



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 272 150 6

(22) 29.12.84

(44) 26.08.87

(71) VEB JENAPHARM, 6900 Jena, Otto-Schott-Straße 13, DD

(72) Schmidt, Joachim, Dipl.-Chem.; Bamberg, Wolfgang; Grunert, Hartmut, Dipl.-Chem.; Spange, Karin, Dipl.-Chem.; Zimmermann, Werner, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Verbesserung der Razemattrennung von Lithiumpantoat durch Vorzugskristallisation

(57) Die Erfindung betrifft wesentliche Verbesserungen des Verfahrens zur Herstellung optischer Antipoden des Pantolaktone, die durch Razemattrennung von D,L-Lithiumpantoat mit Hilfe der Vorzugskristallisation und dessen nachfolgende Spaltung gewonnen werden können. Die Herstellung der kristallisationsfähigen übersättigten D,L-Lithiumpantoatlösungen erfolgt durch Lösen von festem D,L-Lithiumpantoat in Methanol bei Normaltemperatur zu nahezu gesättigten Lösungen in Konzentrationen von 200 bis 250 g/l, anschließende Filtration zur Erreichung völliger Feststofffreiheit und anschließender Verdampfung bis zur Übersättigung in einem Durchlaufverdampfer mit minimaler Verweilzeit und Zugabe einer Impfsuspension von kristallinem D(+)- bzw. L(-)-Lithiumpantoat.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Verbesserung der Razemattrennung von Lithiumpantoat durch Vorzugskristallisation, **dadurch gekennzeichnet**, daß festes D,L-Lithiumpantoat in wäßrigen Methanol bei Normaltemperatur unter Zusatz von Kristallkeimbildungshemmern nahezu bis zur Sättigung gelöst, die Lösung zur Erreichung völliger Feststofffreiheit filtriert, anschließend in einem Durchlaufverdampfer mit minimaler Verweilzeit bis zur Übersättigung eingedampft, eine durch Naßmahlung aktivierte Impfsuspension von kristallinem D(+)-bzw. L(-)-Lithiumpantoat zugesetzt und nach Erreichung des erforderlichen Kristallisationsgrades mit Methanol verdünnt oder die Verdampfung und Kristallisation kontinuierlich fortgesetzt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der nahezu gesättigten Lösung Konzentrationen von 200 bis 250 g/l D,L-Lithiumpantoat eingestellt werden.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der übersättigten kristallisationsfähigen Lösung Konzentrationen von 400 bis 550 g/l D,L-Lithiumpantoat eingestellt werden.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Kristallkreisbildungshemmer Mischungen der Lithiumsalze von Fettsäure mit 1 bis 8 C-Atomen und den entsprechenden Oxysäuren in Konzentrationen von 3 bis 25% eingesetzt werden.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Kristallkeimbildungshemmer Salze aliphatischer Amine von 16 bis 18 C-Atomen mit Fettsäuren, die 16 bis 20 C-Atome enthalten, in Mengen von 50 bis 500 mg/l verwendet werden.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wassergehalt in der kristallisationsfähigen Lösung 2 bis 7% betragen muß.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Impfsuspension eine durch Naßmahlung in Methanol mit einer Scherspannung entsprechend einem Geschwindigkeitsgefälle von 20 bis 60 m/s auf 1 mm Abstand hergestellte Suspension von D(+)- oder L(-)-Lithiumpantoat innerhalb einer Zeit von weniger als 5 min nach der Naßmahlung verwendet wird.
8. Verfahren nach den Punkten 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß nach Erreichung eines Kristallisationsgrades, der einem Mutterlaugendrehwert von 1°/dm entspricht, der Kristallisationsvorgang durch Zusatz von 10 bis 20 Vol.-% Methanol abgebrochen wird.
9. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß nach Vorliegen der ersten Menge Konzentrat die Impfsuspension zugesetzt und danach kontinuierlich weiterverdampft und das Konzentrat der kristallisierenden Suspension stetig zugeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft wesentliche Verbesserungen des Verfahrens zur Herstellung optischer Antipoden des Pantolaktions, die durch Razemattrennung von D,L-Lithiumpantoat mit Hilfe der Vorzugskristallisation und dessen nachfolgende Spaltung gewonnen werden können.

Pantolaktion dient zur Herstellung von vitaminaktiven Verbindungen (z.B. Calciumpantothenat oder Pantothenylalkohol). Da die biologische Aktivität nur von D(+)-Verbindungen ausgeübt wird, ist für die Herstellung dieser Verbindungen eine Razemattrennung erforderlich.

Die Razemattrennung durch die Vorzugskristallisation von Lithiumpantoat hat sich bewährt, besonders im Vergleich zu den Methoden der Razemattrennung durch die Bildung diastereomerer Salzpaare mit optisch aktiven Basen. Letztere sind besonders wegen ihrer starken physiologischen Wirkung und ihrer aufwendigen Herstellung ungünstig.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Herstellung von Lithiumpantoat und dessen Razemattrennung durch Vorzugskristallisation wird im DD-WP 109380 beschrieben. Bei der praktischen Anwendung dieser Arbeitsweise ergeben sich Schwierigkeiten dadurch, daß die übersättigte Lösung, die nach der Impfung mit der gewünschten Form zur Kristallisation gebracht werden soll, mit erheblichem Aufwand gegen die Auswirkung solcher Fremdimpfkeime geschützt werden muß, die die Kristallisation der unerwünschten Form bewirken. Es ist auch möglich, daß abhängig von Randbedingungen eine spontane Kristallisation beider Formen einsetzt.

Weiterhin ist es mit der im DD-WP 109380 beschriebenen Arbeitsweise schwierig, das Optimum an Raum–Zeit–Ausbeute zu erreichen, das durch die Löslichkeiten und möglichen Übersättigungsgrad der Substanzen gegeben ist. Ferner verursachen die Manipulationen bei der Herstellung der kristallisationsfähigen Lösungen durch Auflösen von D,L-Lithiumpantoat erheblichen Aufwand für dessen Trocknung.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, den Kristallisationsvorgang so zu stabilisieren, daß möglichst nur die Kristallisation der gewünschten Form abläuft, also die Auswirkungen von Fremddimpfkeimen und eine spontane Kristallkeimbildung vermieden werden. Weiter soll ein solcher Weg zur Herstellung von kristallisationsfähigen Lösungen gefunden werden, daß diese bei maximalem Übersättigungsgrad ein Höchstmaß an Stabilität gegenüber unerwünschten Einflüssen aufweisen.

Weiter besteht das Ziel darin, die Raum–Zeit–Ausbeute wesentlich zu erhöhen und eine ganz oder teilweise kontinuierliche Arbeitsweise zu ermöglichen.

Die oben genannten Ziele sollen mit möglichst geringem Aufwand erreicht werden.

Die technische Aufgabe, die durch die Erfindung gelöst werden soll, besteht darin, daß die statistische Wahrscheinlichkeit für die Kristallisation der erwünschten Verbindung sehr stark erhöht wird, während die Wahrscheinlichkeit für die Kristallisation der unerwünschten Verbindung sehr stark gesenkt wird.

Diese Aufgabe wird durch eine solche Prozeßgestaltung gelöst, daß eine wesentliche Erhöhung der Raum–Zeit–Ausbeute möglich wird. Dabei gestattet die Arbeitsweise ein kontinuierliches Arbeiten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Herstellung der kristallisationsfähigen übersättigten Lösungen von D,L-Lithiumpantoat erfolgt durch Lösen von Feststoff in Methanol bei Normaltemperatur zu nahezu gesättigten Lösungen in Konzentrationen von 200 bis 250 g/l, anschließender Filtration zur Erreichung völliger Feststofffreiheit und anschließender Verdampfung in einem Durchlaufverdampfer mit minimaler Verweilzeit.

In der übersättigten kristallisationsfähigen Lösung müssen Konzentrationen von 400 bis 550 g/l vorliegen.

Es wurde gefunden, daß in den kristallisationsfähigen übersättigten Lösungen solche Stoffe enthalten sein müssen, die durch Hemmung der Kristallkeimbildung eine spontane Kristallisation verhindern und die die Kristallisationsgeschwindigkeit verlangsamen können.

Zur Verhinderung bzw. Einschränkung der spontanen Keimbildung haben sich Mischungen der Lithiumsalze von Fettsäuren mit 1 bis 8 C-Atomen und den entsprechenden Oxy Säuren in Konzentrationen von 3 bis 25% vom Feststoff als geeignet erwiesen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Salze von Fettaminen mit 16 bis 18 C-Atomen mit Fettsäuren, die 16 bis 20 C-Atomen enthalten, die Kristallkeimbildung schon in Konzentrationen von 50 bis 500 mg/l wirksam hemmen, ohne die Kristallisationsgeschwindigkeit zu beeinflussen.

Weiter wurde gefunden, daß zur Erreichung einer günstigen Kristallisationsgeschwindigkeit und zur Verringerung der Neigung zur spontanen Kristallkeimbildung der Wassergehalt in der kristallisationsfähigen Lösung 2 bis 7% betragen muß. Die erwähnten Zusätze werden vor der Verdampfung zugesetzt. Der Zusatz kann entfallen, wenn diese Stoffe enthaltende Mutterlaugen gemeinsam mit frischer D,L-Lithiumpantoatlösung eingesetzt werden.

Die Einstellung des Wassergehaltes ist bei Benutzung eines Durchlaufverdampfers sehr leicht dadurch möglich, daß bei einem solchen Verdampfer keine Einstellung des Dampf-Flüssigkeits-Gleichgewichtes erfolgen kann, wodurch zusammen mit dem Methanol stets Wasser verdampft. Dies ermöglicht den Einsatz feuchten D,L-Lithiumpantoats ebenso wie den Einsatz von Mutterlaugen höheren Wassergehaltes. Erforderlichenfalls kann wasserfreies Methanol zugefügt werden bei zu hohem Wassergehalt oder aber Wasser bei zu wasserarmen Lösungen.

Die Prozeßführung erfolgt bei der Kristallisation so, daß nach dem Vorliegen der ersten Menge an Konzentrat das Impfmateri al zugesetzt wird. Danach wird kontinuierlich weiterverdampft und das Konzentrat zu der kristallisierenden Suspension stetig zugeführt. Dadurch ist vom Beginn der Kristallisation an eine sehr große Menge Impfmateri al vorhanden, die Raum–Zeit–Ausbeute erreicht bei richtiger Wahl von Konzentration, Wassergehalt und Begleitstoffen ein Maximum, und bei der Auslegung des Kristallisators als Kaskade ist ein kontinuierlicher Betrieb möglich.

Die Raum–Zeit–Ausbeute beträgt gegenüber der Verfahrensweise nach DD-WP 109380 das 2,2fache. In der Praxis wird jedoch wegen der fast vollständigen Vermeidung von Fehlkristallisationen der 3- bis 4fache Wert erreicht. Die Impfung erfolgt mit einer Suspension von kristallinem D- bzw. L-Lithiumpantoat, und zwar mit 1%, bezogen auf Gesamtlithiumpantoat.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch eine Naßmahlung der Impfsuspension in Methanol mit einer Scherspannung entsprechend einem Geschwindigkeitsgefälle von 20 bis 60 m/s auf 1 mm Abstand die Impfkaktivität auf das 15- bis 20fache steigt, verglichen mit der suspendierten Ausgangssubstanz. Dagegen steigt die Aktivität bei einer Trockenmahlung nur auf das 2- bis 3-fache bei einer gleichzeitigen Zunahme der unspezifischen Impfwirkung. Die Verwendung des naßgemahlenden Impfmateri als muß innerhalb von 5 min geschehen, da die Aktivität rasch zurückgeht.

Die Überwachung der Kristallisation geschieht zweckmäßig durch Verfolgung des Drehwertes der Mutterlauge nach Filtration. Auf Grund des ermittelten Anstiegs bzw. Abfalls des Drehwertes der Mutterlauge ergibt sich eine eindeutige Aussage über den erreichten Kristallisationsgrad.

Wenn die Konzentration der Antipode zur auskristallisierenden Form eine solche Höhe erreicht hat, daß deren spontane Kristallisation beginnt, werden zur Vermeidung der Übersättigung und damit weitergehender Unterbrechung der Kristallisation während der Abtrennung 10 bis 20 Vol.-% Methanol zugesetzt und der Feststoff abgetrennt. Die erhaltene Mutterlauge kann zusammen mit frischer D,L-Lithiumpantoatlösung wieder zur Herstellung von Einsatzlösung für die Verdampfung benutzt werden. Der Einsatz von Mutterlauge einer Herkunft kann je nach Reinheitsgrad des Einsatzmateri als bis zu einhundertmal wiederholt werden.

Die Erfindung wird an Hand der nachfolgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Zu 90l einer methanolischen Lösung von Lithiumpantoat mit einem Gehalt von 224 g/l entsprechend 20,16 kg, davon 2,25 kg L(–)-Lithiumpantoat und einem Wassergehalt von 3,2% werden 13,5 g Rofamin-Stearat (Rofamin T = Gemisch aliphatischer Amine der Kettenlängen C₁₆ bis C₁₈) in wenig Methanol zugefügt. Nach Filtration wird die absolut feststofffreie Lösung in einem Durchlaufverdampfer innerhalb von 77 Minuten auf 46l mit einer Konzentration an Lithiumpantoat von 438 g/l kontinuierlich eingedampft. 10 Minuten nach dem Beginn der Verdampfung setzt man 200 g L(–)-Lithiumpantoat als intensiv naßvermahlene methanolische Suspension zu und rührt während des Kristallisationsprozesses unter Kühlung bis auf 28°C bis 30°C. 45 Minuten nach Beendigung der Verdampfung, wenn der Drehwert der Mutterlauge einer filtrierten Probe +1,1°/dm erreicht hat, werden 7l wasserfreies Methanol zugesetzt, die Kristalle über eine Zentrifuge abgetrennt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Es werden 4,63 kg L(–)-Lithiumpantoat mit einer optischen Reinheit von 99,3% erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 21,8%, bezogen auf Gesamtlithiumpantoat.

Beispiel 2

60l einer Mutterlauge, welche 25mal in den Prozeß zurückgeführt worden war und 15,0 kg Gesamtlithiumpantoat, davon 1,95 kg D(+)-Lithiumpantoat sowie 0,9 kg Lithiumsalze aliphatischer Carbonsäuren und Oxycarbonsäuren enthält, werden mit 17l einer methanolischen Lösung von racemischem Lithiumpantoat mit einem Gehalt von 229,4 g/l, entsprechend 3,9 kg D,L-

Lithiumpantoat, zu 77l ergänzt.

Diese Lösung besitzt dann eine Ausgangskonzentration von 246 g/l, entsprechend 18,9 kg Lithiumpantoat, einen Übergang an D(+)-Lithiumpantoat von 10,3% sowie einen Wassergehalt von 3,7%.

Sie wird klar filtriert und im Durchlaufverdampfer kontinuierlich innerhalb von 65 Minuten auf 35l mit 540 g/l Lithiumpantoat eingedampft. 10 Minuten nach Verdampfungsbeginn wird die schon vorhandene Menge Konzentrat wie im Beispiel 1 mit 200 g aktiviertem Impfmateriel versetzt und das kontinuierlich anfallende Konzentrat der kristallisierenden Suspension unter Rühren und Kühlen weiter stetig zugeführt.

Man bricht die Kristallisation 120 Minuten nach Verdampfungsende ab (Drehwert der Mutterlauge –0,95°/dm) und trennt die Kristallsuspension über eine Zentrifuge. Nach Waschen mit Methanol und Trocknen der Kristalle werden 3,70 kg D(+)-

Lithiumpantoat erhalten.

Optische Reinheit: 98,4%

Ausbeute: 18,2%

Beispiel 3

250 g D(+)- oder L(–)-Lithiumpantoat werden in 300 ml wasserfreiem Methanol bei normaler Temperatur suspendiert. In einem Gefäß wird diese Suspension 4 Minuten lang mit einem Rührer von 50 mm Durchmesser bei 15000 U/min behandelt. Das verwendete Gefäß weist ein Verhältnis Höhe zu Durchmesser von 2:1 auf.

Auf diese Weise gehen ca. 50 g Lithiumpantoat in Lösung.

Die so erhaltene Impfsuspension wird sofort einem kristallisationsfähigen Konzentrat zugesetzt.