



25 95 41

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 8 de Julio de 1.960, con el núm. 259.541

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de STAMICARBON N.V., entidad holandesa, establecida en 2 van der Maesenstraat, Heerlen, Holanda, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE L-LISINA
O UNA SAL DE LA MISMA".

=====

El invento se refiere a la fabricación de L-lisina o sales de la misma, por hidrólisis de L- α -amino ϵ -caprolactama.

Es sabido que la L- α -amino ϵ -caprolactama puede



2593

convertirse cuantitativamente en un compuesto de L-lisina por hidrólisis con ácido clorhídrico (véase: Holv. China. Acta, III (1958), página 186, último párrafo).

5 Este se realiza hirviendo una parte en peso del dihidrocloruro de L- α -amino ξ -caprolactona durante dos horas con veinte partes de ácido clorhídrico 5N en una vasija provista de refrigerante de reflujo. Después de esto, la solución se evapora. Se añade una cierta cantidad de agua al residuo, que se separa nuevamente por destilación. Re-
10 pitiendo este tratamiento algunas veces, se expulsa el exceso de cloruro de hidrógeno (ácido clorhídrico), resultando por último dihidrocloruro de L-lisina.

Este procedimiento tiene los siguientes inconvenientes. En primer lugar, el uso de una solución concentrada
15 de ácido clorhídrico requiere condiciones especiales del aparato, debido a las propiedades corrosivas de dicho ácido; en segundo lugar, la eliminación del gran exceso de cloruro de hidrógeno de la solución es una operación muy laboriosa mientras que, en tercer lugar, el dihidrocloruro de
20 lisina obtenido de este modo no es adecuado para uso en alimentos, debido a su contenido elevado de cloro, de manera que, para esta aplicación particular, hay que convertirlo primero en el monohidrocloruro.

Con intención de evitar estos inconvenientes, hemos
25 intentado hidrolisar L- α -amino ξ -caprolactona mediante bases débiles, tales como amoniaco e hidróxido cálcico, pero estos experimentos dieron resultados poco satisfactorios. La hidrólisis con amoniaco daba lugar a la formación de subpro-
ductos en tanto que, cuando se usaba hidróxido cálcico u óxido cálcico, se producía una racemización. Parece que en desam-

30

259541



do una base fuerte, habría todavía más probabilidad de que ocurriera esto. Esto se funda en un parrafo de la Encyclopedía of Chemical Technology, volumen 11, página 216, según el cual la hidrólisis por métodos bases fuertes, tal como hidróxido sódico e hidróxido de bario, no es adecuada para la preparación de aminoácidos a partir de proteínas, ya que parte de los aminoácidos formados son susceptibles de descomponerse por completo y otros se descomponen parcialmente en estas condiciones, mientras que la totalidad de dichos aminoácidos está expuesta a racemización.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, podía esperarse que los mencionados fenómenos se produjeran, si se intentase preparar el aminoácido lisina hidrolizando L- α -amino ξ -caprolactama con una base fuerte.

Se ha encontrado ahora, con sorpresa, que la L-lisina o las sales de la misma pueden prepararse con rendimientos prácticamente cuantitativos por hidrólisis de L- α -amino ξ -caprolactama cuando se trata una solución acuosa de la L- α -amino ξ -caprolactama con una base fuerte.

Al poner en práctica el procedimiento de acuerdo con el invento, se da preferencia a las bases fuertes que, una vez que ha cesado la hidrólisis, pueden separarse fácilmente de la lisina. Además, es usualmente importante que dichas bases no sean tóxicas, puesto que la L-lisina se utiliza normalmente como suplemento en las raciones alimenticias para personas y animales, con el fin de aumentar su valor nutritivo. Tales bases son, por ejemplo, el hidróxido potásico y el de sodio, siendo este último el preferido.

La hidrólisis puede realizarse bajo presión atmosférica. La temperatura durante esta reacción puede variar des-



259541

de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Puede usarse presión superior a la atmosférica para poder emplear temperaturas mayores, pero la presión superior a la atmosférica aumenta el peligro de racemización y formación de subproductos.

La velocidad de reacción aumenta con la temperatura. Para completar la hidrólisis en un tiempo breve, se realiza, preferiblemente, a temperaturas comprendidas entre 60° C. y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

De acuerdo con un método particularmente adecuado para poner en práctica el procedimiento del invento en escala industrial, la hidrólisis se realiza principalmente a temperatura baja y después se completa a temperatura más elevada. Preferiblemente, se hidroliza por lo menos 80% de la L- α -amino ϵ -caprolactama a una temperatura por debajo de 45° C. y la reacción de hidrólisis se completa después entre 80° C. y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

La velocidad de hidrólisis aumenta con la cantidad de base empleada. Por consiguiente, es recomendable emplear la base en exceso. Sin embargo, este exceso no debe ser grande, ya que una cantidad de 1-1,5 moles por mol de L- α -amino ϵ -caprolactama es suficiente para obtener buenos resultados.

Después de completar la reacción, se obtiene una solución acuosa del lisinato de la base, en la que se encuentra presente en estado libre el exceso de base, suponiendo que se haya usado. Esta base libre puede separarse de la solución de una manera sencilla haciendo pasar dicha solución sobre un cambiador catiónico. Además, el lisinato se

259541



convierte luego en lisina. Esto es particularmente importante cuando el lisinato es higroscópico, como sucede, por ejemplo, con el lisinato sódico.

5 Como la lisina es también higroscópica, es conveniente añadir un ácido adecuado o una base adecuada a la solución acuosa de lisina que sale del cambiador catiónico, para convertirla en un compuesto no higroscópico. Para este fin, puede emplearse, por ejemplo, ácido clorhídrico e hidróxido cálcico. El monohidrocloreto de lisina o el lisinato cálcico así obtenido puede aislarse de la solución por evaporación.

10 La lisina puede aislarse también convenientemente de la mezcla de hidrólisis como monohidrocloreto, añadiendo la cantidad necesaria de ácido clorhídrico a la mezcla de hidrólisis y separando después el monohidrocloreto de lisina del cloruro sódico por cristalización fraccionada.

15 Ejemplo. 1

A una solución de 64 gr. de β - α -amino ϵ -caprolactama en 40 gr. de agua, se añaden 22 gr. de hidróxido sódico (exceso de 10%), después de lo cual se calienta la mezcla a su temperatura de ebullición (unos 100°C.) con agitación vigorosa. El sistema que al principio está constituido por dos capas, se hace homogéneo en unos pocos minutos.

25 Al cabo de 4 minutos, se encontró que se había hidrolizado ya 90% de la aminocaprolactama; al cabo de 10 minutos la hidrólisis es completa y la aminocaprolactama se ha convertido prácticamente por completo en L-lisinato sódico.

30 A continuación, la solución se pasa por un cambiador catiónico constituido por polímero de catiónes sulfónicos en



259541

la forma H^+ , encontrándose disponible en el comercio dicho cambiador catiónico con el nombre de "Dowex-50".

Cuando la solución ha pasado por el cambiador iónico, se añade sobre la misma 1 mol de HCl por 1 mol de lisina. Después de evaporación de la solución, se obtiene monohidrocloruro de L-lisina constituido exclusivamente por la forma L.

Ejemplo 2

Se añaden 600 gr. (15 moles) de hidróxido sódico a una solución de 1280 gr. (10 moles) de L- α -amino ϵ -caprolactama en 5100 gr. de agua. La mezcla se calienta a 40° C. y se mantiene a esta temperatura durante 24 horas. Al final de este periodo, se ha hidrolizado 98 % de la L- α -amino ϵ -caprolactama. Luego se continúa el calentamiento durante 1 hora a la temperatura de ebullición (aprox. 100° C.). Después de este período la hidrólisis se ha hecho completa y sustancialmente la totalidad de la amino caprolactana se ha convertido en L-lisinato sódico.

Finalmente, se añade una solución concentrada de ácido clorhídrico que contiene una cantidad total de 912 gr. (25 moles) de cloruro de hidrógeno a la mezcla de reacción, después de lo cual se aísla por cristalización fraccionada el monohidrocloruro de L-lisina.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 9 de Julio de 1.959, bajo el número 241.136 y 18 de Mayo de 1.960, bajo el número 251.763, se acogen a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30

25 954 1



- N O T A -

25 954 1

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.º - Un procedimiento para la fabricación de L-lisina o una sal de la misma por hidrólisis de L- α -amino ξ -caprolactama, caracterizado porque se trata L- α -amino ξ -caprolactama en solución acuosa con una base enérgica.

2.º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1.º en el cual la base enérgica empleada es hidróxido sódico.

3.º - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1.º o 2.º en el cual la hidrólisis se completa a una temperatura entre 80º C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

4.º - Un procedimiento según se reivindica en el punto 3.º en el cual se hidroliza una cantidad de al menos 80% de la L- α -amino ξ -caprolactama a una temperatura de menos de 45º C y la reacción de hidrólisis se completa subsiguientemente entre 80º C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

5.º - Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1.º a 4.º en el cual, después de terminada la hidrólisis, la mezcla de reacción es hecha pasar sobre un permutador catiónico.

6.º - Un procedimiento para la fabricación de L-lisina o una sal de la misma.

tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,

259541



1960

y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

P. A.