

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 247190 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **439930**

(22) Data zgłoszenia: **2021.12.20**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.06.26 BUP 26/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.05.26 WUP 21/2025**

(51) MKP:

C07D 401/04 (2006.01)

C12P 17/16 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**A-SENSE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ
ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Poniatowa, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

OLEH DEMCHUK, Lublin, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Aleksander Suszek, Puławy, PL

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania nornikotyny o przewodze jednego z enancjomerów

PL 247190 B1

Opis wynalazku

DZIEDZINA TECHNIKI

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nornikotyny o przewodze jednego z enancjomerów drogą redukcji miozminy z użyciem borowodorków metali alkalicznych.

STAN TECHNIKI

Opis patentowy US2459696 z 1944 r. ujawnia proces wytwarzania nornikotyny w reakcji miozminy z wodorem pod ciśnieniem 50 psi (podanym w przykładach wykonania) w obecności tlenku platyny lub tlenku palladu jako katalizatora. Roztwór miozminy podczas reakcji był buforowany mieszaniną kwasu octowego i octanu sodu, która utrzymywała pH roztworu w zakresie 6–9.

Publikacja Izuru Yamamoto & Hideo Kamimura (1963) *Studies on Nicotinoids as Insecticides*, *Agricultural and Biological Chemistry*, 27:6, 445–453, DOI: 10.1080/00021369.1963.10858130, str. 448 prawa kolumna, akapity „5'-Methylnornicotine” oraz „Nornicotine”, ujawnia sposób redukcji miozminy do nornikotyny w temperaturze pokojowej przy użyciu borowodorku sodu; miozmina była rozpuszczona w metanolu, czas redukcji wynosił 4 godziny.

Opis patentowy EP3209653B1 ujawnia proces wytwarzania (R,S)-nikotyny zawierający etapy syntezy miozminy, katalitycznego uwodornienia miozminy do nornikotyny i metylowania nornikotyny do (R,S)-nikotyny. Uwodornienie miozminy prowadzi się pod ciśnieniem gazowego wodoru od atmosferycznego do 100 atm. Preferowanym katalizatorem uwodornienia jest 10% Pd na nośniku węglowym. Preferowanymi rozpuszczalnikami były etanol oraz izopropanol. Alternatywnym sposobem uwodornienia jest nie katalityczne uwodornienie przy użyciu borowodorku, zwłaszcza borowodorku sodu, w temperaturze pokojowej (wg przykładów wykonania 5 lub 6 Metoda B).

Niska skuteczność uzyskana w próbach otrzymywania czystej optycznie nornikotyny, jak również wysokie zapotrzebowanie komercyjne na jej pochodne stwarzają potrzebę otrzymywania nornikotyny o przewodze jednego z enancjomerów, ze względu na łatwiejsze wyizolowanie pożądanego enancjomeru, który jest w przewodzie już na etapie syntezy.

UJAWNIENIE WYNALAZKU

Sposób otrzymywania nornikotyny o przewodze jednego z enancjomerów, drogą redukcji miozminy przy użyciu borowodorku metalu alkalicznego charakteryzuje się tym, że rozpuszczone w rozpuszczalniku polarnym miozminę i co najmniej jeden enancjomerycznie czysty lub wzbogacony w jeden z enancjomerów chiralny kwas wybrany z grupy obejmującej:

N-lauroilo-alaninę, kwas jabłkowy, kwas mentoksyoctowy, kwas cytrynowy, kwas O,O-dibenzoilowinowy (DBTA) oraz kwas O,O-di-p-toluoilowinowy (tol-DBTA),

poddaje się reakcji z borowodorkiem sodu, potasu lub litu, korzystnie z borowodorkiem sodu, w temperaturze pomiędzy -10 a +25°C,

a następnie prowadzi się rozdział enancjomeryczny nornikotyny, w którym nornikotynę rozpuszczoną z enancjomerem co najmniej jednego chiralnego kwasu wybranego z grupy obejmującej N-lauroilo-alaninę, kwas jabłkowy, kwas mentoksyoctowy, kwas cytrynowy, kwas O,O-dibenzoilowinowy (DBTA) oraz kwas O,O-di-p-toluoilowinowy (tol-DBTA),

w rozpuszczalniku polarnym wybranym z grupy obejmującej metanol, etanol, toluen, eter dietylowy, eter tert-butylo metylowy (MTBE), wodę lub ich mieszaniny podgrzewa się do temperatury 60–75°C, następnie po schłodzeniu do temperatury 0–30°C odsącza i osusza wytrącone kryształy, ewentualnie rekrytalizując ług pokrytaliczny w tych samych warunkach i łącząc otrzymane kryształy z kryształami z poprzedniego etapu, a następnie rozpuszcza się otrzymane kryształy w metanolu i powstały roztwór poddaje krytalizacji w temperaturze 0–30°C, po czym wydzielone kryształy alkaliczuje się roztworem Na₂CO₃, wysala solanką i ekstrahuje się enancjomer nornikotyny eterem MTBE, eterem dietylowym lub dichlorometanem otrzymując produkt zawierający 0,1–100% ee enancjomeru nornikotyny. Użycie enancjomeru D kwasu chiralnego prowadzi do otrzymania soli z enancjomerem R nornikotyny, zaś użycie enancjomeru L kwasu chiralnego prowadzi do otrzymania soli z enancjomerem S nornikotyny.

Zastosowanie chiralnego optycznie czystego lub wzbogaconego w jeden z enancjomerów kwasu powoduje uzyskanie przewagi jednego z dwóch enancjomerów nornikotyny, jeśli zastosowanie chiralnego kwasu o odwrotnej konfiguracji prowadzi do uzyskania przewagi drugiego enancjomeru nornikotyny. Wprawdzie ta zasada teoretycznie powinna mieć zastosowanie do dowolnego kwasu chiralnego,

jednak nieoczekiwanie okazało się, że tylko kwasy wymienione powyżej prowadzą do uzyskania przewagi enancjomerycznej osiąganej dzięki sposobowi wg wynalazku. W przypadku niektórych innych związków chiralnych, w tym kwasów, uzyskuje się racemat.

Jako rozpuszczalnik polarny w etapie redukcji miozminy stosuje się metanol, etanol, toluen, eter dietylowy, eter tert-butylo metylowy (MTBE), wodę lub ich mieszaniny. Preferowany jest metanol ze względu na to, że miesza się z wodą, w odróżnieniu od pozostałych rozpuszczalników, dzięki czemu powstaje bardziej homogeniczna mieszanina reakcyjna.

Korzystnie sposób wg wynalazku prowadzi się dodając NaBH_4 porcjami w ilości 1–20%, korzystnie 10% molowych miozminy w stosunku do nornikotyny co 1 godzinę, a po zakończeniu wkraplania warunki reakcji utrzymuje się przez czas do 24 godzin, po czym z mieszaniny poreakcyjnej odparowuje się rozpuszczalnik i wodę do momentu odparowania przynajmniej 70% masy rozpuszczalnika, po czym rozdziela się powstałą warstwę organiczną i wodną, a następnie wydziela się nornikotynę z warstwy organicznej przez destylację.

Użycie chiralnego kwasu umożliwia uzyskanie produktu – mieszaniny R- i S-nornikotyny – o zwiększonej o minimum 0,1%–100% ee zawartości jednego z enancjomerów.

Korzystnie sposób wg wynalazku prowadzi się odzyskując i zawracając do procesu nieprzereagowane kwasy chiralne i rozpuszczalniki organiczne z etapu uwodornienia miozminy. W tym celu mieszaninę poreakcyjną traktuje się 2M roztworem kwasu solnego a następnie ekstrahuje się chiralny kwas chlorkiem metylenu, eterem dietylowym lub dichlorometanem i odparowuje rozpuszczalnik który poddaje się oczyszczeniu przez destylację, zaś wyekstrahowany chiralny kwas suszy się bezwodnym siarczanem (VI) magnezu lub sodu, korzystnie magnezu, a warstwę wodną po ekstrakcji alkalizuje się roztworem Na_2CO_3 , wysala solanką i ekstrahuje się nornikotynę eterem MTBE, eterem dietylowym lub dichlorometanem, po czym wydzielony chiralny kwas oraz rozpuszczalnik zawraca się na początek etapu uwodornienia miozminy. Dzięki temu obniża się koszty produkcji i możliwe jest prowadzenie procesu w sposób ciągły.

Odzysk chiralnego kwasu jest na poziomie 50–80% w przypadku zastosowania mniej niż 20 mL HCl aq./1 g soli chiralnego kwasu oraz N-lauroilo-L-alaniny. Procedurę odzysku można zastosować do wszystkich wyżej wymienionych chiralnych kwasów.

Korzystnie rozdział enancjomeryczny nornikotyny uzupełnia się o oznaczanie składu enancjomerycznego nornikotyny. W tym celu wytwarza się próbki soli nornikotyny i chiralnych kwasów organicznych i analizuje NMR powstałych soli. Próbkę sporządza się dodając nornikotynę z kwasem tol-DBTA do deuterowanego chloroformu D_1 , miesza się powstałą mieszaninę przez 30–60 minut w temperaturze 10–40°C, po czym wykonuje się pomiar ^1H i ^{13}C NMR i oblicza zawartość enancjomerów. Piki na widmie ^{13}C NMR pochodzą od obu enancjomerów nornikotyny, a stosunek ich wysokości odpowiada zawartości poszczególnych enancjomerów. Jako chiralne kwasy organiczne stosuje się kwas z grupy obejmującej kwas mentoksyoctowy, naproksen, D-DBTA oraz N-lauroilo-alaninę.

Korzystnie oznaczanie składu enancjomerycznego wykonuje się przed przystąpieniem do rozdziału oraz po samym rozdziale w celu potwierdzenia wydajności procesu (zwiększenie przewagi enancjomerycznej w stosunku do stanu początkowego) oraz potwierdzenie czystości samego produktu końcowego. Zapewnia to optymalizację operacji rozdziału.

W przypadku obecności co najmniej 2-krotnej ilości kwasów tj. $\text{MentOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, naproksen, D-DBTA oraz $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{C}(\text{O})\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ w badanych próbkach występują na widmie ^{13}C NMR sygnały pochodzące od obu enancjomerów nornikotyny (w obszarze sygnałów węgla aromatycznych), a ich stosunek odpowiada zawartości poszczególnych enancjomerów. W przypadku Tol-DBTA taka obserwacja wydaje się możliwa już przy zastosowaniu 1 ekwiwalentu kwasu.

PRZYKŁADY

W dalszej części opisu podane są przykłady wykonania poszczególnych sposobów wg wynalazku:

- przykłady 1–3 dotyczą sposobu otrzymywania nornikotyny o kontrolowanej przewadze jednego z enancjomerów,
- przykłady 4 i 5 dotyczą sposobu rozdziału enancjomerycznego nornikotyny,
- przykład 5A dotyczy sposobu oznaczania enancjomerów nornikotyny.

PRZYKŁAD 1 – otrzymywanie mieszaniny racemicznej nornikotyny

20 g miozminy rozpuszczono w 400 ml metanolu oraz 150 ml wody. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury 15°C i rozpoczęto dodawanie porcjami 7 g NaBH_4 – 1,75 g co 1 h. Po dodaniu

całości NaBH_4 , mieszaninę pozostawiono na mieszanii przez 12 h w temperaturze 15°C . Następnie odparowano metanol oraz wodę, do momentu odparowania przynajmniej 70% masy rozpuszczalnika. Powstałe warstwy organiczną oraz wodną rozdzielono. Destylacja warstwy organicznej doprowadziła do uzyskania 17,88 g racemicznej nornikotyny.

PRZYKŁAD 2 – otrzymywanie nornikotyny o przewadze enancjomeru R

20 g miozminy rozpuszczono w 400 ml metanolu oraz 150 ml wody. Do mieszaniny reakcyjnej dodano 17,6 g kwasu L-jabłkowego. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury 15°C i rozpoczęto dodawanie porcjami 7 g NaBH_4 – 1,75 g co 1 h. Po dodaniu całości NaBH_4 mieszaninę pozostawiono na mieszanii przez 12 h w temperaturze 15°C . Następnie odparowano metanol oraz wodę, do momentu odparowania przynajmniej 70% masy rozpuszczalnika. Powstałe warstwy organiczną oraz wodną rozdzielono. Destylacja warstwy organicznej doprowadziła do uzyskania 17,88 g nornikotyny, o składzie przeważającym na korzyść enancjomeru R, 25% ee.

PRZYKŁAD 3 – otrzymywanie nornikotyny o przewadze enancjomeru S

20 g miozminy rozpuszczono w 400 ml metanolu oraz 150 ml wody. Do mieszaniny reakcyjnej dodano 17,6 g kwasu D-jabłkowego. Mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury 15°C i rozpoczęto dodawanie porcjami 7 g NaBH_4 – 1,75 g co 1 h. Po 15 dodaniu całości NaBH_4 mieszaninę pozostawiono na mieszanii przez 12 h w temperaturze 15°C . Następnie odparowano metanol oraz wodę, do momentu odparowania przynajmniej 70% masy rozpuszczalnika. Powstałe warstwy organiczną oraz wodną rozdzielono. Destylacja warstwy organicznej doprowadziła do uzyskania 17,90 g nornikotyny, o składzie przeważającym na korzyść enancjomeru S, 25% ee.

PRZYKŁAD 4: Rozdział racemicznej nornikotyny na enancjomery

Nornikotynę 1,00 g oraz 2,5 g D-DBTA rozpuszczono w 15 mL gorącego EtOH. Po schłodzeniu, odsączeniu i osuszeniu otrzymano 2,2 g diastereomerycznej soli. Ługi zagęszczono i otrzymano dodatkowo drugi rzut soli. Sól z pierwszego rzutu poddano rekrytalizacji z 15 mL EtOH uzyskując związek w ilości 2,00 g. Sól poddano trzeciej krystalizacji z 10 mL MeOH uzyskując związek, który zawierał 75% R-enancjomeru i 25% S-enancjomeru nornikotyny.

PRZYKŁAD 5: Rozdział racemicznej nornikotyny na enancjomery

Przykład 4: 2,74 g N-lauroilo-L-alaniny rozpuszczono w 30 ml ciepłego MTBE. Do roztworu dodano 1,52 g racemicznej nornikotyny. W celu wymuszenia krystalizacji mieszaninę kilkakrotnie schładzano do -20°C , a następnie pozwalano osiągnąć temperaturę $+5^\circ\text{C}$. W wyniku tej operacji powstały kryształy, które uległy prawie całkowitemu rozpuszczeniu w czasie ogrzania mieszaniny do $+5^\circ\text{C}$. Tak otrzymany roztwór zarodkami kryształów pozostawiono do krystalizacji w temperaturze pokojowej. W ten sposób otrzymano 320 mg osadu o składzie nornikotyna/N-lauroilo-L-alanina 1:4 (w próbce obecny nadmiar kwasu tj. N-lauroilo-L-alaniny o zwiększonej zawartości enancjomeru R-nornikotyny (50% ee). Przesącz odparowano i krystalizowano z mieszaniny toluen/metylocykloheksan (1:1; 20 mL). Sól krystalizowano w temperaturze $+5^\circ\text{C}$. Uzyskano 1,10 g soli o składzie nornikotyna: N-lauroilo-L-alanina 1:1 i czystości enancjomerycznej 50% ee na korzyść enancjomeru R.

Otrzymany pierwszy rzut soli rekrytalizowano z 15 ml MTBE z ochłodzeniem do temp. pokojowej otrzymując 750 mg soli (20% licząc na 1 enancjomer) o składzie nornikotyna: kwas 1:1 o czystości enancjomerycznej stanowiącej 71% ee na korzyść enancjomeru R.

Analogiczne wyniki uzyskano dla N-lauroilo-D-alaniny z otrzymaniem nornikotyny o przewadze enancjomeru S.

PRZYKŁAD 5A – oznaczanie enancjomerów nornikotyny

14,82 mg nornikotyny dodaje się razem z 38,635 mg kwasu Tol-DBTA do 7 ml CDCl_3 (deuteryowany chloroform D1). Mieszaninę miesza się przez 30–60 minut w temperaturze 10 – 40°C . Następnie wykonuje się pomiar ^1H i ^{13}C NMR. W celu obliczenia zawartości enancjomerów integruje się sygnały pochodzące od dwóch diastereomerycznych soli nornikotyny i kwasu Tol-DBTA.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nornikotyny o przewadze jednego z enancjomerów drogą redukcji miozminy przy użyciu borowodoru metalu alkalicznego, **znamienny tym**, że rozpuszczone

- w rozpuszczalniku polarnym miozminę i co najmniej jeden enancjomerycznie czysty lub wzbogacony w jeden z enancjomerów chiralny kwas wybrany z grupy obejmującej: N-lauroilo-alaninę, kwas jabłkowy, kwas mentoksyoctowy, kwas cytrynowy, kwas O,O-dibenzoilowinowy (DBTA) oraz kwas O,O-di-p-toluoilowinowy (tol-DBTA),
poddaje się reakcji z borowodorkiem sodu, potasu lub litu, korzystnie z borowodorkiem sodu, w temperaturze pomiędzy -10 a +25°C,
a następnie prowadzi się rozdział enancjomeryczny nornikotyny, w którym nornikotynę rozpuszczoną z enancjomerem co najmniej jednego chiralnego kwasu wybranego z grupy obejmującej N-lauroilo-alaninę, kwas jabłkowy, kwas mentoksyoctowy, kwas cytrynowy, kwas O,O-dibenzoilowinowy (DBTA) oraz kwas O,O-di-p-toluoilowinowy (tol-DBTA),
w rozpuszczalniku polarnym wybranym z grupy obejmującej metanol, etanol, toluen, eter dietylowy, eter tert-butylo metylowy (MTBE), wodę lub ich mieszaniny
podgrzewa się do temperatury 60–75°C, następnie po schłodzeniu do temperatury 0–30°C odsacza i osusza wytrącone kryształy, ewentualnie rekrytalizując ług pokryształiczny w tych samych warunkach i łącząc otrzymane kryształy z kryształami z poprzedniego etapu, a następnie rozpuszcza się otrzymane kryształy w metanolu i powstały roztwór poddaje krystalizacji w temperaturze 0–30°C, po czym wydzielone kryształy alkalizuje się roztworem Na₂CO₃, wysala solanką i ekstrahuje się enancjomer nornikotyny eterem MTBE, eterem dietylowym lub dichlorometanem otrzymując produkt zawierający 0,1–100% ee enancjomeru nornikotyny.
2. Sposób wg zastrz. 1, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem polarnym w etapie redukcji miozminy do nornikotyny jest związek wybrany z grupy obejmującej metanol, etanol, toluen, eter dietylowy, eter tert-butylo metylowy, woda lub ich mieszaniny.
 3. Sposób wg zastrz. 2, **znamienny tym**, że w etapie redukcji miozminy do nornikotyny NaBH₄ dodaje się porcjami w ilości 1–20%, korzystnie 10% molowych miozminy w stosunku do nornikotyny co 1 godzinę, a po zakończeniu wkraplania warunki reakcji utrzymuje się przez czas do 24 godzin, po czym z mieszaniny poreakcyjnej odparowuje się rozpuszczalnik i wodę do momentu odparowania przynajmniej 70% masy rozpuszczalnika, po czym rozdziela się powstałą warstwę organiczną i wodną, a następnie wydziela się nornikotynę z warstwy organicznej przez destylację.
 4. Sposób wg zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że mieszaninę poreakcyjną z etapu redukcji miozminy do nornikotyny traktuje się 2M roztworem kwasu solnego a następnie ekstrahuje się chiralny kwas chlorkiem metylenu, eterem dietylowym lub dichlorometanem i odparowuje rozpuszczalnik który poddaje się oczyszczeniu przez destylację, zaś wyekstrahowany chiralny kwas suszy się bezwodnym siarczanem (VI) magnezu lub sodu, korzystnie magnezu, a warstwę wodną po ekstrakcji alkalizuje się roztworem Na₂CO₃, wysala solanką i ekstrahuje się nornikotynę eterem MTBE, eterem dietylowym lub dichlorometanem, po czym wydzielony chiralny kwas oraz rozpuszczalnik zawraca się na początek etapu uwodornienia miozminy.
 5. Sposób wg zastrz. 1, **znamienny tym**, że w etapie rozdziału enancjomerycznego nornikotyny wykonuje się oznaczanie składu enancjomerów w nornikotynie następująco: sporządza się próbki soli nornikotyny i chiralnego kwasu organicznego dodając nornikotynę z kwasem tol-DBTA do deuterowanego chloroformu D1, miesza się powstałą mieszaninę przez 30–60 minut w temperaturze 10–40°C, po czym wykonuje się pomiar ¹H i ¹³C NMR i oblicza zawartość enancjomerów ze stosunku wysokości pików w widmie ¹³C.
 6. Sposób wg zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako chiralny kwas organiczny stosuje się związek wybrany z grupy obejmującej kwas mentoksyoctowy, naproksen, D-DBTA oraz N-lauroilo-alaninę.