



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 2

Zgłoszono: 15. VII. 1965 (P 110 033)

Pierwszeństwo: 18. VII. 1964 Holandia

MKP C 07 d 27/06

MM

Opublikowano: 25. X. 1968

UKD

Właściciel patentu: Stamicarbon N. V., Heerlen (Holandia)

Sposób otrzymywania kwasu L- pirolidonokarboksylowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania kwasu L-pirolidonokarboksylowego z racematów kwasu D(+)- i L(-)-pirolidonokarboksylowego.

Kwas L(-)-pirolidonokarboksylowy jest ważnym produktem wyjściowym w wytwarzaniu na drodze hydrolizy kwasu L(-)-glutaminowego lub soli tego kwasu. Otrzymywany przez syntezę kwas pirolidonokarboksylowy jest nieczynny optycznie i należy go najpierw rozszcześcić na jego antypody.

Znanym sposobem rozdzielania jest przeprowadzenie racematów w związki łatwe do rozdzielania na antypody optyczne za pomocą takich związków, jak D- i L- ester alkilowy C₁-C₇ tyrozyny (opis patentowy St. Zjedn. Amer. nr 2.830.996) lub D α-feniloetyloamina (japoński opis patentowy nr 1761/1962). Związki te rozdziela się na antypody optyczne, a następnie przeprowadza się w wolne, optycznie czynne kwasy.

Sposobem według wynalazku jako związek optycznie czynny, za pomocą którego racematy kwasu D(+) i L(-)-pirolidonokarboksylowego przeprowadza się w sole, stosuje się L(-)-α-amino-ε-kaprolaktam, po czym wyodrębnia się sól kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego, którą przeprowadza się w wolny kwas optycznie czynny.

Przy tym tworzeniu się soli jest zbędne dobieranie stechiometrycznego stosunku molowego między kwasem pirolidonokarboksylowym i L(-)-α-amino-ε-kaprolaktamem. W zależności od okoliczności, w jakich następuje tworzenie się soli i od sposobu

2

w jaki przerabia się dalej powstającą mieszaninę reakcyjną, dobiera się odpowiednio stosunek molarowy.

Mieszaninę reakcyjną, otrzymaną przy tworzeniu się soli, można rozdzielać z odpowiedniego rozpuszczalnika przez frakcjonowaną krystalizację. Szczególnie odpowiednimi rozpuszczalnikami są niższe alkanole, zwłaszcza etanol.

Wykryształizowaną sól kwasu L-pirolidonokarboksylowego i L(-)-α-amino-ε-kaprolaktamu rozpuszcza się w wodzie i przepuszcza przez jonit, przy czym L(-)-α-amino-ε-kaprolaktam zostaje całkowicie zatrzymany, a przechodzi roztwór kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego.

Szczególnie dobre wyniki osiąga się w sposobie według wynalazku, gdy po utworzeniu się soli, mieszaninę reakcyjną wydziela się w postaci stałej na przykład przez suszenie rozpryskowe wodnego roztworu mieszaniny reakcyjnej. Otrzymaną substancję poddaje się selektywnej ekstrakcji rozpuszczalnikiem, zwłaszcza etanolem.

Tworzenie się soli może nastąpić w środowisku, w którym występuje uprzywilejowane wytrącenie soli jednego diastereoizomeru. Tak zwana sól-LL (sól kwasu L (-)-pirolidonokarboksylowego i L (-)-α-amino-ε-kaprolaktamu) wytrąca się przede wszystkim na przykład w izopropanolu.

Sposób według wynalazku można wykonywać w znany w tej dziedzinie sposób między innymi przez regenerację i zwracanie do obiegu L (-)-α-

-amino-ε-kaprolaktamu, przez racemizację nie połączonych optycznych antypodów kwasu pirolidonokarboksylowego, recyrkulację występujących racematów i oddzielenie połączonych optycznych antypodów kwasu pirolidonokarboksylowego w stanie czystym.

Kwas L(-)-pirolidonokarboksylowy, zawierający jeszcze niewielkie ilości kwasu DL-pirolidonokarboksylowego, można według wynalazku w prosty sposób oczyszczać dzięki temu, że racemiczny kwas pirolidonokarboksylowy jest nierozpuszczalny w wodzie nasyconej kwasem L(-)-pirolidonokarboksylowym. Jednakże występuje przy tym opóźnienie krystalizacji. Korzystne jest więc wytwarzanie nasyconego roztworu kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego przez dodawanie zanieczyszczonego kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego do roztworu zawierającego znaczną ilość kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego.

Po doprowadzeniu roztworu do stanu nasycenia, wydziela się z niego stałą substancję krystaliczną, która głównie składa się z racemicznego kwasu pirolidonokarboksylowego.

Przykład I. 12,9 g racemicznego kwasu pirolidonokarboksylowego rozpuszcza się w 250 ml 96% etanolu. Roztwór ogrzewa się i miesza z gorącym roztworem z 12,8 g L(-)-α-amino-ε-kaprolaktamu w 150 ml 96% etanolu. Mieszaninę oziębia się do temperatury pokojowej, w której to temperaturze wykrystalizowuje sól -LL. Po trzech godzinach krystalizacja jest zakończona całkowicie i masę krystaliczną odsącza się, przemywa i suszy. Sól tę (9,7 g) rozpuszcza się w wodzie i przepuszcza przez jonit, przy czym L(-)-α-amino-ε-kaprolaktam zostaje całkowicie zatrzymany, a przechodzi roztwór kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego. Po stężeniu tego wodnego roztworu oznacza się zdolność skręcania otrzymanego kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego. Okazuje się, że skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -10,2^\circ$ ($c = 8, \text{H}_2\text{O}$), co odpowiada optycznej czystości 95%. Wydajność 75,4%.

Przykład II. 25,8 g racemicznego kwasu pirolidonokarboksylowego rozpuszcza się w 300 ml gorącego izopropanolu. Do roztworu podczas mieszania dodaje się powoli 12,8 g L(-)-α-amino-ε-kaprolaktamu rozpuszczonego w 40 ml izopropanolu, utrzymując temperaturę 80°C. Wytrącony osad soli -LL odsącza się w temperaturze 75°C przemywa i suszy. Dalszą obróbkę otrzymanej soli -LL (18,9 g) prowadzi się tak, jak w poprzednim przykładzie. Skręcalność właściwa otrzymanego kwasu L-pirolidonokarboksylowego wynosi $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -9,6^\circ$ ($c = 8, \text{H}_2\text{O}$) co odpowiada 93% czystości optycznej. Wydajność 73,6%.

Przykład III. 20 g stałego produktu, otrzymanego z rozpryskowego suszenia wodnego roztworu racemicznego kwasu pirolidonokarboksylowego i L(-)-α-amino-ε-kaprolaktamu w stosunku stechiometrycznym, miesza się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 37°C z 50 ml 96% etanolu. Następnie stałą pozostałość odsącza się i ponownie w taki sam sposób traktuje etanolem. Wreszcie znowu odsącza się i otrzymaną w ten sposób stałą

sól -LL suszy. W sumie otrzymuje się 8,8 g soli -LL-, którą przerabia się dalej jak w przykładzie A1. Uzyskany kwas L-pirolidonokarboksylowy wykazuje następującą skręcalność właściwą:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -10,8^\circ$ ($c = 8, \text{H}_2\text{O}$) co odpowiada 98% czystości optycznej. Wydajność = 88%.

Przykład IV. Otrzymany sposobem według wynalazku kwas L(-)-pirolidonokarboksylowy o optycznej czystości 95,8% oczyszcza się dalej następująco: 27,3 g stałego, zanieczyszczonego kwasu pirolidonokarboksylowego dodaje się do roztworu z 30 g kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego o optycznej czystości 99,3% w 70 g wody. Mieszaninę miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze około 20°C, przy czym oddziela się roztwór nasycony kwasem L(-)-pirolidonokarboksylowym od nierozpuszczonych kryształów. Otrzymana ciecz (120,9 g) zawiera 42,1% wagowych kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego i czystości optycznej 99,3%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania L-kwasu pirolidonokarboksylowego z racematów kwasu D(+)- i L(-)-pirolidonokarboksylowego drogą przeprowadzania kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego w sól za pomocą związku optycznie czynnego, wyodrębniania tej soli z mieszaniny poreakcyjnej, przeprowadzenia jej w wolny kwas, **znamienny tym**, że jako optycznie czynny związek stosuje się L(-)-α-amino-ε-kaprolaktam, a z otrzymanej mieszaniny soli wyosabia się sól kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego, którą przeprowadza się w wolny kwas, który ewentualnie poddaje się dalszemu oczyszczeniu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że z mieszaniny poreakcyjnej, zawierającej sole kwasu L- i D-pirolidonokarboksylowego wyodrębnia się sól kwasu L- przez frakcjonowaną krystalizację z etanolu.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że mieszaninę poreakcyjną zawierającą sole odparowuje się korzystnie drogą suszenia rozpryskowego, po czym z suchej pozostałości wyodrębnia się sól kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego na drodze selektywnej ekstrakcji etanolem.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadzania kwasów w sole prowadzi się w izopropanolu.
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że kwas otrzymany przez rozkład uzyskanej soli kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego i L(-)-α-amino-ε-kaprolaktamu, zanieczyszczony jeszcze małą ilością kwasu DL-pirolidonokarboksylowego, oczyszcza się przez doprowadzenie jego roztworu do stanu nasycenia, przy czym wytrąca się kwas DL-pirolidonokarboksylowy.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że nasycony roztwór kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego otrzymuje się przez wprowadzenie zanieczyszczonego kwasu L(-)-pirolidonokarboksylowego do roztworu już zawierającego kwas L(-)-pirolidonokarboksylowy.