

316285

23 SEP. 1965

P - 29.949

1724 S/PCT



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 9 de Agosto de 1.965, con el núm. 316.285

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA TRATAR UNA MEZCLA DE ACIDO DEXTRO (+)-
Y LEVO (-)-PIRROLIDONCARBOXILICO"

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ácido pirrolidón carboxílico ópticamente activo, o más ópticamente activo, incluyendo ácido L(-)-pirrolidón carboxílico o un compuesto del mismo, a partir de mezclas, por ejemplo una mezcla racémica, de ácido D(+)- y L(-)- pirrolidón carboxílico.

El ácido L(-)-pirrolidón carboxílico es importante como material de partida para reparar ácido L(+)-glutámico o sus sales. Sin embargo, el ácido pirrolidón carboxílico sintético es ópticamente inactivo y, por tanto, se ha de separar



primero en sus antípodas ópticos. Un método conocido para preparar compuestos ópticamente activos consiste en formar sales de sus mezclas con compuestos ópticamente activos, y separar después las sales en sus antípodas, por métodos adecuados.

5

Los compuestos ópticamente activos formadores de sales que se han propuesto ya para efectuar una separación de esta clase son las modificaciones D- y L- de un éster alcohólico C₁-C₇ de la tirosina, y la modificación D- de un alfa-beniletilamina.

10

Se ha descubierto ahora que se pueden obtener muy buenos resultados en la preparación de ácido pirrolidón carboxílico ópticamente activo, o de un compuesto de el mismo, a partir de mezclas de racematos de ácido D(+)- y L(-)-pirrolidón carboxílico, usando L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama como compuesto ópticamente activo formador de sales.

15

Para formar sales con dicho compuestos formador de sales según la presente invención no es necesario que la relación molar entre el ácido pirrolidón carboxílico y la L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama sea tal que se puedan obtener ambas sales diastereo-isómeras. Según las condiciones bajo las que se efectúe la formación de la sal, y la forma en que se siga tratando la mezcla de reacción resultante, se pueden usar otras relaciones molares.

20

25

La mezcla de reacción obtenida en la formación de sal se puede separar por cristalización fraccionada con un disolvente adecuado. Para este fin son disolventes adecuados los alcoholes inferiores, especialmente el etanol.

30

Según la presente invención, se obtienen resultados particularmente buenos si la separación de las sales se efectúa

316285



túa a través del estado sólido, por ejemplo secando por pul-
verización una solución acuosa de la mezcla de reacción, y
sometiendo el material sólido así obtenido a una extracción
selectiva con un disolvente, por ejemplo etanol.

5 Dicha formación de la sal se puede efectuar en un
medio en el que recípitate preferentemente una de las sales diás-
tereos-isómeras. La llamada sal LL (sal del ácido L(-)-pirro-
lidón carboxílico y L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama)
presenta tal precipitación preferente, particularmente en iso-
10 propanol o dioxano.

 El procedimiento según la presente invención se pue-
de efectuar en asociación con otras etapas de procedimiento
bién conocidas en el ramo, por ejemplo la recuperación y re-
circulación de la L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama, la
15 racemización del antípoda óptico del ácido pirrolidón carbo-
xílico que posiblemente no se desea obtener, la recirculación
del racemato así obtenido, y la separación en estado puro del
antípoda óptico deseado del ácido pirrolidón carboxílico.

 La purificación del ácido L(-)-pirrolidón carboxíli-
20 co así obtenido, y que todavía contiene algo de ácido DL-pi-
rrolidón carboxílico, se puede efectuar según la presente in-
vención de forma sencilla, ya que se ha mostrado que el ácido
DL-pirrolidón carboxílico es insoluble en agua saturada de áci-
do L(-)-pirrolidón carboxílico. Tales soluciones saturadas
25 se pueden obtener, por ejemplo, evaporando una solución no
saturada del ácido L(-)-pirrolidón carboxílico impuro. Sin
embargo, en este caso se retarda la cristalización, y la sa-
turación con ácido L(-)-pirrolidón carboxílico se obtiene
preferiblemente añadiendo el ácido L(-)-pirrolidón carboxílico
30 impuro a una solución que ya contenga una cantidad considera-



ble de ácido L(-)-pirrolidón carboxílico. Tan pronto como se haya saturado la solución, se puede separar de la solución un sólido consistente en ácido DL-pirrolidón carboxílico.

Se exponen los siguientes ejemplos de la presente invención.

5

EJEMPLO A1

Se disolvieron 12,9 g de ácido DL-pirrolidón carboxílico en 250 ml de etanol al 96%. La solución se calentó y después se mezcló con una solución caliente de 12,8 g de L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama en 150 ml de etanol al 96%. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se dejó que la sal LL se separase por cristalización. Después de aproximadamente 3 horas, se terminó la cristalización, y la masa de cristales se separó por filtración, se lavó y se secó. La sal resultante (9,7 g) se disolvió después en agua y se hizo pasar sobre un producto intercambiador de iones, en el que quedó retenida completamente la L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama, y se dejó pasar una solución acuosa del ácido L(-)-pirrolidón carboxílico. Después de haberse concentrado dicha solución acuosa, se determinó el poder rotatorio específico del ácido L(-)-pirrolidón carboxílico resultante, que tenía el valor:

10

15

20

25

$$[\alpha]_D^{22} = -10,2^\circ \quad (c = 8, H_2O)$$

30

Este valor corresponde a una pureza óptica del 95%. Rendimiento, 75,4%.

316285



EJEMPLO A2

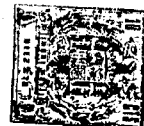
Se disolvieron 25,8 g de ácido DL-pirrolidón carboxílico en 300 ml de isopropanol caliente. A la solución se añadieron lentamente, con agitación simultánea, 12,8 g de L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama disueltos en 40 ml de isopropanol, mientras se mantenía la temperatura en 80°C. El precipitado resultante de sal LL se separó por filtración a 75°C, y luego se lavó y se secó. La sal LL resultante (18,9 g) se continuó tratando de la forma descrita en el Ejemplo A1. La rotación específica del ácido L(-)-pirrolidón carboxílico resultante fué:

$$[\alpha]_D^{22} = -9,6^{\circ} \quad (c = 8, H_2O)$$

que corresponde a una pureza óptica del 93%. Rendimiento 73,6%.

EJEMPLO A3

Se agitaron durante 0,5 horas a 37°C, con 50 ml de etanol al 96%, 20 g del material sólido obtenido secando por pulverización una solución acuosa de cantidades equimoleculares de ácido DL-pirrolidón carboxílico y L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama. Después se separó por filtración un residuo sólido que se volvió a tratar otra vez con etanol, de la misma forma, y se filtró de nuevo, y se secó la sal LL sólida resultante. La cantidad total de sal LL obtenida fué de 8,8 g, la



cual sal se siguió tratando de la forma indicada en el Ejemplo A1.

El ácido L(-)-pirrolidón carboxílico resultante tenía una rotación específica de:

5

$$\left[\alpha \right]_{D}^{22} = -10,8^{\circ} \quad (c = 8, H_2O)$$

10 que corresponde a una pureza óptica del 98%. Rendimiento, 88%.

EJEMPLO B

15 Un ácido L(-)-pirrolidón carboxílico obtenido según la presente invención, y que tenía una pureza óptica del 95,8% se siguió purificando de la siguiente forma:

Se añadieron 27,3 g del ácido pirrolidón carboxílico sólido impuro a una solución de 30 g de ácido L(-)-pirrolidón carboxílico de una pureza óptica del 99,3%, en 70 g de agua.

20 Después se agitó la mezcla durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 20°C, tras lo cual la solución, que había quedado saturada de ácido L(-)-pirrolidón carboxílico, se separó de los cristales sin disolver. El líquido resultante (120,9 g) contenía 42,1% en peso de ácido L(-)-pirrolidón carboxílico, de una pureza óptica del 99,3%.



5

N O T A
=====

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

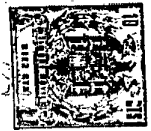
10 1.- Un procedimiento para tratar una mezcla de ácido
detro(+)- y levo(-)-pirrolidón carboxílico con L(-)-alfa-amino
-epsilon-caprolactama para formar una cantidad sustancial de
al menos una sal diastereo-isómera de dicho ácido.

15 2.- Un procedimiento para preparar un ácido pirroli-
dón carboxílico ópticamente activo o más ópticamente activo
que contiene material procedente de una mezcla, por ejemplo,
una mezcla racémica de ácido D(+)- y L(-)-pirrolidón carboxí-
lico, en el que se forma una cantidad sustancial de una o dos
20 sales diastereo-isómeras de dicho ácido por un procedimiento
según la reivindicación 1, en el que se hace uso de la dife-
rencia de solubilidad de las sales diastereo-isómeras en un
disolvente.

25 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en
el que las sales diastereo-isómeras son separadas por crista-
lización fraccionada del disolvente.

30 4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en
el que la mezcla de partida es convertida en una mezcla sólida
de las sales diastereo-isómeras con una cantidad virtualmente
equimolecular de L(-)-alfa-amino-epsilon-caprolactama y dicha

316285



mezcla salina sólida es extraída selectivamente con el disolvente.

5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4, en el que el disolvente utilizado es etanol.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que se utiliza un disolvente en el que se precipita preferentemente una de las sales diastereo-isómeras.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente es isopropanol.

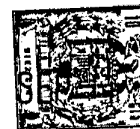
10 8.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 para la preparación de ácido L(-)-pirrolidón carboxílico, en el que el ácido L(-)-pirrolidón carboxílico separado de su sal diastereo-isómera, cuyo ácido contiene todavía algo de ácido DL-pirrolidón carboxílico, como impureza, es purificado separando esta impureza como un sólido consistente sustancialmente en ácido DL-pirrolidón carboxílico desde una solución acuosa saturada con ácido L(-)-pirrolidón carboxílico.

15 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la saturación con ácido L(-)-pirrolidón carboxílico es llevada a cabo por adición del ácido L(-)-pirrolidón carboxílico impuro a una mezcla que contiene ya ácido L(-)-pirrolidón carboxílico.

20 10.- Un procedimiento para preparar ácido pirrolidón carboxílico ópticamente activo según la reivindicación 1, específicamente identificado en esta memoria como adecuado para esta finalidad.

25 11.- Un procedimiento para preparar ácido glutámico ópticamente activo, en el que se hidroliza el ácido pirrolidón carboxílico ópticamente activo preparado por el procedi-

30



nimiento de las reivindicaciones 2 a 10.

5 12.- Un procedimiento para preparar ácido L(+)-glutámico, en el que se hidroliza el ácido L(-)-pirrolidón carboxílico preparado por el procedimiento de las reivindicaciones 2 a 10.

13.- Un procedimiento para tratar una mezcla de ácido dextro (+)- y levo (-)- pirrolidón carboxílico"

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 23 SEP. 1965

P. ...

Alberto de Elizaburu
Pon. Revisor

316285