbce. Przez ciągłe powtarzanie tego procesu można w końcu przeprowadzić 70% pierwotnej ilości D,L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu w postać - L.

W sposobie tym stosuje się taką ilość kwasu L-pirolidynokarboksylowego-2, która jest równoważna całej ilości α -amino- ϵ -kaprolaktamu tak, że po usunięciu soli pozostaje ług macierzysty, w którym rozpuszczone są D- α -amino- ϵ -kaprolaktam i nie wytrącony L- α -amino- ϵ -kaprolaktam, obydwa związane z równoważną ilością kwasu L-pirolidynokarboksylowego-2. Z tym związana jest ta niedogodność, że należy oddzielić kwas L-pirolidynokarboksylowy-2 od α -amino- ϵ -kaprolaktamu zanim przeprowadzi się recemizację substancji ostatnio wymienionej. Ten proces rozdzielania jest kłopotliwy i dość kosztowny, ponieważ potrzebny jest do tego metylan baru. W końcu kwas L-pirolidynokarboksylowy-2 w celu ponownego użycia trzeba znowu wydzielać z soli baru.

W procesie racemizacji traci się 30% α -amino- ϵ -kaprolaktamu i stanowi to dalszą wadę tej metody.

Wynalazek nie posiada wyżej wymienionych wad. Sposób według wynalazku otrzymywania L- α -aminolaktamu polega na wytrącaniu z mieszaniny D-, i L- α -aminolaktamu w środowisku ciekłym jednego z optycznych antypodów w postaci soli optycznie czynnego kwasu pirolidynokarboksylowego-2 o takiej samej przestrzennej budowie, oddzieleniu osadu od cieczy, przez co otrzymuje się fazę bogatą w L- α -aminolaktam i fazę bogatą w D- α -aminolaktam i otrzymaniu z pierwszego produktu L- α -aminolaktamu. W tym celu stosuje się kwas pirolidynokarboksylowy w ilości mniejszej aniżeli wynosi równoważna ilość całkowitej ilości α -aminolaktamu oraz stosuje się ciekłe środowisko, w którym obydwie sole D- i L- α -aminolaktamu z optycznie czynnym kwasem pirolidynokarboksylowym-2 są praktycznie nierozpuszczalne.

Ogólnie przyjęty sposób rozszczepiania D,L-mieszanin przez reakcję ze związkiem optycznie czynnym polega na ustaleniu połączenia związku optycznie czynnego z cieczą, w której

rozpuszczalność wytworzonych diastereoizomerów jest dostatecznie różna tak, że można je rozdzielić na drodze frakcjonowanej krystalizacji. Wyżej opisany znany sposób jest oparty na tej zasadzie.

Według wynalazku natomiast krystalizację prowadzi się w środowisku, w którym obydwa diastereoizomery są nierozpuszczalne. W tego rodzaju środowisku możnaby oczekiwać osadu składającego się z mieszaniny obydwu diastereoizomerów w stosunku, który różniłby się nieznacznie od tego w jakim obecny jest D- i L- α -aminolaktam w rozdzielanej mieszaninie. Nieoczekiwanie stwierdzono, że przy zastosowaniu kwasu pirolidynokarboksylowego w ilości, która jest mniejsza albo tylko nieznacznie większa aniżeli ilość równoważna ilości optycznie czynnego α -aminolaktamu o takiej samej przestrzennej budowie, otrzymuje się osad, który w znacznej części składa się ze soli tych obydwu związków.

Jako optycznie czynny związek należy stosować optycznie czynny kwas pirolidynokarboksylowy-2 albo jego sól amonową lub też mieszaninę tych dwóch związków.

Jako ciekłe środowisko można stosować według wynalazku każdą ciecz, w której sole α -aminolaktamu z optycznie czynnym kwasem pirolidynokarboksylowym-2 są prawie nierozpuszczalne, podczas gdy sam α -aminolaktam dobrze w tej pomocniczej cieczy rozpuszcza się. Takimi cieczami są np. dioksan i węglowodory takie jak benzyna, kerozyna, heksan, heptan, benzen, toluen, ksylen, mezytylen, cykloheksan i alkilocykloheksan.

Według jednej z postaci wykonania sposobu według wynalazku — mieszaninę D- i L- α -aminolaktamu łączy się razem w ciekłym środowisku z kwasem L-pirolidynokarboksylowym-2, przez co wytrąca się L,L-sól.

Ażeby przeprowadzić możliwie dobry rozdział między D- i L- α -aminolaktamem zaleca się stosować maksymalnie 1 mol, korzystnie 0,9 do 1 mola kwasu L-pirolidynokarboksylowego-2 na 1 mol L- α -aminolaktamu.

Mieszaninę D- i L- α -aminolaktamu można połączyć w różny sposób z kwasem pirolidynokarboksylowym w ciekłym środowisku. Można np. w tym środowisku zawiesić kwas w roztworze D- i L- α -aminolaktamu albo do roztworu D- i L- α -aminolaktamu w środowisku ciekłym dodać roztwór kwasu w rozpuszczalniku polarnym jak alkohol lub woda.

Według innej postaci wykonania sposobu według wynalazku rozpuszcza się w polarnym rozpuszczalniku jeden z dwóch reagentów i dodaje stopniowo ten roztwór do cieplego środowiska, w którym to roztworze zawieszony jest inny reagent, podczas gdy w tym samym czasie odparowuje się ze środowiska rozpuszczalnik polarny.

Korzystnie jest jednak rozpuścić obydwa reagenty w tym samym rozpuszczalniku polarnym, dodać ten roztwór do cieplego środowiska i oddestylować z cieczy pomocniczej rozpuszczalnik polarny. Korzystne jest stopniowe dodawanie rozpuszczalnika polarnego i przeprowadzanie z taką samą szybkością zarówno oddestylowywania jak też dodawania jego.

Jako rozpuszczalnik polarny dobiera się korzystnie ciecz, która nie miesza się z cieczą pomocniczą. Ciecze te dają się wówczas łatwo oddzielać z destylatu i na nowo stosować.

L,L-sól można oczyścić od znajdującej się w niej D,L-soli w ten sposób, że ogrzewa się ją przez pewien czas z ilością L- α -aminolaktamu, która jest co najmniej równa ilości D- α -aminolaktamu związanego w D,L-soli. To ogrzewanie można prowadzić w środowisku, w którym rozpuszczona jest konieczna ilość L- α -aminolaktamu.

Okazuje się, że równowaga: $D,L - \text{sól} + L-\alpha\text{-aminolaktam} \rightleftharpoons L,L - \text{sól} + D-\alpha\text{-aminolaktam}$ przesunęła się w tych warunkach na prawo.

Przy stosowaniu maksymalnie jednego mola kwasu L-pirolidynokarboksylowego na każdy mol L- α -aminolaktamu można to oczyszczenie przeprowadzić w prostszy sposób przez ogrzewanie soli w środowisku, w którym ona powstała, ponieważ obecna w nim jest konieczna ilość L- α -aminolaktamu.

Korzystnie jednak oddziela się L,L-sól od cieczy, rozpuszcza w polarnym rozpuszczalniku, po czym otrzymany roztwór w obecności L- α -aminolaktamu w ilości co najmniej równoważnej ilości D- α -aminolaktamu związanego w D,L-soli, łączy się ze świeżą ilością cieplego środowiska i wytrąca na nowo L,L-sól przez wydzielenie rozpuszczalnika polarnego.

Inny bardzo odpowiedni sposób oczyszczania polega na ekstrakcji L,L- soli alkoholem, w którym D,L- sól łatwiej rozpuszcza się aniżeli L,L- sól. Tego rodzaju alkoholami są np. metanol, etanol, izopropanol, butanol.

W razie życzenia można L,L- sól przed oczyszczeniem jej od D,L- soli utrzymywać przez pewien okres czasu w świeżej ilości cieplego środowiska w temperaturze wrzenia, ażeby została ona uwolniona od ewentualnie zaokludowanego wolnego α -aminolaktamu.

Pozostający ług macierzysty po wydzieleniu L,L- soli z mieszaniny D- i L- α -aminolaktamu zachowuje się obojętnie w stosunku do sodu. Dzięki temu możliwe jest racemizować w sposób prosty zawarty w nim D- α -aminolaktam przez ogrzewanie roztworu z sodem. Korzystnie jednak racemizację prowadzi się w ten sposób, że roztwór ogrzewa się w obecności małej ilości suchego wodorotlenku sodowego.

Z L,L- soli otrzymuje się L- α -aminolaktam i kwas L-pirolidynokarboksylowy-2. Według szczególnie odpowiedniej metody wodny roztwór L,L- soli przepuszcza się przez kationit, korzystnie przez jego postać amonową. α -aminolaktam zostaje przy tym zaadsorbowany przez wymienniczkę jonową, podczas gdy kwas pirolidynokarboksylowy wychodzi z wymienniczkę jonowego jako wodny roztwór pirolidynianu amonowego. Z roztworu tego można w znany sposób uwolnić kwas pirolidynokarboksylowy, który można następnie stosować do ponownego oddzielania D,L- związków. Również można stosować do tego celu roztwór jako taki, ewentualnie po odparowaniu. L- α -aminolaktam zaadsorbowany przez wymienniczkę jonową eluuje się korzystnie wodnym roztworem amoniaku. Daje to tę korzyść, że przy odparowaniu amoniaku z eluatu pozostaje roztwór wolnego L- α -aminolaktamu, a oprócz tego wymienniczkę jonową zostaje doprowadzony do stanu pierwotnego.

Jako wymienniczkę jonową stosuje się korzystnie sulfonowane kopolimery dwuwinylobenzenu i styrenu. Można jednak również stosować inne zwykłe kationity.

Korzyści ze sposobu według wynalazku są widoczne. W pierwszym rzędzie należy zaznaczyć, że sposób jest mniej kłopotliwy, a oprócz tego umożliwia zaoszczędzenie chemikaliów, ponieważ po usunięciu z cieplego środowiska L,L- soli pozostaje roztwór nie zawierający kwasu pirolidynokarboksylowego tak, że znajdujący się w roztworze D- α -aminolaktam nie trzeba oddzielać od tego związku przed racemizacją. Po drugie racemizację można prowadzić dużo prościej i ze znacznie wyższą wydajnością.

Według innej postaci wykonania sposobu według wynalazku, mieszaninę D- i L- α -aminolaktamu łączy się w ciekłym środowisku z kwasem D-pirolidynokarboksylowym, przez co wytrąca się D,D-sól. Sól tę rozszczepia się na kwas D-pirolidynokarboksylowy, który stosuje się ponownie i na D- α -aminolaktamu, który racemizuje się. Z ługu macierzystego można uzyskać np. przez odparowanie L- α -aminolaktam.

Ażeby dojść do możliwie całkowitego rozdzielenia D- i L- α -aminolaktamu zaleca się stosować najmniej 1 mol kwasu D-pirolidynokarboksylowego-2 na 1 mol D- α -aminolaktamu. Korzystnie stosuje się mały nadmiar aż do 0,1 mola.

Sposób według wynalazku nadaje się zwłaszcza do wytwarzania L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu. W tym celu korzystnie rozpuszcza się w wodzie mieszaninę L- i D- α -amino- ϵ -kaprolaktamu z kwasem L-pirolidynokarboksylowym, po czym roztwór ten przepompowuje się stopniowo do wrzącego toluenu. Wytrąca się przy tym L,D-sól, podczas gdy woda oddestylowuje azeotropowo.

L- α -amino- ϵ -kaprolaktam wytwarza się korzystnie w obiegu kołowym, przy czym do toluenu wprowadza się wodny roztwór D,L- α -amino- ϵ -kaprolaktam i L-pirolidynianu amonowego, który zawiera 0,9 - 1 mola pirolidynianu amonowego na mol L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu i odparowuje wodę. Otrzymany osad wydziela się i wytrąca na nowo w ten sposób, że po rozpuszczeniu go w wodzie z dodatkiem L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu w ilości, która jest co najmniej równa ilości D- α -amino- ϵ -kaprolaktamu znajdującej się w osadzie wprowadza się do toluenu, po czym odparowuje wodę. Osad wydziela się na nowo i rozpuszcza w wodzie, po czym roztwór przeprowadza się przez kationit wstępnie traktowany wodnym roztworem amoniaku. Wychodzący z wymiennicza jonowego roztwór L-pirolidynianu amonowego ewentualnie po odparowaniu zwraca się do procesu, gdzie ponownie reaguje z D,L- α -amino- ϵ -kaprolaktamem. L- α -amino- ϵ -kaprolaktam zaadsorbowany na wymienniczu jonowym eluuje się wodnym roztworem amoniaku, przez co zostaje zregenerowany wymiennicz jonowy i otrzymuje się wodny roztwór L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu, którego część ewentualnie po odparowaniu dodaje się do wyżej opisanego ponownego wytrącania

osadu. Toluenu, który pozostał po wydzieleniu z niego osadu ogrzewa się do wrzenia w celu zraccemizowania znajdującego się w nim D- α -amino- ϵ -kaprolaktamu za pomocą suchego wodorotlenku sodowego. Następnie wodorotlenek sodowy usuwa się, a roztwór ekstrahuje wodą przez co otrzymuje się wodny roztwór D,L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu, który z powrotem zwraca się do procesu.

Wynalazek ma szczególne znaczenie przy otrzymywaniu L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu, można go jednak stosować również do otrzymywania L- α -aminolaktamów z większą albo mniejszą liczbą atomów węgla w pierścieniu jak np. L- α -aminoenanolaktamu i L- α -aminowalerolaktamu.

Wynalazek nie ogranicza się tylko do sposobu otrzymywania L- α -aminolaktamu, lecz obejmuje również te D- α -aminolaktamy, które są analogiczne do tego pierwszego.

Przykład I. 218,3 g (1,7 mola) D,L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu z 99,1 g (0,77 mola) kwasu L-pirolidynokarboksylowego - 2 rozpuszcza się w 300 g wody. Roztwór ten przepompowuje się w ciągu godziny do 3 litrów wrzącego toluenu z taką szybkością, że na jednostkę czasu oddestylowuje tyle wody ile dodaje się jej. Następnie ogrzewa się jeszcze 0,5 godziny, po czym mieszaninę reakcyjną sączy na gorąco i oddziela osad od cieczy przez możliwie całkowite odssanie.

Osad wprowadza się do 1,5 litra świeżego toluenu, w którym utrzymuje się go w temperaturze wrzenia w ciągu 0,5 godziny. Następnie odsącza się i suszy. Otrzymuje się 196,6 g soli, która w 93% składa się z L,L-soli (wydajność 99,4% w stosunku do zastosowanego kwasu pirolidynokarboksylowego).

Sól tę rozpuszcza się w 300 g wody i dodaje do 10,1 g L- α -amino- ϵ -kaprolaktamu. Roztwór ten przepompowuje się w ciągu godziny do 3 litrów wrzącego toluenu; otrzymany osad ogrzewa jeszcze 0,5 godziny we wrzącym toluenie, odsącza i na nowo ogrzewa w toluenie do wrzenia, odsącza i suszy — wszystko w sposób wyżej opisany. Otrzymuje się 196,1 g soli, z tego 98,8% L,L - soli.

Przykład II. Frakcje toluenowe otrzymane według przykładu I, po usunięciu z nich soli łączy się razem i odparowuje do objętości około 3 litrów, przez co otrzymuje się około 5%-owy (wagowo) roztwór α -amino- ϵ -kaprolaktamu zawierającego postać D. Do tego roztworu dodaje się 0,6 g (0,5 wagowych w

odniesieniu do aminolaktamu) suchego wodorotlenku sodowego, po czym mieszaninę utrzymuje 0,5 godziny w temperaturze wrzenia. Następnie mieszaninę reakcyjną w celu usunięcia wodorotlenku sodowego chłodzi się w ciągu 0,5 godziny do temperatury 90°C i odśacza. Okazuje się, że aminolaktam całkowicie zracemizował, podczas gdy nie można stwierdzić żadnych strat α - amino - ϵ - kaprolaktamu.

Przykład III. Sól wytworzona według przykładu I rozpuszczono w 600 g wody, przez co otrzymano około 25%-owy (wagowo) roztwór soli. Roztwór przepuszczono w temperaturze 55°C z szybkością objętościową przez 550 ml kationitu „Dowex 50” w postaci amonowej, który następnie przemyto wodą, aż w wodzie z przemywania nie stwierdzono kwasu pirolidynokarboksylowego. Następnie wymieniacz jonowy ekstrahowano również w temperaturze 55°C ml 5%-owego wodnego roztworu amoniaku i przemyto wodą. Otrzymany roztwór zawierał α - amino - ϵ - kaprolaktam w ilości równoważnej ilości zawartej w soli. Produkt składał się w 98,8% z postaci L.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania L- α -aminolaktamu z mieszaniny D- i L- α -aminolaktamu, którą traktuje się kwasem D- albo L-pirolidynokarboksylowym-2, a utworzoną sól strąca się w ciekłym środowisku i osad oddziela od cieczy, przez co otrzymuje się fazę bogatą w L - α - aminolaktam i fazę bogatą w D - α - aminolaktam, przy czym bezpośrednio po tym L- α -aminolaktam otrzymuje się z fazy bogatej w L- α -aminolaktam w znany sposób, znamieny tym, że stosuje się mniej kwasu pirolidynokarbo-

ksylowego niż wynosi ilość równoważna całkowitej ilości α - aminolaktamu oraz stosuje się ciekłe środowisko, w którym obie sole D- i L- α -aminolaktamu z ortocynem czynnym kwasem pirolidynokarboksylowym-2 są, praktycznie biorąc, nierozpuszczalne, a L- α -aminolaktam otrzymuje się z fazy stałej lub ciekłej zależnie od tego, czy zastosowano kwas L czy D-pirolidynokarboksylowy.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że na 1 mol L- α -aminolaktamu stosuje się najwyżej 1 mol kwasu L-pirolidynokarboksylowego-2.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że stosuje się sól amonową kwasu pirolidynokarboksylowego-2.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że do ciekłego środowiska dodaje się roztwór kwasu L-pirolidynokarboksylowego-2 i mieszaninę D- i L - α - aminolaktamu w polarnym rozpuszczalniku i jednocześnie odparowuje się z niego polarny rozpuszczalnik.
5. Sposób według zastrz. 4, znamieny tym, że do wrzącego roztworu toluenu dodaje się roztwór wodny kwasu L-pirolidynokarboksylowego-2 i mieszaniny D- i L - α - amino - ϵ - kaprolaktamu i jednocześnie oddestylowuje wodę metodą azeotropową.
6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że na 1 mol D - α - aminolaktamu stosuje się co najmniej 1 mol kwasu D-pirolidynokarboksylowego-2.

Stamicarbon N. V.

Zastępca: mgr inż. Adolf Towpik
rzecznik patentowy