



SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 149/243

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

628 618

⑯ Gesuchsnummer: 12697/77

⑯ Inhaber:
Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals
Roessler, Frankfurt a.M. (DE)

⑯ Anmeldungsdatum: 18.10.1977

⑯ Erfinder:
Dipl.-Chem. Dr. Alfred Maierhofer, Allensbach
(DE)
Dipl.-Chem. Dr. Hans Wagner, Konstanz (DE)

⑯ Patent erteilt: 15.03.1982

⑯ Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

⑯ Patentschrift
veröffentlicht: 15.03.1982

⑤4 Verfahren zur Herstellung von hochreinem S-Carboxymethyl-L-cystein.

⑤7 Ein Verfahren zur Herstellung von hochreinem S-Carboxymethyl-L-cystein durch Umsetzen von L-Cystin in flüssigem Ammoniak mit metallischem Natrium zu dem Dinatriumsalz des L-Cysteins, Abdampfen des Ammoniaks, Umsetzen des Dinatriumsalzes des L-Cysteins mit einer wässrigen Lösung von Chloressigsäure und Ausfällen des gebildeten S-Carboxymethyl-L-cysteins durch Ansäuern des Reaktionsgemisches, welches Verfahren gekennzeichnet ist durch Umsetzen des Dinatriumsalzes des L-Cysteins mit der wässrigen Lösung von Chloressigsäure in Gegenwart eines Reduktionsmittels.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von hochreinem S-Carboxymethyl-L-cystein durch Umsetzen von L-Cystinin flüssigem Ammoniak mit metallischem Natrium zu dem Dinatriumsalz des L-Cysteins, Abdampfen des Ammoniaks, Umsetzen des Dinatriumsalzes des L-Cysteins mit einer wässrigen Lösung von Chloressigsäure und Ausfällen des gebildeten S-Carboxymethyl-L-cysteins durch Ansäuern des Reaktionsgemisches, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Dinatriumsalzes des L-Cysteins mit der wässrigen Lösung von Chloressigsäure in Gegenwart von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent, bezogen auf Chloressigsäure, eines Reduktionsmittels vornimmt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1 bis 5 Gewichtsprozent des Reduktionsmittels einsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel ein Alkalialsalz einer Sauerstoffsäure des Schwefels mit niedriger Oxidationsstufe verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel ein Alkalipyrosulfat verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Ameisensäure verwendet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von hochreinem S-Carboxymethyl-L-cystein durch Umsetzen von L-Cystin in flüssigem Ammoniak mit metallischem Natrium zu dem Dinatriumsalz des L-Cysteins, Abdampfen des Ammoniaks, Umsetzen des Dinatriumsalzes des L-Cysteins mit einer wässrigen Lösung von Chloressigsäure und Ausfällen des gebildeten S-Carboxymethyl-L-cysteins durch Ansäuern des Reaktionsgemisches.

Ein derartiges Verfahren ist in Zburnal Obshchei Khimii, Vol. 33, No. 9, Seiten 2888 bis 2894, September 1963 beschrieben. Bei dem bekannten Verfahren werden jedoch selbst dann, wenn man unter völligem Luftausschluss arbeitet und darauf achtet, dass die Reduktion des eingesetzten L-Cystins quantitativ verläuft, immer Produkte erhalten, die bis zu 2 Gewichtsprozent L-Cystin enthalten, dessen nachträgliche Entfernung wegen der Schwerlöslichkeit beider Substanzen in Wasser erhebliche Schwierigkeiten bereitet.

S-Carboxymethyl-L-cystein (SCC) ist von pharmazeutischem Interesse, da es schleimlösende Eigenschaften besitzt. Zäher Schleim wird durch SCC dünnflüssig und kann dadurch leichter abgehustet werden. Die Atmung wird verbessert und erleichtert. SCC wird daher zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bronchitis, Lungentuberkulose, asthmatischen Erkrankungen sowie Entzündungen im Hals und Luftröhrenbereich verwendet.

Da an pharmazeutische Produkte besonders hohe Reinheitsanforderungen gestellt werden müssen, soll durch die vorliegende Erfindung die Aufgabe gelöst werden, ein hochreines, insbesondere von L-Cystin freies S-Carboxymethyl-L-cystein herzustellen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Dinatriumsalzes des L-Cysteins mit der wässrigen Lösung von Chloressigsäure in Gegenwart von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent, bezogen auf Chloressigsäure, eines Reduktionsmittels vornimmt.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren lässt sich ein hochreines, von L-Cystin vollkommen freies SCC in sehr hoher Ausbeute herstellen.

Vorzugsweise wird das Reduktionsmittel in Mengen von 1 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht der eingesetzten Chloressigsäure, angewandt.

Besonders geeignete Reduktionsmittel sind die Alkalialsalze von Sauerstoffsäuren des Schwefels mit niedriger Oxidationsstufe, z.B. die entsprechenden Dithionite, Sulfoxylate oder Pyrosulfite, und die Ameisensäure.

Die Umsetzung des L-Cystins in flüssigem Ammoniak mit metallischem Natrium erfolgt zweckmässigerweise bei Temperaturen von -60° bis +20°C, Besonders vorteilhaft sind Temperaturen von -5° bis +10°C, um einerseits Kälteenergie zu sparen und andererseits zu hohe Drücke zu vermeiden.

Obwohl für die Umsetzung von einem Mol L-Cystin die stöchiometrische Menge von vier Molen metallischem Natrium ausreichen sollte, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, das Natrium in einem molaren Überschuss von etwa 5 bis 10% einzusetzen. Die Umsetzung ist beendet, wenn die durch den Überschuss an elementarem Natrium hervorgerufene Blaufärbung bestehen bleibt. Das nicht umgesetzte Natrium wird dann nach beendeter Reaktion durch Ammoniumchlorid oder Methanol zerstört.

Das Ammoniak wird, zweckmässigerweise bei Normaldruck, abgedampft und kann für eine erneute Verwendung zurückgewonnen werden. Das zurückbleibende Dinatriumsalz des L-Cysteins wird in Wasser aufgenommen und mit einer wässrigen Lösung von Chloressigsäure umgesetzt, welche gleichzeitig das Reduktionsmittel enthält. Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise bei Temperaturen von +20° bis 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen von 30° bis 50°C. Die Umsetzung erfordert im allgemeinen eine Zeit von etwa einer Stunde. Zur Erzielung hoher Ausbeuten an SCC ist es vorteilhaft, die Chloressigsäure in einem molaren Überschuss von etwa 15 bis 25% einzusetzen.

Wenn die Umsetzung des Dinatriumsalzes des L-Cysteins mit der Chloressigsäure beendet ist, wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einer Mineralsäure, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, auf einen pH von etwa 2,5 bis 3,0 eingestellt. Dabei scheidet sich das gewünschte SCC aus. Es wird abgeschleudert und bei etwa 70° bis 90°C im Vakuum getrocknet.

Zur Erzielung hoher Ausbeuten ist es zweckmässig, sämtliche Operationen unter Luftausschluss, beispielsweise in einer Stickstoffatmosphäre, durchzuführen.

In den nachfolgenden Beispielen wird das Drehvermögen des S-Carboxymethyl-L-cysteins als spezifische Drehung α_D^{20} in Grad · cm³ / dm · g angegeben. Prozentangaben bedeuten stets Gewichtsprozente.

Beispiel 1

50 In einem 2 l-Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und Methanol/Trockeneiskühlung legt man 120 g L-Cystin (0,5 Mol) vor und lässt bei -40°C etwa 1,5 l flüssiges Ammoniak einlaufen. Dann gibt man unter fortwährender Kühlung 50 g Natrium-Metall (2,17 Mol) in Portionen von 1 bis 2 g im Lauf einer Stunde zu. Das Ende der Reduktion ist am Fortbestand der Blaufärbung zu erkennen. Nach beendeter Reaktion wird der Natriumüberschuss durch Zugabe von Ammoniumchlorid zerstört und das Ammoniak bei Normaldruck abgedampft. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser aufgenommen, im Vakuum auf 200 ml eingeengt, um Ammoniak-Reste zu entfernen, und nochmals mit 300 ml Wasser versetzt. Sämtliche Operationen werden unter Stickstoff-Atmosphäre ausgeführt.

Die erhaltene wässrige Lösung von L-Cystein-di-Natriumsalz wird nun bei 20° bis 30°C unter Stickstoff-Atmosphäre im Lauf von 30 Minuten unter Rühren mit einer Lösung von 104 g Chloressigsäure (1,1 Mol) und 4 g Natriumpyrosulfit in 200 ml Wasser umgesetzt. Man lässt noch 15 Minuten bei

20°C nachreagieren, klärt die Lösung über Aktivkohle und versetzt das Filtrat mit 90 ml konzentrierter Salzsäure bis pH 2,5. Hierbei fällt das S-Carboxymethyl-L-Cystein kristallin aus. Das Produkt wird abgesaugt, in 500 ml Wasser gut ange-
rührt, nochmals abgesaugt und bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute:

165 g Δ 92% d. Theorie, bezogen auf L-Cystin;

spezifische Drehung:

$\alpha_D^{20} : -35,7^\circ$ (c = 10 in 1 n NaOH bei pH 6);

Gehalt: 99,5%.

Dünnschichtchromatogramm: einheitlich, frei von L-Cystin.

Beispiel 2

In einem 5 l-Doppelmantel-Edelstahlautoklaven mit Druckschleuse und Solekühlung werden 400 g L-Cystin (1,67 Mol) vorgelegt, der Autoklav dicht verschlossen und aus einer Stahlflasche 3,5 l flüssiges Ammoniak eingefüllt. Im Lauf von 2 Stunden werden 190 g Natrium-Metall (8,26 Mol) über die Druckschleuse zugegeben und die Reaktionstempe-

ratur durch laufende Solekühlung auf +5°C gehalten. Der Druck beträgt 4 bis 6 bar und wird durch gelegentliches Öffnen eines Druckminderventils in dieser Höhe gehalten. Nach beendeter Reaktion wird der Natriumüberschuss durch Zugabe von 20 ml Methanol zerstört und die erhaltene farblose Suspension in einen zweiten 5 l-Rührwerkautoklaven übergedrückt, in dem 3000 ml Wasser vorgelegt sind. Hierbei entweicht der Grossteil des Ammoniaks über ein Druckminderventil. Die erhaltene wässrige Lösung wird nun auf 1000 ml eingeengt und wieder mit 3000 ml Wasser versetzt. Die zuletzt genannte Operation wird unter Stickstoff-Atmosphäre ausgeführt.

Die erhaltene wässrige Lösung von L-Cystein-di-Natriumsalz wird, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit einer Lösung von 346 g Chloressigsäure (3,66 Mol) und 20 g Ameisensäure in 700 ml Wasser umgesetzt.

Ausbeute:

565 g Δ 94,5% d. Theorie, bezogen auf L-Cystin;

$\alpha_D^{20} : -35,7^\circ$; Gehalt 99,5%.

Dünnschichtchromatogramm: einheitlich, frei von Cystin.