

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 62 776

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 22.V.1967 (P 120 695)

Pierwszeństwo: 25.V.1966 Japonia

Opublikowano: 18.VII.1971

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c, 103/48

CZYTELNIA

UKP
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej
Ludowej

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

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

Sposób wytwarzania dl — pantotenianu wapniowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dl-pantotenianu wapniowego przez racemizację l-pantotenianu wapniowego.

Wśród optycznie czynnych kwasów pantotenowych kwas d-pantotenowy odgrywa ważną rolę jako składnik procesów biochemicznych w żywych organizmach, a jego sól wapniowa ma znaczenie jako środek leczniczy.

Optycznie czysty d-pantotenian wapniowy wytwarza się na drodze chemicznej, kondensując β -alaninę z optycznie czystym d(-)-pantolaktone, otrzymywanym przez optyczne rozdzielanie syntetycznego racematu za pomocą takich środków rozdzielających, jak chinina (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2 319 545), brucyna (opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 2 390 281, 2 474 719 i 2 967 869) lub inne. W związku z tym, w celu otrzymania optycznie czynnego d-pantotenianu wapniowego trzeba przeprowadzać rozdzielanie w stadium syntezy pantolaktonu. Metody te mają szereg wad i nie dają zadowalających wyników przy stosowaniu ich na skalę przemysłową.

Sposób według wynalazku umożliwia bezpośrednią racemizację l-pantotenianu wapnia. Sposób ten polega na tym, że l-pantotenian wapnia ogrzewa się i racemizuje w roztworze lub w zawiesinie niższego alifatycznego alkoholu metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych w niższym alkoholu alifatycznym w takich warunkach, że

2

zawartość wody w mieszaninie reakcyjnej jest mniejsza niż 1,5%, a korzystnie mniejsza niż 0,6% w stosunku wagowym do ilości użytego l-pantotenianu wapnia, przy czym uzyskuje się dl-pantotenian wapnia.

Jako rozpuszczalnik stosuje się niższy alkohol alifatyczny, na przykład metanol, etanol lub izopropanol, przy czym ze względu na wydajność procesu krystalizacji dl-pantotenianu wapnia najkorzystniej jest stosować metanol.

Ilość stosowanego niższego alkoholu alifatycznego metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, który odgrywa rolę katalizatora, może wynosić mniej niż 1 mol na 1 mol l-pantotenianu wapnia, ale proces racemizacji trwa wówczas zbyt długo toteż korzystnie stosuje się 1—2 moli alkoholu na 1 mol l-pantotenianu wapnia i wówczas proces trwa około 3 godzin. W procesie prowadzonym na skalę techniczną, ze względów ekonomicznych jako katalizator stosuje się alkohol sodowy.

Proces według wynalazku korzystnie prowadzi się w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika. W niżej podanej tablicy zestawiono wyniki prób, w których zgodnie z wynalazkiem l-pantotenian dodawano do metanolowego roztworu metanolu sodowego i ogrzewania w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną w obecności różnych ilości wody, przy czym stosunek molowy pantotenianu do metanolu wynosił 1:2.

Tablica

Zawartość wody w układzie reakcyjnym w % w stosunku do ilości pantotenu wapnia	Rozkład pantotenu wapnia w procentach	Wydajność dl-pantote- nenu wapnia w procentach
0,45	8,0	79,0
0,53	8,9	76,9
0,63	10,2	75,2
1,12	14,1	52,5
1,37	17,6	40,0
3,64	50 lub więcej	

Z tabeli tej wynika, że zawartość wody w układzie reakcyjnym powinna być mniejsza niż 1,5% w stosunku wagowym do ilości l-pantotenu wapnia, aby otrzymać dobrą wydajność dl-pantotenu wapnia. Wskazane jest, aby układ był możliwie bezwodny, a przynajmniej aby zawierał mniej niż 0,6% wody.

Wodę wprowadza się do mieszaniny reakcyjnej głównie z l-pantoteniem wapnia i z rozpuszczalnikiem, toteż jest pożądane, aby wyjściowy l-pantotenu wapnia był możliwie bezwodny. Biorąc zaś pod uwagę zawartość wody w dostępnych w handlu „bezwodnych” niższych alkoholach alifatycznych jako rozpuszczalnikach, zawartość wody w wysuszonym l-pantoteniem wapnia powinna wynosić korzystnie poniżej 0,4%.

Po zakończeniu recemizacji, do roztworu poreakcyjnego dodaje się kwas mineralny, taki jak kwas solny lub siarkowy w celu zobojętnienia nadmiaru składnika alkalicznego, po czym odsącza się sól mineralną, ochładza przesącz w celu wydzielenia kryształów, po czym oddziela się je, otrzymując z dobrą wydajnością dl-pantotenu wapnia. Zaszczepienie przesącza kryształami przyspiesza proces krystalizacji. Otrzymany wilgotny dl-pantotenu wapnia może być jako taki stosowany jako materiał wyjściowy do procesu selektywnej krystalizacji.

Sposób według wynalazku umożliwia uzyskiwanie z dobrą wydajnością dl-pantotenu wapnia z l-pantotenu wapnia.

Przykład I. W 75 ml bezwodnego metanolu rozpuszcza się 2,3 g (0,1 mola) metalicznego sodu. Do otrzymanego roztworu metanolu sodu w metanolu dodaje się 23,8 g (0,05 mola) l-pantotenu wapnia o zawartości wody 0,16%, $[\alpha]_D^{25} = 25,0^\circ$ (C = 5, woda). Całkowita zawartość wody w układzie wynosi 0,11 g. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym skręcalność optyczna mieszaniny, wynosząca początkowo $-1,78^\circ$, po upływie 3 godzin wynosi $-0,05^\circ$. Skręcalność roztworu metanolowego rozcieńczonego czterokrotną objętością wody mierzy się w naczyniu o długości 10 cm i przy długości fali 589 milimikronów. Rozdzielenie pantotenu wapnia obliczone na podstawie zawartości β -alaniny wynosi 8%.

Mieszaninę poreakcyjną chłodzi się następnie do temperatury pokojowej i stopniowo zobojętnia około 10 ml stężonego kwasu solnego do pH = 7,0. Odsącza się wydzielony chlorek sodowy, przesącz chłodzi za pomocą mieszaniny mrożącej do temperatury -10° lub -5°C i dodaje 0,5 g kryształów dl-pantotenu wapniowego. Miesza się w ciągu 6 godzin i oddziela kryształy. Po wysuszeniu otrzymuje się 19,3 g dl-pantotenu wapnia o temperaturze topnienia $194-196^\circ\text{C}$ (z objawami rozkładu). $[\alpha]_D^{25} = 0,1^\circ$ (C = 5, woda). Po odliczeniu dodanych kryształów wydajność procesu wynosi 79,0% wydajności teoretycznej.

Przykład II. W 75 ml bezwodnego metanolu rozpuszcza się 1,7 g (0,075 mola) metalicznego sodu i do otrzymanego metanolowego roztworu metanolu sodowego dodaje się 23,8 g (0,05 mola) l-pantotenu wapnia o zawartości wody 0,34%, $[\alpha]_D^{25} = -25,0^\circ$ (C = 5, woda). Całkowita zawartość wody w układzie wynosi 0,16 g. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, przy czym jej skręcalność optyczna, wynosząca początkowo $-1,78^\circ$, po upływie 3 godzin wynosi $-0,10^\circ\text{C}$, a po upływie 5 godzin $-0,045^\circ$. Rozdzielenie pantotenu wapnia po upływie 5 godzin wynosi 8,9%. Postępując dalej jak opisano w przykładzie I, otrzymuje się 17,9 g dl-pantotenu wapnia, co stanowi 75,2% wydajności teoretycznej. Produkt topi się w temperaturze $194-196^\circ\text{C}$ z objawami rozkładu, $[\alpha]_D^{25} = -0,2^\circ$.

Przykład III. W 100 ml bezwodnego metanolu rozpuszcza się 4,0 g (0,1 mola) metalicznego sodu i miesza się ogrzewając łagodnie w celu wytworzenia zawiesiny metanolu wapnia. Do zawiesiny dodaje się 23,8 g (0,05 mola) l-pantotenu wapnia o zawartości wody 0,16%, $[\alpha]_D^{25} = -25,0^\circ$ i ogrzewa mieszaninę pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, a następnie chłodzi i zobojętnia 14 ml 40% kwasu siarkowego do pH = 7,5.

Po dodaniu małej ilości węgla aktywowanego odsącza się, przesącz chłodzi do temperatury -10° lub -5°C , zaszczepia kryształami dl-pantotenu wapnia i miesza w ciągu 10 godzin, a następnie odsącza wydzielone kryształy. Otrzymuje się 17,4 g dl-pantotenu wapnia, co stanowi 73% wydajności teoretycznej. Produkt topi się w temperaturze $195-196^\circ\text{C}$ z objawami rozkładu, $[\alpha]_D^{25} = -0,2^\circ$ (C = 5, woda).

Przykład IV. W 75 ml bezwodnego etanolu rozpuszcza się 2,3 g (0,1 mola) metalicznego sodu i do otrzymanego etanolowego roztworu etanolu sodu dodaje 23,8 g (0,05 mola) l-pantotenu wapnia o zawartości wody 0,16%, $[\alpha]_D^{25} = -25,0^\circ$ (C = 5, woda) po czym mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I, otrzymuje się 15,1 g dl-pantotenu wapnia. Wydajność procesu wynosi 64% wydajności teoretycznej, produkt ma temperaturę topnienia $195-196^\circ\text{C}$ (objawy rozkładu), $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$ (C = 5, woda).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania dl-pantotenianu wapniowego, **znamienny tym**, że l-pantotenian wapniowy racemizuje się przez ogrzewanie z niższym alifatycznym alkoholem metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych w środowisku niższego alkoholu alifatycznego i przy zawartości wody w mieszaninie reakcyjnej mniejszej od 1,5% wagowych w stosunku do ilości użytego l-pantotenianu wapniowego, po czym wydziela się produkt w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ogrzewaniu poddaje się mieszaninę reakcyjną zawierającą mniej niż 0,6% wagowych w stosunku do ilości użytego l-pantotenianu wapniowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

stosuje się l-pantotenian wapniowy zawierający mniej niż 0,4% wagowych wody.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że l-pantotenian wapniowy ogrzewa się z metanolem sodu w metanolu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że racemizację prowadzi się w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że po procesie racemizacji roztwór zobojętnia się kwasem mineralnym, odsącza wytrąconą sól nieorganiczną i chłodzi przesącz, w celu wykrystalizowania dl-pantotenianu wapniowego.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako kwas mineralny stosuje się kwas solny lub kwas siarkowy.