

361458

SECCION TECNICA
SECCION I.P.E.
C 07
CLASE C

Memoria descriptiva



4 ENE 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de STAMICARBON N.V.

entidad / ~~de nacionalidad~~ holandesa

con domicilio en van der Maesenstraat 2, Hoerlen, Holanda,

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA SAL DE LISINA OPTI-
CAMENTE ACTIVA" (Clase Internacional C07c A23j). -



La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una sal de lisina ópticamente activa, en el que se utiliza un método de desdoblamiento óptico.

5 Los procedimientos de este tipo son de importancia para preparar lisina ópticamente activa.

Un método bien conocido para preparar lisina ópticamente activa consiste en el desdoblamiento óptico de lisina por formación de una sal con la ayuda de un ácido ópticamente activo.

Los ácidos ópticamente activos son, por lo general, relativamente caros, y además existe la posibilidad de que el ácido ópticamente activo se racemice durante el curso del proceso, por lo que el citado método conocido de desdoblamiento óptico es menos atractivo. Se ha encontrado actualmente que la sal de lisina y el ácido fenoxiacético (ácido que no es ópticamente activo), puede desdoblarse muy fácilmente en sus antípodas ópticos, mediante utilización del método conocido "per se" en el que uno de los antípodas ópticos se cristaliza selectivamente a partir de una solución sobresaturada del compuesto que ha de desdoblarse ópticamente. El procedimiento, según la invención, se caracteriza, por consiguiente, por preparar una mezcla de antípodas ópticos de la sal de lisina y el ácido fenoxiacético y efectuar un desdoblamiento óptico sometiendo una solución sobresaturada de esta sal, a una cristalización selectiva y separando, seguidamente, la masa cristalina obtenida en el último tratamiento.

La sal de lisina y el ácido fenoxiacético es un compuesto nuevo que puede obtenerse por métodos conocidos



"per se", por ejemplo, mediante reacción de lisina con ácido fenoxiacético en un medio acuoso: mediante reacción de la sal amónica del ácido fenoxiacético con una solución acuosa de lisina, seguida por eliminación del amoniaco, o mediante reacción de carbonato de lisina con ácido fenoxiacético en un medio acuoso, seguida de eliminación del dióxido de carbono.

Una vez preparada la sal antes citada, puede obtenerse una solución sobresaturada de la misma por un método conocido, por ejemplo, mediante enfriamiento o evaporación de una solución saturada.

Se ha visto que el agua es muy adecuada para utilizarla como disolvente en la preparación de la solución sobresaturada. También se ha comprobado que las mezclas de agua y disolvente orgánica, como por ejemplo, metanol, etanol, propanol, acetona y butanona, son adecuadas para este propósito. Sin embargo, por consideraciones de tipo económico, se utiliza el agua, preferentemente.

La cristalización selectiva puede efectuarse poniendo en contacto la solución sobresaturada con cristales de la sal ópticamente activa que ha de cristalizarse. Este contacto puede efectuarse sembrando la solución sobresaturada con los cristales correspondientes, o pasando la solución sobresaturada sobre un lecho fijo constituido por la sal ópticamente activa que ha de cristalizarse. En cualquier caso uno de los antípodas se encuentra presente en la solución sobresaturada en una cantidad superior a la del otro, y el antípoda mencionado en primer lugar puede asimismo cristalizar, selectivamente, por cristalización espontánea. En la práctica, la cristalización selec-



tiva se efectúa en este caso, preferentemente, poniendo en contacto la solución sobresaturada con cristales de la sal ópticamente activa que ha de cristalizarse.

5 Varias de las condiciones, como el grado de sobresaturación, el tiempo de cristalización y la temperatura de cristalización, pueden modificarse en la cristalización selectiva.

10 El procedimiento, según la invención puede realizarse a escala industrial, aplicando métodos conocidos en el terreno del desdoblamiento óptico por cristalización selectiva. Por ejemplo, la solución sobresaturada puede dividirse en dos porciones iguales, después de lo cual el antípoda L puede ser cristalizado selectivamente de una de dichas porciones y el antípoda D, de la otra.

15 Mezclando ambas aguas madres, se obtiene una mezcla que puede utilizarse para la preparación de la solución sobresaturada de partida. Es posible, también cristalizar selectivamente uno de los antípodas partiendo de la cantidad total de solución sobresaturada de partida, y, seguidamente, cristalizar selectivamente el otro antípoda

20 de las aguas madres obtenidas, después de lo cual, las aguas madres que quedan entonces pueden utilizarse para la preparación de la solución sobresaturada de partida.

25 Las aguas madres que quedan del desdoblamiento óptico por cristalización selectiva, una vez separada la sal ópticamente activa cristalizada, pueden tratarse, -- asimismo, por otro método. Por ejemplo, en lo que respecta a la sal de lisina y el ácido fenoxiacético, se ha -- descubierto también que el antípoda L de la sal o el antí

30 poda D, son insolubles en una solución saturada, o prácti



camente saturada con la sal racémica, y por tanto las co
rrespondientes aguas madres pueden tratarse saturándolas
o saturándolas virtualmente con la sal racémica y sepa--
rando la fase sólida, ópticamente activa, así obtenida.

5 Las aguas madres que quedan entonces, pueden volver a --
utilizarse para preparar la solución sobresaturada de --
partida.

Según la invención, la sal ópticamente activa
de lisina y ácido fenoxiacético, que no se desea obtener
10 puede racemizarse eficazmente calentando una solución --
acuosa de esta sal durante algún tiempo, por ejemplo 1 -
hora, a una temperatura de unos 200°C.

La pureza óptica de la sal ópticamente activa
que se obtiene de la solución sobresaturada por cristali
15 zación selectiva, depende de las condiciones en que se -
efectúa dicha cristalización. Estas condiciones pueden -
escogerse de tal manera que la sal cristalizada tendrá -
la actividad óptica deseada. Ya que se ha descubierto --
que los antípodas D y L de la sal son insolubles en una
20 solución que se satura con la sal racémica, no es censu-
rable el que la cristalización selectiva pueda dar lugar
a una sal con una pureza óptica inferior a la deseada; la
pureza de dicha sal se aumenta tratándola con un disolven
te para formar una fase sólida cuya actividad óptica es -
25 más elevada y una fase líquida cuya actividad óptica es -
inferior, respecto a la sal primitiva. Dicho tratamiento
de la sal cristalizada puede efectuarse extrayendo la sal
con la ayuda de un disolvente o recristalizándola con un
disolvente. La sal que queda por evaporización a sequedad
30 de unas aguas madres ópticamente activas, pueden tratarse



de la misma manera. En principio, puede emplearse cualquier disolvente en el que la sal racémica de lisina y el ácido fenoxiacético, pueda disolverse.

Se ha visto que son bastante adecuadas para este propósito las mezclas de agua y, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, acetona o butanona. El método para aumentar la pureza óptica, aún insuficiente, de la sal ópticamente activa de lisina y el ácido fenoxiacético, haciendo uso de la insolubilidad del antípoda D o L de la sal en una solución saturada con la sal racémica, puede utilizarse también si la sal mencionada en primer lugar no ha sido obtenida por desdoblamiento óptico de la sal por cristalización selectiva, sino por otro camino, por ejemplo, mediante reacción del ácido fenoxiacético con lisina ópticamente activa que no es completamente pura, ópticamente. La invención se refiere también, por consiguiente, a un procedimiento para obtener una sal de lisina ópticamente activa que se caracteriza por preparar una mezcla de cantidades desiguales del antípoda D y del antípoda L de la sal de lisina y el ácido fenoxiacético y con la ayuda de un disolvente, separar una cantidad del antípoda presente en la cantidad más pequeña, como variedad racémica, en la fase disuelta con la formación simultánea de una fase sólida junto a una fase líquida saturada o prácticamente saturada.

Después que se ha obtenido la sal de lisina y el ácido fenoxiacético, mediante el procedimiento de esta invención, con el grado de pureza óptica requerido, puede, si se desea, convertirse en lisina libre o en otro compuesto de lisina, mediante métodos conocidos. Si se desea, por



ejemplo, convertir la sal en monoclórhidrato de lisina, ésto puede efectuarse, de forma sencilla, adicionando a una solución acuosa de la sal, la cantidad necesaria de ácido clorhídrico y extrayendo el ácido fenoxiacético -
5 liberado con un disolvente orgánico, por ejemplo, éter. La lisina libre puede obtenerse, a partir de la sal de lisina y el ácido fenoxiacético, por ejemplo haciendo pa-
sar una solución acuosa de la sal por un cambiador ióni-
co, básico. El eluato que se obtiene, contendrá la lisi-
10 na libre.

La invención se ilustra, además, mediante un -
número de ejemplos, sin que quede limitada a ellos.

Ejemplo 1

Para preparar la sal de lisina y el ácido fenó-
15 xiacético, se añaden 76,1 g. de ácido fenoxiacético (0,5 moles) y 100 g. de agua a una solución acuosa de lisina constituida por 73,1 g. de lisina (0,5 moles) y 74,1 g. de agua. Se calienta la mezcla a 80°C, y como resultado se obtiene una solución transparente. Dicha solución se
20 enfría entonces a 20°C, después de lo cual se separa del líquido la sustancia sólida que cristaliza a tal tempera-
tura. El líquido se evapora a sequedad, y la sustancia -
sólida que resulta se añade a la sustancia sólida que --
cristalizó. En total, se obtienen de este modo, 149 gra-
25 mos de sustancia sólida. El análisis cromatográfico de--
muestra que la sustancia sólida es fenoxiacetato de lisi-
na.

Ejemplo 2

Se disuelven 30 g. de fenoxiacetato de lisina



racémica en 43,5 g. de agua, a la vez que se calienta. La solución resultante es sobresaturada por enfriamiento a 26°C. Se añaden entonces 8 g. de fenoxiacetato de L-lisina a la solución sobresaturada, después de lo ---
5 cual la suspensión resultante se agita durante unos 15 minutos a 26°C. Seguidamente, la suspensión se pasa a través de un filtro. La sustancia sólida filtrada se lava, sobre el filtro, con 10 ml. de metanol y se seca. Se obtienen, de esta manera, 11,2 g. de fenoxiacetato de L-lisina. Para determinar la pureza óptica de dicha
10 sal, se convierte en diclorhidrato de L-lisina disolviéndola en agua, acidificando la solución acuosa a pH = 1, extrayendo con éter el ácido fenoxiacético liberado y evaporando la solución acuosa que queda, a sequedad. La rotación específica del diclorhidrato de lisina
15 obtenido es:

$$[\alpha]_D^{20} = + 26,6 \text{ (c=10; HCl } 6 \text{ N)}$$

de lo cual se desprende que la pureza óptica del fenoxiacetato, de L-lisina asciende al 99,1% (98,2% en peso --
20 del componente L, junto al 1,8% en peso del componente DL).

Ejemplo 3

Se disuelven 30 g. de fenoxiacetato de lisina
25 racémica en 35,5 g. de agua a la vez que se calienta, -- después de lo cual la solución resultante se enfría a -- 26°C. A continuación, se añaden a la solución sobresaturada 4 g. de fenoxiacetato de L-lisina, sólido. La suspensión resultante se agita durante unos 25 minutos a una



temperatura de 26°C y entonces se filtra. La sustancia
sólida filtrada, se lava sobre el filtro con 10 ml. de
metanol y se deseca seguidamente. Se obtienen 7,9 g. -
de fenoxiacetato de L-lisina, sólida, que tiene una pu-
reza óptica del 96%.

Ejemplo 4

Se disuelven 30 g. de fenoxiacetato de lisina
racémica en 37,7 g. de agua a la vez que se calienta, -
después de lo cual la solución resultante se enfría a -
35°C. A esta temperatura la solución se encuentra en el
estado sobresaturado. A continuación, se añaden 4 gra-
mos de fenoxiacetato de L-lisina a la solución sobresa-
turada, después de lo cual la suspensión resultante se
agita durante unos 15 minutos a 35°C. Seguidamente, la
suspensión se pasa a través de un filtro. La sustancia
sólida filtrada se lava sobre el filtro con 10 ml. de -
metanol y se deseca entonces. Se obtienen 5,7 g. de fe-
noxiacetato de L-lisina, con una pureza óptica del 98,3%.

Ejemplo 5

Las aguas madres obtenidas por el procedimien-
to descrito en el Ejemplo 4, después de filtrar la sus-
pensión, se evaporan para eliminar el metanol utilizado
en el tratamiento de lavado, después de lo cual se lle-
van a un peso total de 62,5 g. con agua. La mezcla se ca-
lienta hasta que se obtiene una solución transparente, -
que se enfría a 25°C. La solución está sobresaturada a -
esta temperatura. A continuación se añaden a la misma 4
gramos de fenoxiacetato de D-lisina, sólido, agitándose



la suspensión resultante durante unos 20 minutos a 25°C. La sustancia sólida se filtra entonces y se lava sobre el filtro con 10 ml. de metanol. Una vez seca, se obtienen 5,5 gramos de fenoxiacetato de D-lisina con una pureza óptica del 95,6%.

Ejemplo 6

Se añaden, a una temperatura de 26°C, 11,4 g. de fenoxiacetato de lisina racémica, sólido, a unas aguas madres constituidas por 10 g. de fenoxiacetato de L-lisina, 15 g. de fenoxiacetato de D-lisina y 56,4 g. de agua. Después de que la mezcla se ha agitado a 26°C durante algún tiempo, la sustancia sólida sin disolver se separa del líquido por filtración. Una vez seca la sustancia sólida, filtrada, se obtienen 11,1 g. de fenoxiacetato de lisina. La medida de la rotación específica muestra que esta sustancia sólida está constituida por 7,8 g. de fenoxiacetato de D-lisina y 3,3 g. de fenoxiacetato de L-lisina. La solución que queda, después de la filtración, no muestra apenas actividad óptica.

Ejemplo 7

Se disuelven 10 g. de fenoxiacetato de L-lisina, con una pureza óptica del 95%, a la vez que se hierva, en una mezcla de 26,1 g. de agua y 26,1 g. de acetona. La solución resultante se enfría, lentamente, a 22°C. La sustancia que cristaliza se filtra y se seca. Se obtienen 4,7 g. de fenoxiacetato de L-lisina con una pureza óptica del 99,2%.



Ejemplo 8

Se agitan durante 20 minutos 13,33 g. de fenoxiacetato de L-lisina con una pureza óptica del 85%, con una mezcla de 90 g. de metanol y 10 g. de agua, a una temperatura aproximadamente igual a la temperatura de ebullición de la mezcla metanol-agua. La sustancia sólida sin disolver, se filtra y seca. Se obtienen 8,98 g. de fenoxiacetato de L-lisina con una pureza óptica del 99,1%.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Holanda, con fecha 16 de diciembre de 1967, bajo el número 6717184, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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:

1º. - Un procedimiento para preparar una sal de lisina ópticamente activa, que se caracteriza por efectuar una mezcla de antípodas ópticos de la sal de lisina y el ácido fenoxiacético y realizar un desdoblamiento óptico, sometiendo una solución sobresaturada de esta sal a cristalización selectiva, y separar, seguidamente, la masa cristalina obtenida en el último de los tratamientos.

2º. - Un procedimiento, según la reivindicación



1, que se caracteriza por utilizar agua como disolvente para preparar la solución sobresaturada.

3º. - Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 o 2, que se caracteriza por efectuar la cristalización selectiva poniendo en contacto la solución sobresaturada con cristales de la sal ópticamente activa - que ha de cristalizarse.

4º. - Un procedimiento, según una cualquiera - de las reivindicaciones 1-3, que se caracteriza por saturar, o saturar virtualmente, las aguas madres que resultan después de separar la masa cristalina, con la sal racémica de lisina y el ácido fenoxiacético, y separar la fase sólida que se obtiene de esta manera, de la fase líquida.

5º. - Un procedimiento, según una cualquiera - de las reivindicaciones 1-4, que se caracteriza por racemizar la sal ópticamente activa de lisina y el ácido fenoxiacético que no se desea obtener, calentándola en una solución acuosa.

6º. - Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que se obtiene sal ópticamente activa que no es ópticamente pura, caracterizándose dicho procedimiento por tratar dicha sal con un disolvente para formar una fase sólida cuya actividad óptica - es superior y una fase líquida cuya actividad óptica es inferior, a la de la sal primitiva, y separar dicha fase sólida de la fase líquida.

7º. - Un procedimiento para preparar una sal de lisina ópticamente activa, que se caracteriza por obtener una mezcla de cantidades desiguales de del antípoda D y -



F & FN

del antípoda L de la sal de lisina y el ácido fenoxiacético, y, separar con la ayuda de un disolvente, una cantidad del antípoda presente en la cantidad más pequeña, como variedad racémica en estado disuelto, con la formación simultánea de una fase sólida, junto con la de una fase líquida saturada o prácticamente saturada.

8º. - Un procedimiento según las reivindicaciones 6 o 7, que se caracteriza por utilizar un disolvente orgánico que contiene agua.

10 9º. - Un procedimiento para preparar una sal - de lisina ópticamente activa.

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

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

Madrid,

4 ENE. 1939

P.A.