

27 OCT. 1961

P.- 19.920

1228 S



27. 1961

259246

259646

259246

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 14 de Julio de 1960, con el n° 259.646

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

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

» UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR L- α -AMINOLACTAMA »

Este invento se refiere a la preparación de L-alfa-amino-
lactama por precipitación a partir de una mezcla de D- y L-alfa-
aminolactama, de uno de los antípodas ópticos en un medio líquido
en forma de la sal del ácido pirrolidona carboxílico ópticamente
5 activo, con la misma configuración estérica, separando el preci-
pitado del líquido para obtener una fase rica en L-alfa-aminolac-
tama y una fase rica en D-alfa-aminolactama, y recuperando poste-
riormente la L-alfa-aminolactama a partir de la primera.

Con la expresión «un compuesto de la misma configuración
10 estérica», se alude aquí a un compuesto que puede derivar del



mismo isómero óptico de glicer-aldéhid, tal como se ha descrito por Cahn y Ingold en J. Chem. Soc., pág. 612-622 (1951).

Además, las sales de una L-alfa-aminolactama con ácido L- y D-pirrolidona carboxílico se denominan, respectivamente, "sal L,L" y "sal L,D" y las de una D-alfa-aminolactama con ácido L- y D-pirrolidona carboxílico, "sal D,L" y "sal D,D", respectivamente.

Se sabe, según se ha descrito en Helv. Chim. Acta, **XXI** (1.958), pág. 181-186, que la L-alfa-amino ϵ -caprolactama puede prepararse añadiendo juntamente cantidades equimolares de D,L-alfa-amino ϵ -caprolactama y ácido L-pirrolidona carboxílico, disueltos en metanol, separando el precipitado constituido por la sal de L-alfa-amino ϵ -caprolactama y ácido L-pirrolidona carboxílico de las aguas madres, y descomponiéndola en L-alfa-amino ϵ -caprolactama y ácido L-pirrolidona carboxílico. El ácido L-pirrolidona carboxílico que queda en las aguas madres se precipita como sal de bario por medio de metilato bórico. Esta sal se separa por filtración y se convierte en ácido L-pirrolidona carboxílico.

El filtrado, que contiene la D-alfa-amino ϵ -caprolactama se evapora en vacío y el residuo se racemiza calentándolo con sodio.

Por destilación en vacío a 180-190° C., puede recuperarse la mezcla racémica con un rendimiento de 70 %. Después de adición de una cantidad de D,L-alfa-amino ϵ -caprolactama nueva, se somete de nuevo a los tratamientos arriba mencionados. Repitiendo este procedimiento, es posible convertir eventualmente 70 % de la cantidad original de D,L-alfa-amino- ϵ -caprolactama en la forma L.

En este procedimiento, se utiliza una cantidad de ácido

259646



L-pirrolidona carboxílico que es equivalente a la cantidad total de alfa-amino ϵ -caprolactama, de manera que, después de eliminar la sal, queda un agua madre en la que estén disueltas la D-alfa-amino ϵ -caprolactama y la L-alfa-amino ϵ -caprolactama que no ha precipitado, estando ambas combinadas a una cantidad equivalente de ácido L-pirrolidona carboxílico. Esto implica el inconveniente de que hay que separar el ácido L-pirrolidona carboxílico de la alfa-amino ϵ -caprolactama antes de que esta última pueda racemizarse. Además, esta separación es bastante cara, ya que, en esta operación se utiliza metilato bórico. Por último, hay que recuperar el ácido L-pirrolidona carboxílico de la sal de bario para poder utilizarlo nuevamente.

El método de racemización, en el que se pierde 30 % de la alfa-amino ϵ -caprolactama, es otro inconveniente del procedimiento.

Se ha encontrado ahora un procedimiento por el cual pueden evitarse los inconvenientes arriba mencionados.

El procedimiento de acuerdo con el invento para preparar L-alfa-aminolactama por precipitación, a partir de una mezcla de D- y L-alfa-aminolactama, uno de los antípodas ópticos en un medio líquido en forma de la sal del ácido pirrolidona carboxílico ópticamente activo con la misma configuración estérica, separación del precipitado del líquido para obtener una fase rica en L-alfa-aminolactama y una fase rica en D-alfa-aminolactama y recuperación después de la L-alfa-aminolactama de la primera fase, se caracteriza porque se usa una cantidad de ácido pirrolidona carboxílico que es menor que la cantidad equivalente a la cantidad total de alfa-aminolactama, y se aplica un medio líquido en el que las sales de D- y L-alfa-aminolactama con el ácido pirrolidona carboxílico ópticamente ac-



tivo, son ambas sustancialmente insolubles.

El método corriente para desdoblar mezclas D,L por reacción con un compuesto ópticamente activo se basa en el empleo de una combinación de un compuesto ópticamente activo y un líquido en el que los diastereoisómeros formados se diferencian 5 suficientemente en la solubilidad para que puedan separarse por cristalización fraccionada. Este principio se utiliza en el procedimiento conocido descrito arriba. En el procedimiento de acuerdo con el invento, sin embargo, la cristalización se realiza en un medio en el que ambos diastereoisómeros son insolubles. Podría esperarse que el precipitado formado en un medio de este tipo estuviese constituido por una mezcla de los dos diastereoisómeros en una relación no muy diferente de la que existe entre la D- y L-alfa-aminolactama en la mezcla que se quiere desdoblar. 10 15

Sin embargo, se ha encontrado, con sorpresa, que una cantidad de ácido pirrolidona carboxílico que es menor o debidamente algo mayor que la cantidad equivalente a la cantidad de la alfa-aminolactama ópticamente activa con la misma configuración estérica, da un precipitado que está constituido en su mayor parte por la sal de estos dos compuestos. El compuesto ópticamente activo que ha de emplearse puede ser ácido pirrolidona carboxílico ópticamente activo o su sal amónica, o una mezcla de estos compuestos. 20

El medio líquido que ha de usarse en el procedimiento de acuerdo con el invento puede ser cualquier líquido en el que las sales de la alfa-aminolactama con el ácido pirrolidona carboxílico ópticamente activo son sustancialmente insolubles, mientras que la alfa-aminolactama misma se disuelve en él. Tales líquidos son, por ejemplo, dioxano e hidrocarburos, 25 30



tales como gasolina, queroseno, hexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno, ciclohexano y alcoholciclohexano.

De acuerdo con un método de realización del procedimiento del invento, la mezcla de D- y L-alfa-aminolactama se pone junta en el medio líquido con ácido L-pirrolidona carboxílico o L-pirrolidonato amónico, como resultado de lo cual precipita la sal L,L. Para lograr la mejor separación posible entre la D- y la L-alfa-aminolactama, es conveniente emplear no más de 1 mol, y preferiblemente 0,9-1 mol de ácido L-pirrolidona carboxílico o L-pirrolidonato amónico por mol de L-alfaaminolactama.

La mezcla de D- y L-alfa-aminolactama puede ponerse junta con el ácido pirrolidona carboxílico en el medio líquido de varios modos. Por ejemplo, puede suspenderse el ácido en una solución de D- y L-alfa-aminolactama en dicho medio, o bien puede añadirse una solución del ácido en un disolvente polar, tal como alcohol o agua, sobre una solución de D- y L-alfa-aminolactama en el medio líquido.

Según otro método de realización del procedimiento del invento, se disuelve uno de los dos reaccionantes en un disolvente polar, después de lo cual, la solución así obtenida se agrega gradualmente al medio líquido, en el que se ha distribuido el otro reaccionante, y simultaneamente se expulsa del medio el disolvente polar.

Sin embargo, se prefiere disolver los dos reaccionantes en el mismo disolvente polar, añadir esta solución al medio líquido, y separar el disolvente polar del mencionado medio líquido por destilación.

Es conveniente añadir la solución en el disolvente polar gradualmente y separar el disolvente polar a la misma velocidad



259646

con que se está añadiendo.

El disolvente polar empleado es preferiblemente un líquido inmiscible con el medio líquido. Estos líquidos pueden separarse fácilmente entre sí en el destilado que ha de reutilizarse.

La sal L,L puede libertarse de sal D,L que contenga, calentandola durante algún tiempo con una cantidad de L-alfa-aminolactama que es, por lo menos, igual a la cantidad de D-alfa-aminolactama combinada en la sal D,L. El calentamiento puede hacerse en el medio empleado, en el que está presente en solución la cantidad requerida de L-alfa-aminolactama.

Bajo estas condiciones, el equilibrio:

Sal D,L + L-alfa-aminolactama \rightleftharpoons sal L,L + D-alfa-aminolactama

muestra que se desplaza hacia la derecha.

Cuando no se ha utilizado más de 1 mol de ácido L-pirrolidona carboxílico o L-pirrolidonato amónico por mol de L-alfa-aminolactama, esta purificación puede hacerse sencillamente calentando la sal en el medio en que se ha formado, ya que este medio contiene entonces todavía la L-alfa-aminolactama requerida. Sin embargo, preferiblemente, la sal L,L se separa del líquido y se disuelve en un disolvente polar, después de lo cual, la solución resultante, en presencia de una cantidad de L-alfa-aminolactama que es, por lo menos, equivalente a la cantidad de D-alfa-aminolactama combinada en la sal D,L, se pone junta con una nueva cantidad del medio líquido y la sal L,L se precipita de nuevo expulsando el disolvente polar.

Otro método de purificación muy conveniente comprende extraer la sal L,L con un alcohol en el que la sal D,L es más soluble que la sal L,L. Dichos alcoholes son, por ejemplo, me-

25964627



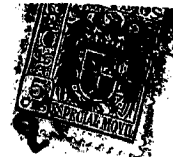
tanol, etanol, isopropanol y butanol.

Si se desea, la sal L,L puede hervirse, antes de ser liberada de la sal D,L, durante algún tiempo, en una cantidad nueva del medio líquido, para eliminar alfa-aminolactama libre, ocu-
5 da, si existe.

El agua madre que queda después de que se ha separado la sal L,L de la mezcla de D- y L-alfa-aminolactama, es inerte frente al sodio. Por tanto, la D-alfa-aminolactama presente en la misma puede racemizarse de un modo sencillo calentando la solu-
10 ción con sodio.

Sin embargo, preferiblemente la racemización se realiza calentando la solución en presencia de una pequeña cantidad de hidróxido sódico seco. Partiendo de la sal L,L se recuperan la L-alfa-aminolactama y el ácido L-pirrolidona carboxílico. De
15 acuerdo con un método muy conveniente, una solución acuosa de la sal L,L se hace pasar sobre un cambiador catiónico, preferiblemente sobre un cambiador catiónico en la forma amónica. La alfa-aminolactama se adsorbe entonces por el cambiador ionico, mientras que el ácido pirrolidona carboxílico sale en forma de
20 una solución acuosa de pirrolidonato amónico. Partiendo de esta solución, puede aislarse de modo sencillo el ácido pirrolidona carboxílico, después de lo cual puede utilizarse de nuevo para un desdoblamiento posterior. La solución como tal, después de evaporación parcial si se desea, puede tambien utilizarse
25 para este fin. La L-alfa-aminolactama adsorbida por el cambiador ionico se eluye, preferiblemente con amoniaco acuoso. Esto tiene la ventaja de que, después de haber evaporado el amoniaco del efluente, queda una solución de la L-alfa-aminolactama libre mientras que, además, el cambiador ionico se ha con-
30 vertido a su estado original. Se prefiere usar copolimeros sul-

25 9646



fonados de divinilbenceno y estireno como cambiador catiónico. Pero también pueden emplearse otros cambiadores catiónicos corrientes.

Las ventajas del procedimiento de acuerdo con el invento son evidentes. En primer lugar, el número de operaciones es menor y el consumo de productos químicos es también menor, debido a que, después de eliminar la sal L,L del medio líquido, queda una solución que está libre de ácido pirrolidona carboxílico, de manera que no es preciso separar la D-alfa-aminolactama de este compuesto antes de su racemización. En segundo lugar, la racemización puede realizarse de un modo mucho más sencillo y con rendimiento mucho más elevado.

De acuerdo con otro modo de realización del procedimiento del invento, la mezcla de D- y L-alfa-aminolactama se pone junta en el medio líquido con ácido D-pirrolidona carboxílico o D-pirrolidonato amónico, con lo cual resulta que precipita la sal D,D. Esta última se descompone en ácido D-pirrolidona carboxílico, que se utiliza de nuevo, y D-alfa-aminolactama, que se racemiza. La L-alfa-aminolactama puede recuperarse del agua madre, por ejemplo por evaporación.

Para separar lo más completamente posible la D- y la L-alfa-aminolactama, se recomienda emplear no menos de 1 mol de ácido D-pirrolidona carboxílico o D-pirrolidonato amónico por mol de D-alfa-aminolactama. Preferiblemente, se usa un ligero exceso que llega hasta 0,1 mol.

El procedimiento de acuerdo con el invento es particularmente adecuado para preparar L-alfa-amino ϵ -caprolactama.

Esto se hace preferiblemente disolviendo la mezcla de L- y D-alfa-amino- ϵ -caprolactama junta con ácido L-pirrolidona carboxílico o L-pirrolidonato amónico, en agua, y añadiendo

259646



gradualmente la solución resultante sobre tolueno hirviente. La sal L,L precipita, mientras que el agua destila azeotrópicamente.

La L-alfa-amino ϵ -caprolactama se prepara preferiblemente por un procedimiento cíclico en el que una solución acuosa de D,L-alfa-amino ϵ -caprolactama y L-pirrolidonato amónico que contiene 0,9-1 moles de pirrolidonato amónico por mol de L-alfa-amino ϵ -caprolactama, se introduce en tolueno y se evapora el agua. El precipitado formado se separa y se reprecipita disolviéndole en agua e introduciendo la solución en tolueno con adición de una cantidad de L-alfa-amino ϵ -caprolactama, que es, por lo menos, igual a la cantidad de D-alfa-amino ϵ -caprolactama presente en el precipitado, y evaporando el agua. El precipitado se aísla de nuevo y se disuelve en agua, después de lo cual, la solución resultante se pasa sobre un cambiador catiónico tratado previamente con una solución acuosa de amoníaco. La solución de L-pirrolidonato amónico que sale del cambiador iónico, después de haberse evaporado parcialmente si es necesario, se devuelve para hacerse reaccionar de nuevo con D,L-alfa-amino ϵ -caprolactama. La L-alfa-amino ϵ -caprolactama adsorbida sobre el cambiador iónico se eluye con una solución acuosa de amoníaco, con lo que resulta que se regenera el cambiador iónico, y se obtiene una solución acuosa de L-alfa-amino ϵ -caprolactama, una parte de la cual, después de haberse evaporado parcialmente si es necesario, se añade durante la reprecipitación arriba mencionada del precipitado. El tolueno que queda después de haberse aislado el precipitado del mismo, se hierve con hidróxido sódico seco, de manera que se racemice la D-alfa-amino ϵ -caprolactama que contiene. Después de esto se elimina el hidróxido sódico y la



solución se extrae con agua, como resultado de lo cual se obtiene una solución acuosa de D,L-alfa-amino ϵ -caprolactama, que se devuelve.

El invento es de importancia particular para la preparación de L-alfa-amino ϵ -caprolactama, pero puede aplicarse también para preparar L-alfa-amino lactamas con un número mayor o menor de átomos de carbono en el anillo, tal como por ejemplo L-alfa-amino-
enantolactama y L-alfa-aminovalerolactama. El invento no se limita a la preparación de L-alfa-aminolactama, sino que se refiere también a la preparación análoga de D-alfa-aminolactama.

EJEMPLO 1

Se disuelven en 300 gr. de agua 218,3 gr. (1,7 moles) de D,L-alfa-amino ϵ -caprolactama junto con 99,1 gr. (0,77 moles) de ácido L-pirrolidona carboxílico. Esta solución se bombea en 3 l. de tolueno hirviente durante un período de 1 hora, a una velocidad tal que sean iguales las cantidades de agua que se separan por destilación, y las que se añaden, por unidad de tiempo. Después de esto, se continua el calentamiento durante media hora más. Posteriormente, la mezola de reacción caliente se filtra, y el precipitado se succiona hasta que esté lo más seco posible.

El precipitado se pasa a 1,5 l. de tolueno nuevo en el que se hierve durante media hora. Luego se separa por filtración y se seca. De este modo, se obtienen 196,9 gr. de sal (rendimiento: 99,4% calculado con relación a la cantidad de ácido pirrolidona carboxílico empleada), de los cuales, 93% está constituido por sal L,L.

Esta sal se disuelve en 300 gr. de agua a la que se han añadido 10,1 gr. de L-alfa-amino ϵ -caprolactama. Esta solución se bombea a 3 l. de tolueno hirviente a lo largo de un período

25 9646



de 1 hora y el precipitado formado se calienta durante media hora más en tolueno hirviente, se filtra y se hierve otra vez en tolueno, se filtra y se seca, realizando el procedimiento de la manera que se ha descrito anteriormente. Esto da 196,1 gr. de sal, de los que el 98,8 % está constituido por la sal L.L.

EJEMPLO 2

Las fracciones toluénicas obtenidas por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se liberan de la sal, se añaden juntas y se evaporan hasta que el volumen es aproximadamente 3 l. ; esto da una solución de, aproximadamente, 5 % en peso de alfa-amino ϵ -caprolactama, que contiene predominantemente la forma D. Se añaden 0,6 gr. (0,5 % en peso calculado con relación a la cantidad de aminolactama) de hidróxido sódico seco, sobre esta solución, y la mezcla así obtenida se hierve durante media hora.

Luego se enfría la mezcla de reacción a 90° C. en media hora, y se filtra para eliminar de la misma el hidróxido sódico. La aminolactama muestra estar completamente racemizada, además de no haberse observado pérdida de alfa-amino ϵ -caprolactama.

EJEMPLO 3

La sal preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se disolvió en 600 gr. de agua, como resultado de lo cual se obtuvo una solución salina de aproximadamente 25 % en peso. Este solución se hizo pasar, a una temperatura de 55° C., a una velocidad espacial = 1, sobre un cambiador catiónico "Dowex 50" en la forma amónica, que posteriormente se lavó con agua hasta que no podía apreciarse en el agua de lavado nada de ácido pirrolidina carboxílico. Después, se extrajo el cambiador iónico con 500 ml. de una solución de amoníaco acuosa al 5 %, a 55° C, y se lavo

259646



con agua. La solución resultante contenía una cantidad de alfa-amino ϵ -caprolactama que era equivalente a la cantidad contenida en la sal. 98,8 % del producto estaba constituido por la forma L.

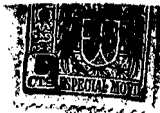
5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 15 de Julio de 1959, con el número 241.510, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

N O T A

15 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:

20 1ª.- Un procedimiento para preparar L-alfa-aminolactama que comprende precipitar a partir de una mezcla de D y L-alfa-aminolactama, uno de los antipodas ópticos en un medio líquido como la sal del ácido pirrolidona carboxílico ópticamente activo con la misma configuración esférica separar el precipitado del líquido para obtener una fase rica en L-alfa-aminolactama y una fase rica en D-alfa-aminolactama y recuperar subsiguientemente la L-alfa-aminolactama de la primera, estando caracterizado dicho procedimiento porque se usa una cantidad de ácido pirrolidona carboxílico o amonio pirrolidonato que es menor que
25 la cantidad equivalente a la cantidad total de alfa-aminolactama y se hace uso de un medio líquido en el cual las sales de D- y L-alfa-aminolactama con el ácido pirrolidona carboxílico
30 prácticamente activo son ambas sustancialmente insolubles.



2º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1, caracterizado porque el medio líquido utilizado es un hidrocarburo.

3º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 o 2, caracterizado porque la mezcla de D- y L-alfa-aminolactama se reune en el medio líquido con ácido L-pirrolidona carboxílico o L-amonio pirrolidonato, la sal formada de este modo se separa del líquido y la L-alfa-aminolactama se recupera a partir de dicha sal.

4º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 3, caracterizado porque se usa no más de un mol de ácido L-pirrolidona carboxílico o L-amonio pirrolidonato por mol de L-alfa-aminolactama.

5º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 4, caracterizado porque se utiliza de 0,9 a un mol de ácido L-pirrolidona carboxílico o L-amonio pirrolidonato por mol de L-alfa-aminolactama.

6º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque se añade una solución de ácido L-pirrolidona carboxílico o L-amonio pirrolidonato y de la mezcla de D- y L-alfa-aminolactama en un disolvente polar, al medio líquido y el disolvente polar es expulsado al mismo tiempo de dicho medio.

7º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 6, caracterizado porque una solución de ácido L-pirrolidona carboxílico o L-amonio pirrolidonato y una mezcla de D- y L-alfa-amino oxiloprolactama en agua se añade a una solución hirviente de tolueno y el agua es destilada azeotrópicamente al mismo tiempo.

8º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 6 o 7, caracterizado porque la solución en el disolvente polar se añade a la misma velocidad a la cual es expulsado por destilación el

25 9646

27



disolvente polar.

92.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 8, caracterizado porque la sal L-,L se separa del medio líquido y se disuelve en un disolvente polar, mientras que la solución resultante, en presencia de una cantidad de L-alfa-aminolactama, que es por lo menos equivalente a la cantidad de D-alfa-aminolactama presente en la sal, se reúne con una nueva cantidad del medio líquido y la sal L-L se precipita expulsando el disolvente polar.

10 102.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 8, caracterizado porque la sal L,L se extrae con metanol, etanol, isopropanol o butanol.

112.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 10, caracterizado porque una solución acuosa de la sal L,L se pasa sobre un cambiador de cationes en la forma amonio después de lo cual dicho cambiador de iones se trata con una solución de amoniaco acuosa.

122.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 o 2, caracterizado porque la mezcla de D- y L-alfa-aminolactama se reúne con ácido D-pirrolidona carboxílico o D-amonio pirrolidonato en el medio líquido, la sal así formada se separa del líquido y la D-alfa-aminolactama se recupera de dicha sal y se racemiza subsiguientemente para formar una mezcla que se utiliza de nuevo como mezcla de partida, y porque la L-alfa-aminolactama se recupera de la fase líquida.

132.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 12, caracterizado porque por lo menos un mol de ácido D-pirrolidona carboxílico o D-amonio pirrolidonato se utiliza por mol de D-alfa-aminolactama.

142.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 13, carac-

25 96 4 6



terizado porque 1,1-1 mol de ácido D-pirrolidona carboxílico o D-amonio pirrolidonato se utiliza por mol de D-alfa-aminolactama.

5 15^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque la D-alfa-aminolactama obtenida del producto rico en D-alfa-aminolactama se racemiza calentandola junto con hidroxido de sodio seco en el medio líquido.

10 16^a.- Un procedimiento para preparar L- α -aminolactama. Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 OCT 1960

P. A.

Alberto de Elzaburo
Prof. Excmo.

1