Egz. SŁUŻBOWY

POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY 66 668

Patent dodatkowy do patentu _____

Zgłoszono: 07.VII.1969 (P 134 642)

Kl. 12q, 32/01

MKP C07c 91/04

Opublikowano: 10.II.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Józef Mayer, Barbara Staronkowa, Stanisława Dziób

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa" Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

Sposób otrzymywania optycznie czynnych izomerów L(+)-2-aminobutanolu-1 i D(−)-2-aminobutanolu-1

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania optycznie czynnych izomerów L(+)-2-aminobutanolu-1 i D(—)-2-aminobutanolu-1 z ługów pokrystalicznych po częściowym wydzieleniu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 z etanolowego roztworu DL-2-aminobutanolu-1 zadanego kwasem L(+)-winowym.

Znany jest sposób otrzymywania L(+)-2-aminobutanolu-1 i D(—)-2-aminobutanolu-1 poprzez rozdział DL-2-aminobutanolu-1 przy użyciu kwasu L(+)-winowego w środowisku wodnoetanolowym (niemiecki opis patentowy nr 1243206).

Poprzez kilkakrotną krystalizację roztworu DL-2-aminobutanolu-1 zadanego kwasem L(+)-winowym, odwirowanie, wychłodzenie i zadanie etanolem otrzymuje się szereg frakcji kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1, które w coraz większym procencie zanieczyszczone są kwaśnym winianem L(+)-2-aminobutanolu-1 aż do uzyskania frakcji, która przede wszystkim zawiera kwaśny winian L(+)-2-aminobutanolu-1 z małą ilością kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1

Dla uzyskania czystego kwaśnego winianu L(+)-2-aminobutanolu-1, poszczególne frakcje, począwszy od czwartej, maceruje się metanolem. W wyniku tego wykrystalizowuje czysty kwaśny winian L(+)-2-aminobutanolu-1, a z ługów pokrystalicznych dodatkowo po podgęszczeniu wydziela się kwaśny winian D(—)-2-aminobutanolu-1.

Wydzielenie znanym sposobem czystych form

2

optycznie czynnych L(+) i D(—)-2-aminobutanolu-1 z dobrymi wydajnościami jest bardzo uciążliwe i długotrwałe.

Niedogodności te eliminuje postępowanie sposobem według wynalazku. W metodzie tej rozdział DL—2-aminobutanolu-1 na optycznie czynne izomery opiera się na zaobserwowanym zjawisku znacznej różnicy rozpuszczalności w etanolu obojętnych winianów w stosunku do monohydratów kwaśnych winianńw D(—) i L(+)-2-aminobutanoli-1.

Sposobem według wynalazku ługi pokrystaliczne po wydzieleniu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 z etanolowego roztworu DL—2-aminobutanolu-1 zadanego kwasem winowym, zadaje się DL—2-aminobutanolem-1, uzyskany roztwór odparowuje się a pozostałość rozpuszcza w etanolu. Po czym z otrzymanego roztworu wyosabnia się osad stanowiący obojętny winian L(+)-2-aminobutanolu-1, a z przesączu wydziela się drugi rzut jednowodzianu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 przez dodanie kwasu L(+)-winowego, lub ługi pokrystaliczne zadaje się L(+)-2-aminobutanolem-1, roztwór odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w etanolu. Z otrzymanego roztworu wyosabnia się obojętny winian L(+)-2-aminobutanolu-1. Uzyskane sole przeprowadza się w wolne zasady L(+)-2-aminobutanol-1 i D(—)-2-aminobutanol-1 w znany sposób.

Sposób postępowania według wynalazku zmniej-

sza do minimum możliwość tworzenia się niepożądanego mieszanego winianu obojętnego.

Przykład I. Do roztworu 168 g kwasu L(+)-winowego w 290 g wody dodaje się przy mieszaniu 100 g DL—2-aminobutanolu-1, a następnie 627 ml etanolu absolutnego. Reakcja jest egzotermiczna. Ciepłą mieszaninę ochładza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 0°C do 4°C, po czym sączy, przemywa etanolem, i suszy w temperaturze pokojowej. Uzyskuje się 125,7 g jednowodzianu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1, co stanowi 87,2% wydajności teoretycznej.

Temperatura topnienia 100—103°C.

$$(\alpha)_D^{20} = 11{,}5^\circ \quad (H_2O, C=5)$$

Przesącz zadaje się DL—2-aminobutanolem-1 w ilości 56,4 g, następnie odpędza etanol i wodę w próżni. Skrzepniętą pozostałość rozpuszcza się na gorąco w 500 ml etanolu absolutnego, przy czym wykrystalizowuje osad. Mieszaninę pozostawia się przez 12 godzin w temperaturze pokojowej, następnie sączy, przemywa etanolem i oczyszcza przez przekrystalizowanie z 320 ml metanolu. Wykrystalizowany osad przemywa się mieszaniną etanolu z metanolem. Otrzymuje się 100 g czystego obojętnego winianu L(+)-2-aminobutanolu-1, co stanowi 69,5% wydajności teoretycznej.

Temperatura topnienia 144—146°C.

$$(\alpha)_D^{20} = +27^\circ \quad (H_2O, C=5)$$

Przesącz po wydzieleniu surowego, obojętnego winianu L(+)-2-aminobutanolu-1 zadaje się ciepłym roztworem wodnym 58,4 g kwasu L(+)-winowego, a następnie odpędza w próżni etanol i wodę, a pozostałą krystaliczną masę rozpuszcza się w 110 ml gorącego etanolu i oziębia przez 12 godzin. Wykrystalizowany osad przemywa się i suszy w temperaturze pokojowej. W ten sposób otrzymuje się drugi rzut jednowodzianu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 w ilości 57,7 g.

Łączna ilość jednowodzianu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 wynosi 183,4 g, co stanowi 81,4% wydajności teoretycznej. Otrzymany w powyższy sposób obojętny winian L(+)-2-aminobutanol oraz jednowodzian kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 przeprowadza się w wolne zasady przy użyciu wodorotlenku wapnia.

W wyniku otrzymuje się L(+)-2-aminobutanol-1 z wydajnością 67,6% teorii,

$$n_D^{20} = 1{,}4519$$

$$(\alpha)_D^{20} = +8{,}8^\circ \quad (\pm 0{,}1),$$

i D(—)-2-aminobutanol-1 z wydajnością 76% teorii,

$$n_D^{20} = 1{,}4510,$$

$$(\alpha)_D^{20} = -9{,}5^\circ.$$

Przykład II. Wydzielenie jednowodzianu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 przeprowadza się w analogiczny sposób jak w przykładzie I. Przesącz po wydzieleniu jednowodzianu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 zadaje się 50 g L(+)-2-aminobutanolu-1, następnie odpędza się w próżni etanol i wodę. Skrzepniętą pozostałość rozpuszcza się na gorąco w 400 ml etanolu absolutnego, dodaje jeszcze 1400 ml etanolu, przy czym wykrystalizowuje osad. Po odsączeniu osadu, przemywa się go etanolem i przekrystalizowuje z metanolu. Wykrystalizowany osad przemywa się mieszaniną metanolu z etanolem. Otrzymuje się 144,8 g czystego, obojętnego winianu L(+)-2-aminobutanolu-1, co stanowi 78,5% wydajności teoretycznej.

Temperatura topnienia 148 — 150°C.

$$(\alpha)_D^{20} = +28^\circ \quad (H_2O, C=5)$$

Otrzymany w powyższy sposób obojętny winian L(+)-2-aminobutanolu-1 oraz jednowodzian kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 przeprowadza się w wolne zasady przy użyciu wodorotlenku wapnia.

W wyniku otrzymuje się L(+)-2-aminobutanol-1 z wydajnością 76,4% wydajności teoretycznej.

$$n_D^{20} = 1{,}4520; \quad (\alpha)_D^{20} = +9{,}85^\circ$$

oraz D(—)-2-aminobutanol-1 z wydajnością 81% wydajności teoretycznej,

$$n_D^{20} = 1{,}4510; \quad (\alpha)_D^{20} = -9{,}5^\circ$$

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania optycznie czynnych izomerów L(+)-2-aminobutanolu-1 i D(—)-2-aminobutanolu-1 z ługów pokrystalicznych po wydzieleniu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 z etanolowego roztworu DL-2-aminobutanolu-1 zadanego kwasem L(+)-winowym, **znamienny tym**, że ługi pokrystaliczne zadaje się DL-2-aminobutanolem-1, uzyskany roztwór odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w etanolu, a następnie z otrzymanego roztworu wyosabnia się osad stanowiący obojętny winian L(+)-2-aminobutanolu-1, po czym z przesączu wydziela się drugi rzut jednowodzianu kwaśnego winianu D(—)-2-aminobutanolu-1 przez dodanie kwasu (L+)-winowego, lub ługi pokrystaliczne zadaje się L(+)-2-aminobutanolem-1 roztwór odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w etanolu, po czym z otrzymanego roztworu wyosabnia się obojętny winian L(+)-2-aminobutanolu-1, a następnie w znany sposób uzyskane sole przeprowadza się w L(+)-2-aminobutanol-1 i D(—)-2-aminobutanol-1

Bltk zam. 3369/72 r. 200 egz. A4
Cena zł 10,—