

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. C.
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>C</u>

P.- 41.876

2086 S/RAP

367890

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de STAMICARBON N.V.

entidad / de nacionalidad Holandesa

con domicilio en Maesenstraat 2, Heerlen, Holanda

por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE LISI-
NA OPTICAMENTE ACTIVAS. (Clase Internacional C07c)

12 JUN



Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de lisina ópticamente activa, mediante resolución óptica de una mezcla de L- y D-lisina, cuyo término incluye el recamato de lisina y las mezclas de dicho racemato con el isómero L y/o el isómero D.

Se describe un procedimiento de este tipo en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica 1.075.079, en el que la lisina que ha de ser ópticamente resuelto se hace reaccionar con uno de los antípodos ópticos del ácido alfa-fenoxi propiónico para formar unasal con ésta.

En la aplicación práctica de dicho procedimiento conocido, la formación de sal con el ácido D-alfa-fenoxi propiónico, proporciona una solución rica en la sal formada por la reacción de la D-lisina con el ácido D-alfa-fenoxi propiónico (sal DD) junto con una fase sólida rica en la sal formada por la reacción de la L-lisina con el ácido D-alfa-fenoxi propiónico (sal LD). La formación de sal con el ácido L-alfa-fenoxi propiónico proporciona una solución rica en la sal formada por la reacción de la L-lisina con el ácido L-alfa-fenoxi propiónico (sal LL) y una fase sólida en la sal rica formada por la reacción de la D-lisina con el ácido L-alfa-fenoxi propiónico (sal DL).

Inesperadamente, se ha encontrado, según la Invención, que con la formación de sal por reacción de la lisina que ha de ser ópticamente resuelta con ácido alfa-fenoxi propiónico ópticamente impuro, puede obtenerse una fase sólida de la que puede recuperarse lisina ópticamente activa que tiene una pureza óptica superior a la del ácido alfa-fenoxi propiónico utilizado para llevar a cabo la formación de sal, y que el rendimiento es del mismo orden

9.7.69



12

de magnitud que cuando la formación de sal tiene lugar con ácido L- o D-alfa-fenoxi propiónico ópticamente puro. Por ejemplo, con la formación de sal con ácido alfa-fenoxi propiónico, constituido por 80% del antípoda D y por 20% del antípoda L, puede obtenerse una fase sólida de la que puede recuperarse L-lisina de pureza óptica del 98%. comparada con una pureza óptica máxima esperada del 80%. Con objeto de obtener un producto final cuya pureza óptica sea superior a la del ácido alfa-fenoxi propiónico ópticamente impuro, utilizando para llevar a cabo la formación de sal, la pureza óptica del ácido alfa-fenoxi propiónico, ópticamente impuro, debe exceder del 70%.

Por consiguiente, la Invención consiste en un procedimiento en el que se trata una mezcla de D(-) y L (+)lisina, con ácido alfa-fenoxi propiónico, ópticamente impuro, que tiene una pureza óptica de más del 70%, para formar una mezcla de sales de los diferentes antípodas ópticos de lisina, y recuperar una sal sólida que contiene lisina con una pureza óptica superior a la de dicho ácido alfa-fenoxi propiónico, ópticamente impuro.

La pureza óptica del ácido alfa-fenoxi propiónico que es ha de recuperar de la sal sólida separada según la Invención, se muestra superior a la del ácido alfa-fenoxi propiónico utilizado para llevar a cabo la formación de dicha sal, y aún se ha encontrado posible separar sal sólida de la que puede recuperarse ácido alfa-fenoxi propiónico que tiene una pureza óptica que se acerca mucho al 100%.

El procedimiento, según la Invención, tiene la gran ventaja de que las pérdidas de ácido alfa-fenoxi propiónico, que invariablemente ocurren cuando se efectúa la reso-



lución óptica a escala industrial, pueden aminorarse suministrando ácido alfa-fenoxi propiónico ópticamente impuro, lo que dá por resultado una considerable economía.

5 Como en el procedimiento anteriormente conocido, el procedimiento según la Invención puede llevarse a cabo de diversas formas. Preferentemente, se obtiene la sal sólido que ha de separarse, sometiendo la mezcla de sales diastereoisómeras, obtenidas en la formación de la sal, a una extracción selectiva a contracorriente en estado sólido, con lo que se obtienen un rendimiento y una pureza óptica, óptimos, El metanol ha demostrado ser un disolvente
10 muy adecuado para la extracción selectiva a contracorriente, pero es posible emplear otros disolventes, como por ejemplo las mezclas etanol-agua, las mezclas n-propanol-agua
15 y las mezclas acetona-agua.

La temperatura a la que se efectúa la extracción selectiva a contracorriente, puede estar comprendida dentro de una zona extensa. Se obtienen resultados particularmente buenos si la extracción a contracorriente con metanol se efectúa a unos 35°C.
20

En el procedimiento según la Invención, la recuperación y recirculación del ácido alfa-fenoxi propiónico empleado, la recuperación de la lisina ópticamente activa deseada y la recemización de la lisina ópticamente activa deseada, seguida de recirculación del racemato resultante, puede efectuarse de diversas formas, utilizando procedimiento convencionales.
25

Se proporcionan los siguientes ejemplos de la Invención.

30 EJEMPLO I



5 Varias porciones de 50 gramos de sal anhidra, obtenida secando una solución acuosa de cantidades equivalentes de lisina racémica y de ácido alfa-fenoxi propiónico, constituido por 80% del antípoda D y 20% del antípoda L, se sometieron, cada una, a 3 extracciones consecutivas.

10 La primera extracción de cada porción, se llevó a cabo con ayuda de 139 gramos de filtrado obtenido de una segunda extracción. Cada segunda extracción se efectuó con 134 gramos de filtrado procedente de una tercera extracción mientras que cada tercera extracción se llevó a cabo con ayuda de 130 gramos de metanol. Las extracciones se efectuaron por agitación de la sustancia sólida con el líquido, a una temperatura de unos 35°C, seguida de filtración. En la primera extracción se continuó agitando durante 35 minutos en la segunda extracción durante 20 minutos, y en la tercera parte de extracción durante 11 minutos.

20 Después de la tercera extracción, el residuo, constituido por 17,1 gramos de sal sólida y 5,6 gramos de metanol, se disolvió en agua. Una vez eliminado el metanol de la solución acuosa así obtenida, el ácido alfa-fenoxi propiónico fué liberado mediante acidificación con ácido clorhídrico y extraído, seguidamente, con ayuda de tolueno. El rendimiento por cada porción de 50 gramos de sal anhidra inicial, fué una solución toluénica que contenía 9,1 gramos de ácido D-alfa-fenoxi propiónico, de pureza óptica superior al 99,5% y una solución acuosa que contenía 10 gramos (correspondientes a un rendimiento del 68,4%) de monoclóhidrato de L-lisina, que tenía una rotación específica:

$$(\alpha)_C^{20} = + 26,0 \quad (c = 10; \text{HCl } 6N)$$

30 que corresponde a una pureza óptica del 98%. El monoclórhido

12 JU



drato de L-lisina obtenido, estaba contaminado con 0,2 gramos de monoclórhidrato de D-lisina,

EJEMPLO II

5 Varias porciones de 50 gramos de sal anhidra, obtenida mediante el procedimiento indicado en el Ejemplo I, con la diferencia de que se hizo uso de ácido alfa-fenoxi propiónico constituido por 75% del antípoda D y 25% del antípoda L, fueron sometidas, cada una, a 3 extracciones consecutivas. La primera extracción de cada porción se efectuó con ayuda de 149 gramos de filtrado obtenido de una segunda extracción. Cada segunda extracción se efectuó con 10 140 gramos de filtrado procedente de la tercera extracción, mientras que cada tercera extracción se efectuó con ayuda de 130 gramos de metanol. Las extracciones y el tratamiento del residuo obtenido después de una tercera extracción, 15 se llevaron a cabo de la forma indicada en el Ejemplo I.

Se obtuvieron 8 gramos de ácido D-alfa-fenoxi propiónico, de pureza óptica proxima al 100%, 8,8 gramos de monoclórhidrato de L-lisina, con una pureza óptica del 20 95%, correspondiendo a un rendimiento del 60%, basado en la L-lisina presente en el producto de partida.

EJEMPLO III

25 Varias porciones de 50 gramos de sal anhidra, obtenida mediante el procedimiento indicado en el Ejemplo I, con la diferencia de que se hizo uso de ácido alfa-fenoxi propiónico constituido por 95% del antípoda D y 5% del antípoda L, se sometieron, cada una, a 3 extracciones consecutivas. La primera extracción se efectuó con ayuda de 138 gramos de filtrado obtenido en la segunda extracción. 30 Cada segunda extracción se efectuó con 134 gramos de fil-



trado obtenido de la tercera extracción, mientras, que cada tercera extracción se efectuó con 130 gramos de metanol. Las extracciones y el tratamiento del residuo obtenido de después de una tercera extracción, se llevaron a cabo de la forma indicada en el Ejemplo I.

Se obtuvieron 10,3 gramos de ácido D-alfa-fenoxi propiónico, de pureza óptica proxima al 100% y 11,3 gramos de monoclórhidrato de L-lisina con una pureza óptica del 99%, correspondiente a un rendimiento del 77%, basado en la L-lisina presente en el producto de partida.

EJEMPLO IV

Se prepararon 50 gramos de sal anhidra partiendo de 23,4 gramos de DL-lisina y 26 gramos de ácido alfa-fenoxi propiónico, constituido por 80% del antípoda D y 20% del antípoda L. Se agitó dicha sal anhidra con 50 gramos de metanol, durante 1 hora, a 60°C, y la mezcla resultante se enfrió a 35°C, continuándose la agitación a esta temperatura durante media hora. La sustancia sólida que no se había disuelto todavía se separó por filtración y se agitó con 30 gramos de metanol, durante 20 minutos, a 35°C. El filtrado sólido seguidamente se separó de nuevo por filtración y se agitó con 40 gramos de metanol durante 20 minutos a 35°C, y, finalmente, se filtró la mezcla. Se lavó la sustancia sólida que quedó sobre el filtro con 10 gramos de metanol y se secó. Se obtuvieron 19,6 gramos del sal anhidra.

La sal obtenida se disolvió entonces en ácido clorhídrico diluido y el ácido alfa-fenoxi propiónico así liberado, se extrajo con ayuda de tolueno. Quedó una solución acuosa que contenía 11,5 gramos de monoclórhidratos



de L-lisina, que tenía una pureza óptica del 90%, correspondiendo a un rendimiento del 87,5%, basado en la cantidad de L-lisina existente en el producto de partida.

EJEMPLO V

5 Se disolvieron 14,6 gramos de DL-lisina, 9,96
gramos de ácido D-alfa-fenoxi propiónico y 6,64 gramos de
ácido DL-alfa-fenoxi propiónico, en 18,6 gramos de agua,
por calentamiento. Después de dejar enfriar la solución a
10 temperatura ambiente, se añadieron gota a gota, en un pe-
riodo de 1 hora, 90 gramos de etanol, con agitación silul-
tánea. Durante esta adición gota a gota de etanol, se sem-
bró la solución con 0,2 gramos de sal LD, pura. Después
que se hubo añadido todo el etanol, se continuó agitando
por espacio de media hora. Entonces se pasó el líquido a
15 través de un filtro, lavándose la sustancia sólida que que-
dó sobre el filtro con 20 gramos de etanol (concentración
96% en peso). Al desecar se obtuvieron 8,3 gramos de sal,
que se trató de la forma indicada en el Ejemplo IV.

 Se obtuvo así una solución acuosa que contenía
20 4,8 gramos de monoclórhidrato de L-lisina, con una pureza
óptica del 94%, correspondiendo a un rendimiento del 53%,
basado en la cantidad de L-lisina contenida en el produc-
to de partida. La pureza óptica del ácido D-alfa-fenoxi pro-
piónico obtenido en el tratamiento de la operación resultó
25 a 100%.

 Esta solicitud que corresponde a la presentada
en Holanda el 31 de mayo de 1.968, número 6807773, se aco-
gealos beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

30

9.7.69



REIVINDICACIONES

5 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 si-
guientes:

10 1.- Un procedimiento para la preparación de sa-
les de lisina ópticamente activas, en el cual una mezcla
de lisina D(-) y L(+) es tratada con ácido alfa-fenoxi pro-
píonico, ópticamente impuro, que tiene una pureza óptica mayor
que el 70%, para formar una mezcla de sales de los diferen-
tes antípodas ópticas de lisina, y recuperar una sal sólida
15 que contiene lisina con una mayor pureza óptica que la
de dicho ácido alfa-fenoxi propiónico ópticamente impuro.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el cual la mezcla de sales obtenida en la formación de
sales, es sometida a extracción selectiva en contracorrien-
te.

25 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2,
en el cual la extracción selectiva en contracorriente es
efectuada con ayuda de metanol.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3,
en el cual la extracción selectiva en contracorriente es
25 realizada a unos 35°C.

5.- Un procedimiento para la preparación de sa-
les de lisina ópticamente activas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, y para los fines que se han especificado.

30



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

Madrid,

12 JUL 1969

P.A.

Alfonso de Labrador
Director