

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52392

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 6/01

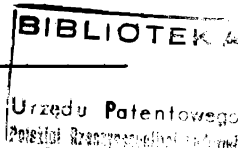
Zgłoszono: 9. VII. 1964 (P 105 145)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 c 101/24

Opublikowano: 15.XI.1966

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Ryszard Palanowski, mgr Marta Serwin-
-Krajewska, mgr Jerzy Wolf

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania monochlorowodoru racemicznej lizyny

1

Znana jest synteza monochlorowodoru racemicznej lizyny, wychodząca z kwasu ϵ -acyloaminokapronowego np. kwasu E-benzoiloaminokapronowego, który otrzymuje się znanymi sposobami z kaprolaktamu. Synteza ta polega na chlorowaniu wyjściowego kwasu środkami chlorującymi jak chlorek tionylu lub chlorek siarczyny w celu wprowadzenia chloru w pozycję α . Środki te muszą być użyte w dużym nadmiarze, a mianowicie w stosunku 5—6 moli na mol chlorowanego acyloaminokwasu.

Koszt środków chlorujących oraz konieczność zubożnienia dużych ilości produktów ich rozkładu stanowią poważne wady tego procesu. W dalszym ciągu synteza polega na wymianie atomu chloru na grupę aminową, co przeprowadza się amoniakiem pod ciśnieniem w wysokiej temperaturze, następnie na wydzieleniu wolnej zasady stanowiącej ϵ -acylolizynę i na odszczepieniu z niej grupy acylowej przez hydrolizę w obecności kwasu solnego. Po hydrolizie otrzymuje się dwuchlorowodorek lizyny, wobec czego ostatnie stadium syntezy polega na odjęciu nadmiaru chlorowodoru, co uskutecznia się w znany sposób dodatkiem równoważnej ilości pirydyny, aby otrzymać monochlorowodorek lizyny. Wydajność aminowania jest niewysoka. Produkt zanieczyszczony pirydyną wymaga starannego oczyszczania, które zachodzi ze stratą. Wobec tego globalna wydajność znanej syntezy monochlorowodoru racemicznej lizyny w

2

przeliczeniu na wyjściowy kwas ϵ -acyloaminokapronowy nie przekracza 30% wydajności teoretycznej.

Stwierdzono, że wprowadzenie chloru w pozycję α do kwasu ϵ -acyloaminokapronowego można skutecznie osiągnąć przez chlorowanie chlorem gazowym bez stosowania środków chlorujących jak chlorek tionylu lub chlorek siarczyny lub stosując te środki jedynie w stosunku molarnym do acyloaminokwasu w celu wstępnego przeprowadzenia tego kwasu w chlorek kwasowy. Ponadto stwierdzono, że wydajność aminowania wodnym roztworem amoniaku zwiększa się wydatnie przez dodatek soli amonowych do tego roztworu. Wreszcie stwierdzono, że zastosowanie pirydyny do odbierania nadmiaru chlorowodoru jest zbędne, gdyż ten sam efekt osiąga się za pomocą alkaliów stosując opisane poniżej warunki zubożnienia. Unika się tą drogą zanieczyszczania produktu pirydyną oraz potrzeby regeneracji i uzupełniania pirydyny.

Według wynalazku kwas ϵ -acyloaminokapronowy podgrzewa się i wprowadza się do niego gazowy chlor. Wygodne aczkolwiek nie konieczne jest stosowanie rozpuszczalnika zwłaszcza rozpuszczalnika chloroorganicznego jako środowiska reakcji chlorowania. Szczególnie korzystne ze względu na wysoką wydajność dalszego chlorowania jest wstępne przeprowadzenie acyloaminokwasu w chlorek kwasowy. W tym celu kwas ϵ -acyloaminokapronowy zwłaszcza w rozpuszczalniku organicz-

nym zadaje się równocząsteczkową ilością chlorku sulfurylu i ogrzewa, a dopiero następnie poddaje działaniu chloru gazowego. Produkt chlorowania ogrzewa się w stężonej wodzie amoniakalnej w obecności soli amonowej pod ciśnieniem. Powstała ϵ -acyloamina wydziela się z cieczy reakcyjnej. Po jej oddzieleniu i przemyciu poddaje się ją hydrolizie kwasem solnym jak w znanej syntezie. Otrzymany dwuchlorowodorek lizyny przeprowadza się w monochlorowodorek za pomocą alkaliów. W tym celu wylicza się potrzebną ilość alkaliów, a dodatkowo kontroluje się wartość pH, którego wartość końcowa powinna wynosić 6,0—6,6. Zeby ułatwić dalsze wydzielenie monochlorowodoru lizyny, tę końcową reakcję przeprowadza się w środowisku alkoholowym. Roztwór po reakcji z kwasem solnym zagęszcza się do konsystencji syropu usuwając nadmiar chlorowodoru i większość wody, rozpuszcza w alkoholu, zwłaszcza w metanolu i zadaje metanolemowym roztworem wodorotlenku sodowego.

Przykład. Do 0,5 mola kwasu ϵ -benzoiloaminokapronowego rozpuszczonego w 125 ml czterochlorku węgla wprowadzono 0,5 mola chlorku sulfurylu i ogrzewano w temperaturze wrzenia czterochlorku pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1½ godziny. Następnie przez mieszaninę reakcyjną przepuszczano chlor gazowy w ogólnej ilości 0,75 mola w ciągu 6 godzin przy temperaturze około 70°. Po skończonym chlorowaniu odpędzono rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie mieszaninę poreakcyjną zadano 500 ml wody. Odsączono osad kwasu α -chloro- ϵ -benzoiloaminokapronowego i oznaczono wydajność chlorowania około 98%. Wilgotny osad bez dalszego oczyszczania ogrzewano w autoklawie wraz z 900 ml wody

amoniakalnej 35 procentowej, do której dodano 0,5 mola chlorku amonowego.

Ogrzewanie prowadzono w ciągu 7 godzin przy temperaturze 80—100°, przy czym ciśnienie wynosiło 8—10 atm. Następnie odpędzono nadmiar amoniaku, oddzielono nierozpuszczalną w wodzie ϵ -benzoilolizynę i przemyło ją wodą w celu usunięcia chlorku amonowego. Wydajność reakcji aminowania wyniosła około 75%. Otrzymaną ϵ -benzoilolizynę ogrzewano w ciągu 12 godzin, w 500 ml 25 procentowego kwasu solnego. Po oziębieniu odsączono wytrącony kwas benzoesowy, następnie oddestylowano nadmiar kwasu solnego. Pozostałość stanowiącą dwuchlorowodorek lizyny rozpuszczono w 600 ml metanolu, roztwór oczyszczono węglem aktywnym i zadano obliczoną ilość NaOH kontrolując końcową wartość pH, która wyniosła 6,3. Globalna wydajność monochlorowodoru lizyny w przeliczeniu na kwas ϵ -benzoiloaminokapronowy wyniosła około 60%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania monochlorowodoru racemicznej lizyny z kwasu ϵ -acyloaminokapronowego przez chlorowanie go w pozycji α , zamianę chloru na grupę aminową działaniem amoniaku, hydrolizę kwaśną w celu odszczepienia grupy acylowej oraz usunięcia drugiej cząsteczki chlorowodoru z otrzymanego dwuchlorowodoru lizyny, **znamienny tym**, że chlorowanie kwasu ϵ -acyloaminokapronowego ewentualnie jego chlorku prowadzi się działaniem chloru gazowego, aminowanie prowadzi się w obecności nieorganicznych soli amonowych, a nadmiar chlorowodoru usuwa się za pomocą roztworu alkaliów zwłaszcza roztworu alkoholowego.