



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53595

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 06.XII.1962 (P 100 238)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.VII.1967

Kl. 12 q, 6/01

MKP C 07 c

99/12

CZYTELNIA

UKD
Urzędu Patentowego

Współtwórcy wynalazku: Robert Thorne Jones, Kenneth Harris Krieger, James Lago

Właściciel patentu: Merck & Co. Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób rozdzielania racematu α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny

1

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania optycznych izomerów α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny zasadniczo w czystej postaci, zwłaszcza optycznego enancjomorficznego izomeru α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (niekiedy określanego jako α -metylo-DOPA) zasadniczo w czystej postaci. Sposób ten polega na wprowadzeniu w zetknięcie przesyconego wodnego roztworu postaci racemicznej z zaszczepiającym kryształkiem pożądanego izomeru. Roztwór zawiera 0—90% związku alaniny w postaci soli aminowej rozpuszczalnego w wodzie kwasu nieamfoterycznego tworzącego sól.

Wynalazek więc dotyczy sposobu rozdzielania α -metylo-DOPA na zasadniczo czyste izomery enancjomorficzne przez rozpuszczenie racematu w wodnym roztworze, zawierającym 0—90% kwasu potrzebnego do utworzenia soli aminowej, przeprowadzenie tego roztworu w roztwór przesycony i wprowadzenie przesyconego roztworu w zetknięcie z izomerem enancjomorficznym w postaci kryształicznej, oddzielenie ługu macierzystego i wprowadzenie tego ługu bezpośrednio lub po przesyconiu w zetknięcie z drugim enancjomorficznym izomerem. Tego rodzaju rozdzielanie racematu można prowadzić w sposób ciągły.

Według jednej postaci wynalazku ług macierzysty po drugiej krystalizacji zawraca się z powrotem do rozpuszczania racematu, a wykrystalizowane enancjomorfy usuwa się po każdej kry-

2

stalizacji w sposób ciągły lub okresowo. Według innej postaci wynalazku sposób ciągły rozdzielania α -metylo-DOPA polega na tym, że racemat rozpuszcza się w wodnym roztworze, zwykle zawierającym pewną ilość kwasu, otrzymany roztwór dzieli się na 2 równe części, każdą część doprowadza do stanu przesyconia i wprowadza w zetknięcie z jednym z izomerów enancjomorficznych jedną — z postacią D, a drugą — z postacią L, ługi macierzyste zawraca się do stadium rozpuszczania, po oddzieleniu wykrystalizowanych enancjomorfów w sposób ciągły lub okresowo.

L- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalanina odznacza się działaniem obniżającym ciśnienie. Postać D tego związku nie posiada działania powodującego spadek ciśnienia i jak stwierdzono ma taką samą toksyczność jak postać L, w związku z tym duże znaczenie ma oddzielanie postaci D.

Stwierdzono, że można selektywnie krystalizować każdy enancjomorf w zasadniczo czystej postaci z wodnego roztworu racemicznej α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny przez utworzenie przesyconego roztworu i wprowadzenie zaszczepiającego kryształku pożądanego enancjomorfu. Tworzenie przesyconego roztworu prowadzi się w obecności kryształka zaszczepiającego lub już przesycony roztwór zaszczepia się później. Tak więc stadia tworzenia roztworu i wprowadzenia kryształka zaszczepiającego mogą być równoczesne lub kolejne w zależności od potrzeby.

W procesie krystalizacji zasadnicze jest utrzymywanie kwasu rozpuszczonego w takiej ilości w stosunku do pochodnej fenyloalaniny, żeby w roztworze znajdowało się 0—90% tej ostatniej a nie więcej, w postaci soli aminy i kwasu, a pozostałość, żeby występowała w postaci fenyloalaniny, jako wolnej zasady. Obecność soli aminy w roztworze nie jest konieczna i proces można prowadzić bez dodawania kwasu tworzącego sól z aminą. Jednakże korzystną jest nawet niewielka ilość soli aminy w roztworze. α -metylo-DOPA znajduje się w przesyconym roztworze zasadniczo jako racemat. Nadmiar jednego enancjomorfu może występować wskutek usunięcia części drugiego enancjomorfu z roztworu z poprzedniej krystalizacji przed zawróceniem ługu macierzystego.

Chociaż żadna z krystalizacji nie oddziela całkowicie właściwego izomeru, jednakże przez wyosobnienie w ten sposób oddzielnie postaci L i postaci D przy dodaniu uzupełniającego racematu pomiędzy każdym wyosobnianiem izomeru lub każdą taką parą wyosobnień, w celu utrzymania roztworu w stanie nasyconym lub bliskim nasycenia, ażeby ułatwić tworzenie się roztworów przesyconych, możliwe jest osiągnięcie całkowitego wyosobnienia całej ilości postaci L.

Jako tworzące sól kwasy można stosować każdy nieamfoteryczny rozpuszczalny w wodzie kwas. Korzystnymi są kwasy mające co najmniej jeden wodór kwasowy, o stałej jonizacji wyższej od 10^{-3} i które są związkami nieutleniającymi. Z powodu wrażliwości grup hydroksylowych takiego związku na utlenianie i tworzenie się budowy chinoidowej, korzystnie jest, żeby kwas nie miał właściwości utleniających. Tak więc określenie „nieutleniający się” oznacza, że znajdujące się w kwasie grupy hydroksylowe są obojętne w stosowanej temperaturze i stężeniu.

W niskich temperaturach i przy dobrej rozpuszczalności kwas taki jak kwas azotowy który w innych warunkach jest uważany za utleniający, może być obojętny. Minimum stałej jonizacji korzystne jest w celu dostarczenia dostatecznie mocnego kwasu, który by łatwo tworzył sole z fenyloalaniną, nawet gdy stosuje się bardzo małe ilości kwasu. Gdy stosuje się tylko małe lub śladowe ilości kwasu, wyłącznie w celu utrzymania w roztworze niealkalicznego odczynu roztworu, można stosować każdy kwas rozpuszczalny w rozpuszczalniku, zwykle w wodzie. W przypadku kwasów wielozasadowych tylko kwasy zdolne do jonizacji wodorów o K_a większej od 10^{-3} mają znaczenie wtedy, gdy stosuje się znaczne ilości kwasu.

Korzystnie stosowanymi kwasami są: kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas siarkawy, kwas monochlorooctowy, kwas dwuchlorooctowy, kwas tróchlorooctowy, kwas fosforowy itd. Inne kwasy, takie jak kwas octowy rozcieńczony azotowy, nadchlorowy itd. można również stosować lecz raczej unika się ich w związku z tym, że są to kwasy o małej mocy, o charakterze utleniającym. Kwasy nie powinny być amfoteryczne, np. nie poleca się aminokwasów, wskutek posiadania w postaci obojętnej jonu

dwubiegunowego. Ich wolna postać karboksylowa wymaga innych jonów kwasowego wodoru, ażeby zobojętnić grupy aminowe, które mogą właśnie być stosowane do rozpuszczenia pochodnej fenyloaminy.

Pierwsza stała jonizacji większości kwasów wielozasadowych jest ważna tylko w korzystnej postaci wynalazku, ponieważ w większości przypadków stosuje się kwasy tylko o K_a większej od 10^{-3} . W takich przypadkach funkcja kwasu tworzącego sól polega na zobojętnieniu grupy aminowej ażeby utworzyć sole kwaśne, takie jak kwaśny siarczyn. W szczególnych przypadkach, takich jak przy stosowaniu H_2SO_4 , drugi wodór kwasowy również ma stałą jonizacji w pożądanym zakresie i otrzymuje się sole obojętne. Stosunek moli aminokwasu w roztworze do równoważników kwasowego wodoru o K_a większej od 10^{-3} powinien w korzystnej postaci wynalazku być taki, żeby 0—90% aminokwasu było w postaci soli aminy w końcowym przesyconym roztworze, z którego oddziela się pożądaný enancjomorf.

A więc musi występować pewna ilość (powyżej 10%) wolnej zasady. Żądany enancjomorf krystalizuje jako wolna zasada, podczas gdy ług macierzysty jest jeszcze przesycony drugim enancjomorfem. Maksymalne odzyskiwanie żadanego enancjomorfu w każdej krystalizacji obejmuje całą jego ilość w postaci wolnej zasady. Przy zawartości powyżej 90% aminokwasu w postaci soli aminy, odzyskiwanie jest małe. Chociaż rozpuszczalność aminokwasu w wodzie jest mniejsza niż soli aminowej, w sposobie według wynalazku zasadniczo aminokwas może występować całkowicie jako wolna zasada w obecności małej ilości lub w ogóle bez zobojętniającego kwasu. Roztwór nie może być alkaliczny ze względu na rozkład, w obecności powietrza, z tego powodu zwykle stosuje się co najmniej śladowe ilości kwasu zobojętniającego, ażeby zwiększyć trwałość roztworu. Jednakże według wynalazku można prowadzić proces również w nieobecności kwasu i o ile wyłączy się powietrze nawet przy odczynie alkalicznym, stosując sole funkcjonalnej grupy hydroksylowej. Jednakże łatwiej prowadzić proces przy odczynie obojętnym, a korzystniej przy co najmniej śladowych ilościach kwasu.

Proces według wynalazku prowadzi się w roztworze polarnego rozpuszczalnika, korzystnie stosuje się rozpuszczalnik wodny, przez który rozumie się rozpuszczalnik zawierający co najmniej 10% objętościowych wody. Rozpuszczalnikiem może być każdy mieszający się z wodą polarny rozpuszczalnik taki jak niższy alkohol (metanol, etanol, II-rzęd. butanol itd.) dioksan, aceton itd. Przy stosowaniu rozpuszczalników innych niż alkohole, woda ułatwia rozpuszczanie się kwasu, gdy stosuje się SO_2 w celu rozpuszczenia aminokwasu.

Tworzenie przesyconych roztworów według wynalazku prowadzi się różnymi sposobami. Najpowszechniejsza droga polega na stosowaniu temperatury do zmiany rozpuszczalności, a więc nasycony roztwór wytwarza się w podwyższonej tem-

peraturze, np. 30–45°C, po czym oziębia w obecności kryształów zaszczipających do temperatury, np. poniżej 25°C. Ten sposób daje bardzo dobre wyniki pod warunkiem, że aminokwas jest w odpowiedniej postaci alotropowej.

Racemiczna α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalanina, jak stwierdzono tworzy różne postacie alotropowe kryształów. Te postacie różnią się spadkiem rozpuszczalności w związku z temperaturą. Stwierdzono, że jedna zwłaszcza postać posiada szczególnie korzystną zależność rozpuszczalności od spadku temperatury. Postać tę w badaniu promieniami X charakteryzują wierzchołki (2 θ miedź Ka) przy 9°, 11° i 23°. Jednakże ta postać (II A) jest nietrwała i w zetknięciu z wodą, nawet w temperaturze pokojowej zmienia się w postać trwałą (I). Podczas gdy przemiana ta jest bardzo powolna w niskiej temperaturze, zachodzi szybciej, gdy temperatura podnosi się. Trwałą postać (I) charakteryzują wierzchołki w promieniach X (2 θ miedź Ka) przy 10° i 13°.

Spadek rozpuszczalności w związku z temperaturą postaci (I) jest mały poniżej 50°C lecz nieoczekiwanie staje się znacznie większy w wyższych temperaturach. Można więc rozpuścić materiał racemiczny w temperaturach 60°–100°C i utworzyć roztwór przesycony przez oziębienie do temperatury 5°–40°C. Ponieważ postać pierwsza jest trwałą formą, w którą przekształcają się inne postacie, ten sposób prowadzenia procesu jest korzystny, gdy stosuje się termiczną metodę przesyconia roztworu. To jest szczególnie korzystny sposób rozdzielania racematu α -metylo-DOPA drogą ciągłą.

Na ogół im większa jest różnica między temperaturą, w której wytwarza się nasycony roztwór i temperaturą krystalizacji tym większa jest dążność racematu do wytrącenia się. Dlatego należy utrzymywać różnicę temperatur tych dwóch operacji praktycznie jak najmniejszą, przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedniej szybkości krystalizacji. Niezbędna jest różnica co najmniej 10°C. Między temperaturami rozpuszczania i krystalizacji różnica nie powinna przekraczać 60°C, ponieważ powyżej tej wartości materiał racemiczny ma dążność do wytrącania się. Jakkolwiek trwałą postać (I) ma stosunkowo płaską krzywą rozpuszczalności w niskich temperaturach, może być jednak stosowana w metodzie zróżnicowanych temperatur przy użyciu wyższych temperatur aż do 100°C.

Korzystna metoda zróżnicowanych temperatur polega na ogół na tworzeniu nasyconego roztworu racematu w temperaturze 60–100°C, najkorzystniej w około 75°C, w wodzie zawierającej małą ilość (np. mniej niż 0,2 równoważnika na mol alaniny) kwasu, takiego jak kwas solny lub siarkawy, ażeby powstał roztwór α -metylo-DOPA, mający 0–20% aminokwasu w postaci soli. Stosunek soli aminokwasu do aminokwasu reguluje się przez dodanie nadmiaru związku fenyloalaniny do dodanej ilości kwasu. Korzystnie dla osiągnięcia stabilności roztworu stosuje się tylko śladowe ilości kwasu zwykle kwasu siarkawego. Nierozpuszczony racemat odsącza się, przesącz zawiera ami-

nokwas i chlorowodorek lub kwaśny siarczyn aminokwasu rozpuszczone w roztworze. Przesącz zaszczipia się kryształkiem żądanego enancjomorfu. Zaszczipiony roztwór oziębia się do temperatury 5–40°C, korzystnie do około 35°C.

Sposób według wynalazku można również prowadzić w niższych temperaturach rozpuszczania i krystalizacji. W tym celu racemat rozpuszcza się w temperaturze 35°C i oziębia poniżej 20°C. Wskutek płaskiej krzywej spadku rozpuszczalności w tym zakresie temperatur, wydajności nie są tak korzystne, jak przy stosowaniu wyższego zakresu temperatur, zwłaszcza, gdy stosuje się małe ilości kwasu.

Oziębiony, zaszczipiony roztwór, który jest albo nasycony lub nieco przesycony pożądanym enancjomorfem, w zależności od czasu starzenia i jeszcze przesyconia drugim enancjomorfem, przesącza się i uzyskuje 30–50% wydajności jednego enancjomorfu, o czystości 95–100%. Ilość stosowanych kryształów zaszczipających pożądanego enancjomorfu może być różna, w zależności od sposobu prowadzenia procesu. Korzystnie dodaje się co najmniej 5 g kryształków na litr przesyconego roztworu, zwykle 150 g/litr lub nawet więcej. Ilość dodawanych kryształków jest kwestią praktyki. Górną granicę stanowi lepkość krystalizującej papki.

Ilość kryształków zależy również częściowo od rozmiarów cząstek, ponieważ mniejsze cząstki zajmują większy obszar zaszczipający na jednostkę wagową. Moc zaszczipiania (to znaczy połączenie ilości i rozmiaru cząstek) reguluje szybkość krystalizacji. Jeżeli ilość cząstek jest mała lub cząstki są duże, szybkość krystalizacji jest mała. Duże ilości przy małym rozmiarze cząstek powodują wzrost szybkości krystalizacji. Im mniejsza jest szybkość krystalizacji tym większa jest możliwość większych zanieczyszczeń.

Alternatywna metoda tworzenia przesyconego roztworu polega na prowadzeniu operacji w stałej temperaturze, przy zmianie ilości tworzącego sól kwasu, przez zobojętnianie. Sposób ten jest szczególnie korzystny, gdy aminokwas przekształca się w jedną z postaci alotropowych, mających bardzo niskie zróżnicowanie temperatury rozpuszczalności. Sposób ten polega na wytwarzaniu roztworu w kwasie tworzącym sól. Ten ostatni nie musi lecz może być w nadmiarze i w tym przypadku roztwór nie jest nasycony i zawiera cały aminokwas w postaci soli aminy. Jeżeli kwas jest w nadmiarze potrzeba więcej zasady, ażeby utworzyć nasycony, a następnie przesycony roztwór, a więc uwolnić nieco aminokwasu z soli aminowej. Korzystniej jednak jest wytwarzać nasycony roztwór, bez stosowania nadmiaru kwasu.

Nierozpuszczoną substancję oddziela się znowu, po czym dodaje zasadę. Po zobojętnieniu kwasu tworzy się przesycony roztwór. Stosunek aminokwasu do kwasu tworzącego sól musi być znowu taki, żeby 0–90% α -metylo-DOPA występowało w postaci wolnej aminy. Zobojętnianie albo prowadzi się powoli w obecności kryształów zaszczipających jednego z enancjomorfów albo przesycony roztwór zaszczipia się później mieszając

energicznie. Sposób zobojętniania prowadzi się albo w stałej temperaturze albo w połączeniu ze zmianą temperatury, chociaż na ogół korzystniej jest utrzymywać mieszaninę w stałej temperaturze w celu uchronienia racematu przed produktem zanieczyszczającym.

Zobojętnianie można prowadzić za pomocą każdej żądanej zasady, takiej jak na przykład wodorotlenek amonowy, wodorotlenek sodowy, tlenek magnezu, wodorotlenek potasowy itd. oraz węglany lub kwaśne węglany tych metali. Gdy kation tworzy rozpuszczalne sole z rozpuszczającym się kwasem i z pochodną fenyloalaniny, zobojętnianie można prowadzić w obecności zaszczipiających kryształków. Gdy tworzą się sole nierozpuszczalne, przesycony roztwór należy przesać przed zaszczepieniem. Należy unikać zasad tworzących nierozpuszczalne sole z pochodną alaniny, ponieważ będą zobojętniać kwas i racemat będzie się wytrącać z roztworu.

Inny sposób tworzenia przesyconego roztworu polega na odpędzeniu rozpuszczalnika z nasyconego roztworu albo przez podniesienie temperatury albo obniżenie ciśnienia. Ten sposób jest szczególnie korzystny, gdy wodny roztwór zawiera małą ilość polarnego rozpuszczalnika, takiego jak metanol, który jest bardzo lotny.

Inny sposób tworzenia przesyconego roztworu polega na rozpuszczaniu aminokwasu w nadmiarze kwasu, którego bezwodnik kwasowy jest lotny z roztworu wodnego i przeprowadzeniu roztworu w przesycony roztwór przez odpędzenie bezwodnika kwasowego z nasyconego roztworu. Przykładem takiego kwasu jest kwas siarkawy, którego pierwsza stała jonizacji wynosi powyżej 10^{-3} .

A więc według tej odmiany sposobu, nasycony roztwór racemicznego aminokwasu w postaci kwaśnej soli siarczynowej tworzy się przez przepuszczenie dwutlenku siarki przez papkę z pochodnej dwufenyloalaniny lub przez dodanie nadmiaru tej pochodnej do roztworu SO_2 w wodzie. Nadmiar aminokwasu stosuje się w każdym przypadku w celu osiągnięcia co najmniej 10% rozpuszczonego aminokwasu występującego w końcowym przesyconym roztworze w postaci wolnej zasady.

Nierozpuszczony produkt oddziela się i przesącz zaszczepia jak poprzednio. Następnie zaszczepiony przesącz ogrzewa się do wrzenia pod ciśnieniem atmosferycznym albo pod zmniejszonym lub przedmuchiwa obojętnym gazem, takim jak azot, ażeby usunąć część SO_2 i utworzyć roztwór przesycony wolnym aminokwasem. I znowu wyosobnia się przez odsączenie optycznie czynny aminokwas o wysokim stopniu czystości.

Proces ten jest szczególnie korzystny do stosowania w sposób ciągły. Korzystną w tym przypadku jest nie tylko możliwość prowadzenia procesu w sposób ciągły lecz i to, że nie powstają jak przy metodzie zobojętniania, nieorganiczne sole w zawracanym ługu macierzystym. Jednakże pod względem ekonomicznym korzystniejsza jest metoda termiczna.

Bardzo ważną zaletą wynalazku jest to, że bez względu na sposób prowadzenia procesu, ciągły

czy okresowy otrzymuje się bardzo czysty enancjomorf. Czy prowadzi się proces w sposób ciągły, czy też okresowo, otrzymuje się zasadniczo czysty izomer to znaczy zawierający ponad 97% do około 100% jednego z enancjomorfów. Żaden inny prosty i bezpośredni proces, stosowany z innymi związkami, nie daje tak całkowitego rozdzielania i literatura nie podaje sposobu rozdzielania racematu metodą ciągłą.

Proces w sposób ciągły prowadzi się przez wprowadzanie nasyconego lub prawie nasyconego roztworu α -metylo-DOPA w niealkalicznym wodnym roztworze do oddzielnych krystalizatorów zawierających kryształy zaszczepiające enancjomorfów i wytwarzanie przesyconych roztworów w sposób ciągły w obecności kryształów zaszczepiających każdego enancjomorfa, które to roztwory następnie częściowo krystalizują. Oddzielne krystalizacje każdego enancjomorfa można prowadzić szeregowo lub równolegle.

Gdy krystalizację prowadzi się szeregowo ług macierzysty z pierwszej krystalizacji przeprowadza się do następnej, ług macierzysty pochodzący z drugiej krystalizacji zawraca się w sposób ciągły do naczynia, w którym prowadzi się rozpuszczanie, a nasycony roztwór wprowadza się do krystalizatorów. Gdy krystalizację prowadzi się równolegle strumień nasyconego roztworu dzieli się na 2 części, każdą część wprowadza się do jednego z krystalizatorów, a ługi macierzyste łączy się z powrotem i zawraca do stadium rozpuszczania. Dodatkowy racemat wprowadza się regularnie do naczynia do rozpuszczania, ażeby utrzymać jego zawartość w stanie nasyconym przez stałą obecność w nim racematu w postaci stałej. W ten sposób można osiągnąć całkowite rozdzielanie racemicznego aminokwasu na jego dwa enancjomorfy.

Charakter ciągły tego procesu zależy od regulowania prędkości przenoszenia odpowiednich roztworów do każdego kolejnego naczynia w obwodzie, ażeby utrzymać stałe w każdym krystalizatorze warunki do krystalizacji zaszczepionego enancjomorfu. Naczynie do rozpuszczania utrzymuje się w odpowiedniej temperaturze, jeżeli stosuje się temperaturową metodę wytwarzania przesyconego roztworu lub traktuje za pomocą SO_2 z regulowaną prędkością, jeżeli stosuje się metodę lotnego bezwodnika kwasowego.

Okresowo dodaje się więcej racematu, żeby utrzymać trwale stałą fazę w naczyniu do rozpuszczania. Nasycony roztwór przeprowadza się z regulowaną prędkością przez filtr (w celu zapobieżenia przenoszenia stałego racematu) do pierwszego krystalizatora zawierającego kryształy zaszczepiające. W krystalizatorze tworzy się w sposób ciągły przesycony roztwór w obecności zaszczepiających kryształów (przez utrzymywanie temperatury w właściwym zakresie, stałe dodawanie zobojętnianej zasady, przedmuchiwanie obojętnym gazem, utrzymywanie obniżonego ciśnienia itd. w zależności od stosowanej metody).

W metodzie szeregowej ług macierzysty (przesycony obecnie jednym enancjomorfem) usuwa się w sposób ciągły znowu przez filtr do drugie-

go krystalizatora i zaszczepia drugim enancjomorfem. Z drugiego krystalizatora przeprowadza się podobnie ług macierzysty z powrotem do naczynia do rozpuszczania i prędkość każdego takiego przenoszenia starannie reguluje się tworząc zrównoważony układ. W celu zapewnienia odzyskiwania w drugim krystalizatorze zasadniczo całej ilości drugiego enancjomorfu z mieszaniny racemicznej korzystnie jest przepuszczać dodatkowo przez zawartość krystalizatora małą ilość SO_2 .

W przypadku stosowania metody zróżnicowanej temperatury drugi krystalizator powinien mieć temperaturę nieco niższą, lecz nie jest to absolutnie konieczne do odzyskiwania pewnej ilości drugiego enancjomorfu. Każdy krystalizator jest napełniony do pewnego poziomu pozostającą papką, a wykryszalowany enancjomorf usuwa się regularnie, żeby warstwa papki nie była za gruba. Usuwana papkę przesącza się i przesącz albo zawraca do naczynia z którego papkę usunięto albo przeprowadza do naczynia do rozpuszczania.

W metodzie równoległej krystalizacji nasycony roztwór rozdziela się i w sposób ciągły przeprowadza do dwóch oddzielnych krystalizatorów. Papkę z wykryszalowanego enancjomorfu miesza się i przelewa przez filtr. Ługi macierzyste łączy się i zawraca do naczynia do rozpuszczania.

Wynalazek wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Z 37 g racemicznej α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny i 100 cm³ 1 n kwasu solnego sporządza się papkę w temperaturze 35°C. Nadmiar stałego produktu odsącza się i otrzymuje nasycony roztwór zawierający 34,6 g racemicznego aminokwasu, z którego około 61% występuje w postaci chlorowodoru. Następnie roztwór zaszczepia się w temperaturze 35°C 7 g uwodnionej L- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (6,2 g bezwodnego produktu) po czym mieszaninę oziębia się do temperatury 20°C w ciągu 30 minut i pozostawia na 1 godzinę w temperaturze 20°C. Wydzielony produkt odsącza się, przemywa 2 razy 10 cm³ zimnej wody i suszy w próżni. Wydajność wynosi 14,1 g L- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny w postaci półtora wodzianu 100%-owej czystości, zdefiniowanej za pomocą oznaczania skręcalności kompleksu z miedzią.

Porcja ługów macierzystych z poprzedniego stadium (45 ml) zawiera 3,65 g kwasu solnego i 104 g α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, w której jest 61% nadmiaru postaci D. Ług macierzysty ogrzewa się do temperatury 35°C i miesza z 2,4 g racematu. Nadmiar stałej substancji usuwa się przez odsączenie. Przesącz stanowi roztwór zawierający około 12,2 g α -metylo-DOPA, składającej się z 67% chlorowodoru. Przesącz zaszczepia się w temperaturze 35°C 2,7 g uwodnionej D- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (2,4 g bezwodnej), po czym mieszaninę oziębia się do temperatury 20°C w ciągu 30 minut i pozostawia w temperaturze 20°C w ciągu 1 godziny. Wytrącony produkt oddziela się przez odsączenie, przemywa dwukrotnie 5 cm³ zimnej wody i suszy w próżni. Otrzymuje się w całości 5,5

D- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny w postaci półtora wodzianu, o czystości 100%. Ługi macierzyste zawierają racemiczny aminokwas, z nieznacznym nadmiarem drugiego enancjomorfu. Te ługi macierzyste zawraca się następnie do procesu i stosuje jako roztwór kwasu do wytwarzania pierwotnej mieszaniny reakcyjnej.

Przykład II. 10 g DL- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (postać krystaliczna II A, którą charakteryzują w badaniu promieniami X wierzchołki (2 θ miedzi Ka) przy 9°, 11° i 23°) dodaje się do 50 cm³ 0,5 n kwasu solnego w temperaturze 35°C. Utworzoną zawiesinę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 35°C. Nierozpuszczone stałe substancje odsącza się, po wysuszeniu ważą one 0,22 g. Temperaturę przesącza i papki podnosi się podczas sączenia do 35°C. Dodaje się 1,5 g L- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny do przesącza również w temperaturze 35°C. Zaszczepiony przesącz oziębia się do temperatury 20°C z prędkością 1/2°C na minutę, pozostawia na godzinę i sączy. Mokry placek waży 4,11 g (2,93 g po wysuszeniu w temperaturze 40°C). Produkt jest półtorawodzianem o skręcalności właściwej soli miedzi, przy długości fali świetlnej 589 m μ + 170°C. Wydajność izomeru wynosi 26%.

Przykład III. Z 48 g DL- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (postać I, w promieniach X charakterystyczne wierzchołki (2 θ miedzi Ka) przy 10° i 13°) i 100 cm³ 2 n kwasu solnego sporządza się papkę w temperaturze 25°, w ciągu 1 godziny. Nierozpuszczony stały produkt odsącza się i suszy, po wysuszeniu waży 0,90 g. Do przesącza dodaje się 8,0 g kryształków zaszczepiających z L- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny i wprowadza 40 cm³ 2 n wodorotlenku sodowego, z szybkością 1/2 cm³ na minutę. Utrzymuje się temperaturę 25°C. Zawiesinę pozostawia się na 1 godzinę w temperaturze 25°C, po czym odsącza. Suchy produkt (łącznie z produktem zaszczepiającym) waży 18,5 g. Jest to półtorawodzian L- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, o skręcalności właściwej jego soli miedzi przy długości fali świetlnej 589 m μ + 170°C. Wydajność izomeru wynosi 39%.

Przykład IV. Z 35 g DL- α -metylo-3,5-dwuhydroksyfenyloalaniny i 200 cm³ 0,46 molowego wodnego roztworu dwutlenku siarki sporządza się papkę w temperaturze 24°C. Po 70 minutach papkę sączy się pod ciśnieniem azotu. Nierozpuszczony stały produkt waży 10,8 g 210 cm³ (całość = 214 cm³) przesącza i 12,6 g D- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny umieszcza się w kolbie Mortona na 500 cm³, zaopatrzonej w mieszadło i rurki wlotowe dla azotu. Mieszadło uruchamia się z prędkością 420 obrotów/minutę i przez urządzenie kontrolujące wilgotność gazu wprowadza 28,316 litra azotu do krystalizatora w ciągu 35 minut. Następnie pozostawia się papkę na godzinę w temperaturze 24°C i sączy pod ciśnieniem azotu. Otrzymuje się 14,6 g produktu, łącznie z materiałem zaszczepiającym. Ługi macierzyste mierzkuje się wodorotlenkiem sodowym do zabarwienia niebieskiego wobec zieleni bromokrezolo-

wej. Zawartość dwutlenku siarki odpowiada stosowanemu roztworowi wodorotlenku sodowego. Stężenie dwutlenku siarki w tej metodzie wynosi 0,28 mola. Otrzymuje się półtorawodzian D- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, przy czym skręcalność właściwa jego soli miedzi wynosi $\div 170$ — 172°C przy długości fali świetlnej 589 m μ . Wydajność izomeru D wynosi 17%.

Przykład V. Urządzenie stosowane do krystalizacji metodą ciągłą składa się z trzech 3-litrowych ze szkła pyrexowego kociołków zaopatrzonych w 4 szklane przegrody i 4 łopatkowe wirniki turbinowe. Każde naczynie zaopatrzone jest w wewnętrzny filtr $1,6 \times 9,16$ cm z pyrexu o średniej porowatości. Stosowanie tego filtra umożliwia prowadzenie operacji przy każdym pożądanym stężeniu zawiesiny produktu stałego. W każdym krystalizatorze (to znaczy w 2 naczyniach) jest przewód do usuwania papki. Regulowanie temperatury prowadzi się przez umieszczenie naczyń w termostatycznej kąpieli. Każde naczynie jest zaopatrzone w termometr do mierzenia temperatury. Roztwory przepompowuje się z jednego do drugiego naczynia w obwodzie zamkniętym, stosując pompy perystaltyczne i przewody z gumy. Azot dostarcza się do krystalizatorów poprzez przepływomierze. Kociołek do rozpuszczania zaopatrzony jest w przepływomierz do mierzenia wprowadzanego dwutlenku siarki.

Typowy przebieg procesu jest następujący. Każdy kociołek napełnia się cieczą z kociołka z poprzedniego przebiegu. Temperaturę kąpieli nastawia się na 42°C , ażeby temperatura wewnętrzna kociołka wynosiła 40°C . Dodaje się 94,3 g kryształków zaszczipających L do krystalizatora L, 98,4 g kryształków zaszczipających D, do krystalizatora D i 480 g α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, odsączonej od ługu z naczynia do rozpuszczania z poprzedniego przebiegu, wprowadza się do naczynia do rozpuszczania z prędkością 50 cm³/minutę. Dwutlenek siarki doprowadza się do naczynia do rozpuszczania z prędkością 1 litra/minutę.

Azot przepuszcza się przez krystalizator D z prędkością 4,8 litrów/minutę, a przez krystalizator L — 0,96 litra/minutę. Dodaje się 30 g DL- α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny do naczynia do rozpuszczania co każde 1/2 godziny. Pobiera się próbki z każdego naczynia co 1/2 godziny i bada na zawartość dwutlenku siarki przez miareczkowanie wodorotlenkiem sodowym do niebieskiego zabarwienia wobec zieleni bromokrezolowej i na zawartość α -metylo-DOPA przez absorpcję w nadfiolecie przy 281 m μ w spektrofotometrze Beckmana. Wartości te są stałe i przedstawiają się następująco:

	Stężenie SO ₂ (mole/ /litr)	Stężenie α -metylo- -DOPA (mole/ /litr)
Naczynie do rozpuszczania	0,63	0,58
Krystalizator D	0,30	0,515
Krystalizator L	0,25	0,47

Po prowadzeniu operacji w tych warunkach w ciągu 6 godzin proces zatrzymuje się. Zawartości każdego naczynia sączy się. Odzyskuje się 258 g izomeru D (łącznie z kryształkami zaszczipającymi) z krystalizatora D, 267 g izomeru L z krystalizatora L i 359 g kryształów DL z naczynia do rozpuszczania. Izomery są półtorawodzianami. Skręcalność soli miedziowej izomeru L wynosi $+170^\circ$, 172° i 589 m μ , a izomeru D $\div 170^\circ$, 172° i 589 m μ . Zdolność produkcyjna izomeru L na półtora litra pojemności krystalizacyjnej wynosi 26 g/godzinę. Wydajność — 97,4%.

Przy uruchomieniu układu ciągłego początkowego przebiegu procesu, naczynie do rozpuszczania napełnia się 3 litrami wody i wprowadza się SO₂ z prędkością 1,8 litra/minutę. Dodaje się około 1 kg racematu. Gdy zawartość SO₂ wynosi 0,64 mola zaczyna się przeprowadzanie nasyconego roztworu przez wewnętrzny filtr do krystalizatora D z prędkością 50 cm³/minutę. Następnie wprowadza się do rozpuszczania wodę z taką samą prędkością, żeby utrzymać stałą objętość. Co każde pół godziny dodaje się 28 g racematu do naczynia do rozpuszczania.

Gdy krystalizator D zawiera 1200 cm³, przepuszcza się strumień azotu z prędkością 4,8 litra/minutę i dodaje się 100 g D- α -metylo-DOPA. Gdy krystalizator zawiera 1500 cm³ rozpoczyna się usuwanie ługu macierzystego z prędkością 50 cm³/minutę przez filtr. Pierwszy ług macierzysty przepompowuje się do krystalizatora L.

Gdy krystalizator L zawiera 1200 cm³ roztworu dodaje się 100 g L- α -metylo-DOPA i przepuszcza azot z szybkością 0,96 litrów/minutę. Gdy krystalizator L zawiera 1500 cm³ rozpoczyna się usuwanie ługu macierzystego przez wewnętrzny filtr z prędkością 50 cm³/minutę. Drugi ług macierzysty ładuje się do naczynia do rozpuszczania i zaprzestaje dodawania wody. Dalej proces kontynuuje się jak wyżej.

Przykład VI. Urządzenie składa się z 3 litrowych naczyń, trzech pomp, jednego wewnętrznego filtra, dwóch filtrów do odsączania produktu stałego, mieszał, termometrów, węży gumowego i kąpieli o stałej temperaturze. Układ jest następujący: pierwszy kociołek umieszczony w kąpieli stanowi naczynie do rozpuszczania zaopatrzone w mieszał, termometr, wewnętrzny porowaty filtr. Odprowadzenie z filtra dzieli się na dwa przewody, z których każdy przechodzi przez pompę i prowadzi do jednego z dwóch naczyń — krystalizatorów, z których każdy jest również zaopatrzony w termometr, mieszał i umieszczony jest w kąpieli. Przelew z każdego naczynia prowadzi do filtra. Przewody do przesączu z tego ostatniego łączą się i przechodzą przez pompę z powrotem do naczynia do rozpuszczania.

Przy rozpoczęciu procesu operacje prowadzi się następująco:

Do naczynia do rozpuszczania wprowadza się 2600 ml 0,1 n kwasu solnego i 226 g DL- α -metylodwuhydroksyfenyloalaniny. Papkę ogrzewa się do temperatury 35°C w kąpieli o temperaturze

35°C przez całą operację. W krystalizatorach rozpuszcza się 152,4 g DL- α -metylodwuhydroksyfenyloalaniny w 3100 ml 0,1 n kwasu solnego w temperaturze 20°C. Roztwór przesącza się, w celu usunięcia wszystkich cząstek zawiesiny i przenosi do krystalizatorów — w ilości 1550 ml do krystalizatora D, 1610 ml do katalizatora L. Obydwa krystalizatory doprowadza się do temperatury 20°C za pomocą łaźni wodnej. Dodaje się 17,7 g D- α -metylodwuhydroksyfenyloalaniny (jako wodzianu) o wysokiej czystości, do katalizatora D i 17,7 g L-izomeru (jako wodzianu) do krystalizatora L.

Rozdzielanie racematu przez krystalizację prowadzi się pompując z naczynia do rozpuszczania przez wewnętrzny porowaty filtr roztwór DL- α -metylodwuhydroksyfenyloalaniny z prędkością 24 ml/minutę i dostarczając 12 ml/minutę do każdego krystalizatora (D i L). Z każdego krystalizatora papka przechodzi do filtra. Z każdego filtra w regularnych odstępach czasu zawraca się jednakową objętość ługu macierzystego D i ługu macierzystego L, do leja zasilającego naczynie do rozpuszczania, w którym obydwie strumienie zostają wymieszane, po czym wprowadzone do naczynia do rozpuszczania.

W ciągu 9 godzin prowadzenia procesu dodaje się 108,2 g DL- α -metylodwuhydroksyfenyloalaniny w postaci stałej do naczynia do rozpuszczania. Podobnie dodatkowe 8,85 g czystych izomerów D i L w postaci stałej wprowadza się do odpowiednich krystalizatorów. Po zakończeniu przebiegu procesu papkę w każdym naczyniu oddzielnie odsącza się i pobiera próbki stałych produktów i przeźroczystego roztworu i bada. Z tych przesączów i stałych produktów z ciągłych filtrów otrzymuje się 47,75 g izomeru D (jako wodzianu) i 51,8 g izomeru L (jako wodzianu) wykazujących zawartość czystych izomerów, po odliczeniu kryształów zaszczepiających w ilości 21,25 g izomeru D i 24,8 g izomeru L. Optyczną czystość tych produktów oznacza się za pomocą skręcalności roztworu kompleksów z glinem i wynosi ona $[\alpha]_D = +26,3^\circ$, $[\alpha]_D = -26,2^\circ$.

Analiza cieczy i nierozpuszczonych części stałych z naczynia do rozpuszczania wykazuje 98,5% α -metylodwuhydroksyfenyloalaniny.

Przykład VII. Z 15 g DL- α -metylo-DOPA i 200 cm³ 0,001 n kwasu solnego sporządza się papkę w ciągu 20 minut w temperaturze 35°C. Papkę sączy się i przesącz zaszczepia 1,75 g półtorawodzianu L- α -metylo-DOPA. Roztwór oziębia się o 1/2°C na minutę do temperatury 20°C, łagodnie mieszając w ciągu 1 godziny. Produkt odsącza się, przemywa dwukrotnie 3 cm³ zimnej wody i suszy w próżni. Otrzymuje się 1,5 g czystego bezwodnego produktu o 99% czystości optycznej.

Przykład VIII. 2 g DL- α -metylo-DOPA rozpuszcza się w 50 cm³ destylowanej wody ogrzewając do temperatury 75°C. Roztwór przesącza się i zaszczepia 0,5 g półtorawodzianu L- α -metylo-DOPA. Następnie oziębia się do temperatury 25°C i pozostawia na 1,5 godziny łagodnie mieszając. Produkt odsącza się, przemywa 4 cm³ zimnej wo-

dy i suszy w próżni. Otrzymuje się 191 mg czystego bezwodnego produktu, o 100% optycznej czystości.

Przykład IX. Urządzenie składa się z trzech 3-litrowych naczyń, z których każde otoczone jest 5 ogrzewającą lub chłodzącą kąpielą. Każde naczynie jest zaopatrzone w mieszało i filtr wewnętrzny, z którego odprowadzenie skierowane jest do przewodu wyjściowego. Pierwsze naczynie przeznaczone jest do rozpuszczania i zawiera 10 DL- α -metylo-DOPA w postaci stałej oraz nasycony roztwór. Kąpiel utrzymywana jest w temperaturze 75°C. Przewód wyjściowy z filtra wewnętrznego rozdziela się na 2 przewody, z których 15 każdy prowadzi do innego z pozostałych naczyń-krystalizatorów, poprzez pompę pomiarową i wymiennik ciepła, utrzymywany w temperaturze 45°C za pomocą oziębiającej wody krążącej w płaszczu.

Każdy przewód przechodzi następnie przez drugi filtr (ażeby zapobiec przechodzeniu racematu, który mógłby krystalizować w wymienniku ciepła i zanieczyszczać krystalizację) do jednego z krystalizatorów. Kąpiele otaczające krystalizatory 25 mają temperaturę 35°C, a w każdym krystalizatorze znajduje się przesycony roztwór i zaszczepiające kryształy enancjomorfu. Przewód wyjściowy z wewnętrznego filtra w każdym krystalizatorze przechodzi przez pompę pomiarową, po 30 czym przewody te łączą się w jeden i tworzą przewód zawracający do naczynia do rozpuszczania.

Przy rozpoczęciu doświadczenia, krystalizatory są napełnione roztworami racematu początkowo 35 prawie nasyconymi, w temperaturze kąpeli 35°C, lecz wolnymi od rozpuszczanego materiału. Roztwory te zawierają 0,069 równoważników SO₂ na litr. Do każdego krystalizatora wprowadza się 225 g kryształów zaszczepiających na litr roztworu. Do jednego krystalizatora dodaje się kryształy postaci D, do drugiego — L. Następnie do naczynia do rozpuszczania wprowadza się stały racemat i nasycony roztwór zawierający 0,069 40 równoważników SO₂ na litr i ogrzewa mieszając aż roztwór nasyci się w temperaturze 75°C. Roztwór ten następnie przepompowuje się przewodami odprowadzającymi do krystalizatora, z taką prędkością, żeby nominalny okres przebywania w 45 każdym krystalizatorze wynosił 1 godzinę. W tym samym czasie ługi macierzyste z krystalizatorów przepompowuje się z powrotem do naczynia do rozpuszczania z taką samą prędkością.

Pompowanie kontynuuje się w obwodzie, przy 55 okresowym dodawaniu stałego racematu do naczynia do rozpuszczania w celu utrzymania występowania w nim stałego racematu. Porcje wykrystalizowanego produktu usuwa się okresowo z każdego krystalizatora, sączy i przesącz zawraca do naczynia do rozpuszczania, stosując oddzielny przewód z przewodu zawracającego, którego wlot jest połączony z krystalizatorem, w czasie używania krystalizatora. Usuwanie krystalicznej papki często jest wystarczające do utrzymania w 60 każdym krystalizatorze stężenia kryształów 225 g/litr.

Z każdego naczynia pobiera się od czasu do czasu próbki do analizy, za pomocą której otrzymuje się wyniki z odzyskiwanych zawartości każdego naczynia, na podstawie których można sporządzić bilans materiałowy.

Wyniki te są następujące:

Stężenie α -metylo-DOPA	(g/litr)
naczynie do rozpuszczania	55—58
krystalizator D	50—53
krystalizator L	50—53

Jakość produktu (skręcalność właściwa kompleksu z Cu):

D $\pm 152^\circ$ przy długości fali świetlnej 546 m μ
L $\pm 152^\circ$ przy długości fali świetlnej 546 m μ

Zdolność produkcyjna: 1—9 g/litr/godzinę.

Bilans materiałowy

1. Wsad	832,0 g D L	20
2.	301,0 g zaszczepiających krysz. D	
3.	301,0 g " " L	
4. Wydobycie	429,6 g D	
5.	422,1 g L	
6.	257,0 g stałego produktu DL w naczyniu do rozpuszczania	25
7. Wydobycie	221,8 g D L w ługach	
8.	34,9 g straty wskutek przemywania	
9.	25,0 g straty na próbki	30
10. Czysty produkt	128,6 g D	
12.	121,1 g L	

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób rozdzielania racematu α -metylo-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny, **znamienny tym**, że przesycony roztwór racematu o zawartości 0—90% pochodnej alaniny w postaci soli ami-

nowej rozpuszczalnego w wodzie kwasu nieamfoterycznego zaszczepia się kryształami zadanego izomeru optycznego, wykrystalizowany enancjomer oddziela, a przesącz zaszczepia się drugim izomerem i po wykrystalizowaniu enancjomeru i oddzieleniu przesącz zawierający zasadniczo pozostały racemat zawraca się do obiegu, przy czym wszystkie te czynności dokonuje się w sposób ciągły z prędkością odpowiednią do utrzymania stałego obiegu.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że przesycony roztwór racematu rozdziela się na dwie porcje, każdą z tych porcji zaszczepia się kryształkiem innego izomeru, oddziela w sposób ciągły utworzone krystaliczne enancjomery, a przesącze łączy się i zawraca do obiegu w celu sporządzenia nowego przesyconego roztworu racematów, przy czym oddzielanie kryształów prowadzi się z szybkością odpowiednią do utrzymania stałego obiegu.
3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że do przesyconego roztworu racematu zawierającego 10—90% pochodnej alaniny w postaci soli aminowej rozpuszczalnego w wodzie kwasu posiadającego co najmniej jeden wodór kwasowy o stałej dysocjacji większej od 10^{-3} wprowadza się kryształy zaszczepiające w ilości co najmniej 5 g/litr roztworu.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że jako produkt wyjściowy stosuje się przesycony roztwór, sporządzony przez utworzenie zasadniczo nasyconego roztworu racematu w wodnym roztworze rozpuszczalnego w wodzie nieamfoterycznego kwasu, którego bezwodnik kwasowy jest łatwo lotny, po czym oddziela się nadmiar racematu i odpędza część tego bezwodnika kwasowego.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako bezwodnik kwasowy stosuje się dwutlenek siarki.