



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.II.1967 (P 119 139)

Pierwszeństwo: 06.IX.1966 Japonia

Opublikowano: 18.VII.1971

Kl. 12 o, 6

MKP C 07 c, 103/16

Współtwórcy wynalazku: Noriyuki Okuda, Ieji Kuniyoshi, Masahiro Kamada, Kiyoshi Nakagawa

Właściciel patentu: Daiichi Seiyaku Company Limited, Tokio (Japonia)

Sposób rozdzielania racemicznego pantotenianu wapnia na składniki optycznie czynne

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdzielania racemicznego pantotenianu wapnia na składniki optycznie czynne.

Kwas D-pantotenowy jest chemiczną substancją odgrywającą ważną rolę w reakcjach biochemicznych in vivo jako koenzym A, a jego sól wapniowa jest używana jako wartościowy lek. Obecnie pantotenian wapnia może być produkowany na drodze syntezy chemicznej, jednak produkt otrzymany znaną metodą stanowi zawsze mieszaninę racemiczną, a w celu uzyskania optycznie czystego D-pantotenianu wapnia należy w pośrednim lub końcowym etapie syntezy przeprowadzać rozdzielanie na składniki optycznie czynne.

Znane procesy rozdzielania racematu pantotenianu wapnia na składniki optycznie czynne można ogólnie podzielić na dwie grupy. Jedna grupa metod opiera się na optycznym rozdzielaniu α -hydroksy- β , β -dwumetylo- γ -butyrolaktonu zwanego także pantolaktonem, jako pośredniego produktu kwasu pantotenowego, przy użyciu jako czynnika rozdzielającego naturalnych alkaloidów, takich jak chinina i brucyna lub amin, takich jak fenyloetyloamina i galaktoamina (patrz na przykład opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2.319.545; nr 2.390.281; opis patentowy Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 16.482 i brytyjski opis patentowy nr 773.174).

Druga grupa metod polega na optycznym roz-

2

dzielaniu produktu końcowego, to znaczy kwasu pantotenowego, przy użyciu jako czynników rozdzielających naturalnych alkaloidów, takich jak chinina i cynchonidyna lub ich pochodne [R. Kuhn. i in. Chem. Ber. 73 971 i 1134 (1940); opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2.341.610; E. T. Stiller i in. I. Am. Chem. Soc. 63, 1237 (1941) i brytyjski opis patentowy nr 554.558].

Procesy te jednak nie nadają się do przemysłowego wykorzystania, ponieważ wymagają stosowania drogich środków do rozdzielania, których odzyskiwanie i oczyszczanie wpływa niekorzystnie na ekonomikę procesu. Celem wynalazku było opracowanie takiej metody, która na drodze selektywnej, kolejnej krystalizacji optycznie czynnych izomerów umożliwiłaby otrzymywanie D-pantotenianu wapniowego o wysokiej czystości optycznej i z wysoką wydajnością, przy zastosowaniu do rozdzielania racematu taniego i łatwo dostępnego związku chemicznego.

Stwierdzono, że rozpuszczalność optycznie czynnego pantotenianu wapniowego w uwodnionym metanolu jest znacznie mniejsza niż soli optycznie nieczynnego racematu. W oparciu o powyższe stwierdzono dalej, że racemiczny pantotenian wapniowy można rozdzielić na izomery optycznie czynne na drodze bezpośredniej krystalizacji, przez zaszczerpienie przesyconego roztworu racematu kryształami związku złożonego o wzorze $(C_9H_{16}NO_5)_2Ca \cdot H_2O \cdot 4CH_3OH$.

Według wynalazku racemiczny pantotienian wapniowy rozdziela się na składniki optycznie czynne w ten sposób, że przesycony roztwór racemicznego pantotienianu wapniowego w uwodnionym metanolu zaszczenia się za pomocą jednego z dwóch enancjomerów posiadających jedną cząsteczkę wody krystalizacyjnej i 4 cząsteczki metanolu krystalizacyjnego o wzorze $(C_9H_{16}NO_5)_2 Ca \cdot H_2O \cdot 4CH_3OH$, miesza zaszczenia roztwór w temperaturze niższej od temperatury pokojowej aż do wykrystalizowania tego enancjomeru, którego kryształy dodano przy zaszczeniu, po czym oddziela się ten enancjomer i oczyszcza w znany sposób. Pozostały roztwór uzupełnia się racemicznym pantotienianem wapnia i zaszczenia kryształami drugiego enancjomeru i następnie z zaszczonego roztworu wykrystalizowuje się jak wyżej ten enancjomer, którego kryształy użyto do drugiego zaszczenia, po czym oddziela się go i oczyszcza w znany sposób.

Jako kryształy do zaszczenia stosuje się zgodnie z wynalazkiem kryształy optycznie czynnego D-pantotienianu wapniowego i L-pantotienianu wapniowego o podanym wyżej wzorze, wykrystalizowane z wodnego roztworu metanolu.

Osuszone w niskiej temperaturze do stałej wagi zawierają one 76,5% wagowych pantotienianu wapniowego, a przy ogrzewaniu wykazują ubytek 23,5% wagowych. Topnieją one w temperaturze 55°C i zestalają się ponownie w temperaturze 70–80°C. Ich temperatura rozkładu wynosi 195–196°C, $[\alpha]_D^{25} \pm 21,0 - 21,3^\circ$ (C = 5, H₂O). Kryształy te, dodane do przesyconego roztworu racematu w metanolu rozcieńczonym wodą, w odróżnieniu od kryształów optycznie czynnej soli suchszych w inny sposób lub wykrystalizowanych z innych rozpuszczalników, nie rozpuszczają się w roztworze racematu, lecz ulegają rozproszeniu i powodują powstawanie kryształów soli o tej samej aktywności optycznej, co kryształy dodane.

Przy stosowaniu sposobu według wynalazku teoretycznie koniecznym jest, aby molowe stężenie wody w roztworze było co najmniej równe molowemu stężeniu racemicznego pantotienianu wapniowego. W praktyce jednak korzystnie stosuje się roztwór zawierający w 100 ml 20–35, a zwłaszcza 30–33 g racemicznego pantotienianu wapniowego i 2–15, a zwłaszcza 2–7 g wody. Proces prowadzony przy stosowaniu roztworu zawierającego wodę w ilości mniejszej lub większej od wyżej podanej nie przebiega korzystnie. Zwiększanie stężenia racemicznego pantotienianu wapnia daje wprawdzie korzyści, ale roztwory zawierające w 100 ml więcej niż 35 g pantotienianu wapniowego mają dość dużą lepkość, co utrudnia ich filtrowanie. Poza tym podczas krystalizacji roztworów bardzo stężonych występuje tendencja do osadzania się również i soli niepożądanych antypodów i otrzymuje się produkt zanieczyszczony.

Kryształy zaszczenia stosuje się w ilości około 0,5% wagowych w stosunku do ilości rozpuszczonego racemicznego pantotienianu wapniowego lub w ilości nieco większej. Kryształy te stosuje się zwykle w postaci produktu rozdrobnionego, przy czym mogą one zawierać rozpu-

szczalnik, z którego zostały wykrystalizowane. Krystalizację sposobem według wynalazku prowadzi się w temperaturze pokojowej lub niższej, korzystnie w temperaturze 5–15°C. Dalsze obniżanie temperatury przyspiesza wprawdzie proces krystalizacji, ale otrzymuje się kryształy zbyt drobne i mniej czyste. Podczas krystalizacji należy roztwór mieszać tak, aby zapobiec osadzeniu się kryształów na dnie reaktora, lecz zbyt energiczne mieszanie wpływa niekorzystnie na czystość kryształów.

Przebieg procesu rozdzielania na drodze krystalizacji kontroluje się stale obserwując zmiany kąta skręcalności właściwej roztworu. Krystalizację prowadzi się do chwili rozpoczęcia się krystalizacji soli tego izomeru, który nie był dodany w postaci kryształów zaszczenia. W ten sposób otrzymuje się sól o wysokiej czystości optycznej, której skręcalność właściwa wynosi więcej niż 25°. Otrzymane kryształy odsąca się lub odwirowuje, przemywa i ewentualnie suszy w znany sposób.

Oddzielony roztwór uzupełnia się solą racemiczną w ilości odpowiadającej ilości oddzielonego enancjomeru i zaszczenia w sposób analogiczny do wyżej opisanego kryształami drugiego enancjomeru o wyżej podanym wzorze. W ten sposób otrzymuje się optycznie czynne sole o wysokiej czystości, z wydajnością 25–40% w stosunku do rozpuszczonego racemicznego pantotienianu wapnia. Sposób według wynalazku wyjaśniono bliżej w następującym przykładzie.

Przykład. Przygotowanie związku o wzorze $(C_9H_{16}NO_5)_2 Ca \cdot H_2O \cdot 4 CH_3OH$, użytego do rozdzielania racemicznego pantotienianu wapnia. Wilgotny D-pantotienian wapnia lub L-pantotienian wapnia, wykrystalizowany z uwodnionego metanolu, suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w eksykatorze z chlorkiem wapnia, do osiągnięcia stałej wagi, co trwa 3–4 godzin. Wyszuszony produkt o wzorze $(C_9H_{16}NO_5)_2 Ca \cdot H_2O \cdot 4 CH_3OH$ topnieje w temperaturze 55°C, a $[\alpha]_D^{25} \pm 21,0 - 21,3^\circ$ (C = 5, H₂O) i zawartość L lub D pantotienianu wapnia w tym produkcie wynosi 76,5% wagowych. Produkt ten rozdrabnia się na kryształy o takiej wielkości, aby przechodziły przez sito nr 200.

Rozdzielanie racematu. 400 g racemicznego pantotienianu wapnia rozpuszcza się w 1400 ml 98% metanolu w temperaturze 40°C i przesąca. Do przesąca dodaje się tyle metanolu, aby objętość roztworu wynosiła 1700 ml. Otrzymany roztwór w 100 ml zawiera 23,5 g pantotienianu wapnia i 2,9 g wody. Do roztworu tego, mieszając powoli w temperaturze 9–10°C dodaje się 3 g kryształów L-pantotienianu wapnia o wyżej wymienionym wzorze. Po upływie 1 godziny i 40 minut od dodania kryształów zaszczenia przerywa się mieszanie, odsąca otrzymane kryształy, przemywa je 100 ml metanolu i suszy. Otrzymuje się 76 g L-pantotienianu wapnia, którego skręcalność $[\alpha]_D^{25}$ wynosi — 25,3° (C = 5, H₂O).

Przesąc po odsączeniu L-pantotienianu wapnia wykazuje w temperaturze 20–25°C, przy długości fali 589 milimikronów i długości warstwy 5 cm

skręcalności $+0,93^\circ$. Do przesączu dodaje się 200 g racemicznego pantotenianu wapnia i rozpuszcza w temperaturze $40-45^\circ\text{C}$, przesącza i przesącza uzupełnia metanolem do objętości 1700 ml. Roztwór ten w 100 ml zawiera 30,6 g pantotenianu wapnia i 3,0 g wody, zaś kąt skręcania roztworu wynosi $+0,73^\circ$. Do otrzymanego roztworu dodaje się następnie w temperaturze $13-14^\circ\text{C}$ 3 g kryształów D-pantotenianu wapnia wykrystalizowanego w wyżej opisany sposób z uwodnionego metanolu i poddaje krystalizacji. Po upływie 3 godzin i 10 minut skręcalność roztworu spada do $-0,99^\circ$. Wówczas odsąca się natychmiast wydzielone kryształy, przemywa je 240 ml metanolu i suszy. Otrzymuje się 177 g D-pantotenianu wapnia o $[\alpha]_D^{25}$ wynoszącej $+26,0^\circ$ ($C=5$, H_2O).

Przesącza po oddzieleniu D-pantotenianu wapnia uzupełnia się w wyżej opisany sposób przez dodanie 200 g racemicznego pantotenianu wapnia, przesącza i dodaje tyle metanolu, aby objętość roztworu wynosiła 1700 ml. Roztwór ten w 100 ml zawiera 31,2 g pantotenianu wapnia i 3,2 g wody, a skręcalność roztworu wynosi -76° . Do otrzymanego roztworu, mieszając powoli w temperaturze $9-10^\circ\text{C}$, dodaje się 3 g kryształów L-pantotenianu wapnia wykrystalizowanego w uwodnionym metanolu i poddaje krystalizacji. Po upływie 3 godzin skręcalność roztworu wynosi $+0,97^\circ$. Wówczas odsąca się natychmiast otrzymane kryształy, przemywa 240 ml metanolu i suszy. Otrzymuje się 172 g L-pantotenianu wapnia o skręcalności $[\alpha]_D^{25}$ wynoszącej $-25,8^\circ$ ($C=5$, H_2O).

Przesącza po oddzieleniu L-pantotenianu wapnia uzupełnia się w wyżej podany sposób 190 g racemicznego pantotenianu wapnia, przesącza i uzupełnia metanolem do objętości 1700 ml. Roztwór ten w 100 ml zawiera 31,5 g pantotenianu wapnia i 3,0 g wody, a jego skręcalność wynosi $+0,75^\circ$. Mieszając powoli otrzymany roztwór w temperaturze $9-10^\circ\text{C}$ dodaje się 3 g kryształów zaszczepiających D-pantotenianu wapnia, wykrystalizowanego z uwodnionego metanolu i poddaje krystalizacji. Po upływie 3 godzin skręcalność roz-

tworu spada do $-0,98^\circ$. Wówczas szybko odsąca się wydzielone kryształy, przemywa je 240 ml metanolu i suszy. Otrzymuje się 175 g D-pantotenianu wapnia o $[\alpha]_D^{25} + 25,6^\circ$ ($C=5$, H_2O).

Powtarzając opisane wyżej zabiegi otrzymuje się kolejno D-pantotenian wapnia i L-pantotenian wapnia.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób rozdzielania racemicznego pantotenianu wapnia na składniki optycznie czynne, **znamienny tym**, że przesycony roztwór racemicznego pantotenianu wapnia w uwodnionym metanolu zaszczepia się za pomocą jednego z dwóch enancjomerów pantotenianu wapnia mających jedną cząsteczkę wody krystalizacyjnej i cztery cząsteczki metanolu krystalizacyjnego o wzorze $(\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_5)_2\text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 4\text{CH}_3\text{OH}$, miesza zaszczepiony roztwór w temperaturze niższej od temperatury pokojowej aż do wykrystalizowania tego enancjomeru, którego kryształy dodano przy zaszczepianiu, po czym oddziela się otrzymane kryształy i oczyszcza w znany sposób, a pozostały roztwór uzupełnia się racemicznym pantotenianem wapnia i zaszczepia go kryształami drugiego enancjomeru o wyżej podanym wzorze i następnie z zaszczepionego roztworu wykrystalizowuje jak wyżej enancjomer odpowiadający enancjomerowi użytemu do drugiego zaszczepiania, oddziela go i oczyszcza w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako przesycony roztwór racemicznego pantotenianu wapnia w uwodnionym metanolu stosuje się roztwór, który w 100 ml zawiera 20-25 g pantotenianu wapnia i 2-15 g wody.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że zaszczepiony roztwór miesza się w temperaturze $5-15^\circ\text{C}$.

4. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że zaszczepiony roztwór miesza się z taką tylko prędkością, przy której wydzielające się kryształy nie osadzają się na dnie naczynia.