



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.09.78 (P. 209408)

Pierwszeństwo: 05.09.77 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 07.05.79

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1981

Int. Cl.: C07C 59/10



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: A.E.C. Société de Chimie Organique et Biologique, Commentry (Francja)

Sposób wytwarzania optycznie czynnego pantonianu guanidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania optycznie czynnego pantonianu guanidyny, to jest soli guanidyny i kwasu 2,4-dwuhydroksy-3,3-dwumetylomastowego w postaci form D i L i ich mieszanin.

Pantonian guanidyny jest solą nową. DL-pantonian guanidyny stosuje się do wytwarzania optycznie czynnych izomerów i ich przekształcania w optycznie czynny pantolakton. D-pantolakton jest szczególnie interesujący w syntezie kwasu D-pantotenowego będącego składnikiem kompleksu witaminy B.

Z francuskiego opisu patentowego nr 1 522 111 znane jest rozdzielanie DL-pantolaktonu przez krystalizację optycznie czynnych pantonianów zasad. Najprostsza metoda, znana jako krystalizacja selektywna lub rozdzielanie przez odciąganie (lub przez wychylenie) polega na krystalizacji, w rozpuszczalniku takim jak etanol, alternatywnie form D i L pantonianu amonu lub litu z nasyconego lub przesyconego roztworu racematu z dodatkiem dogodnej do rozdzielania ilości izomeru optycznego.

Okazało się, że nowa sól kwasu pantonowego i guanidyny, jest korzystna w metodzie wytwarzania jej izomerów optycznych przez odciąganie i odpowiednio przy wytwarzaniu pantolaktonu optycznie czynnego.

Pantonian guanidyny ma postać bezbarwnych

2

kryształów o charakterystyce podanej poniżej:

Temperatura topnienia

(ława Koflera) DL 152°C D i L 168°C

(piec Mettlera, w rurze kapilarnej) DL 134°C D i L 154°C

Skręcalność właściwa (dla form D i L):

$$[\alpha]_D^{20} = \pm 7,55^\circ \quad (c = 2, \text{woda})$$

$$[\alpha]_D^{20} = \pm 22,9^\circ \quad (c = 2, \text{metanol})$$

Widmo w podczerwieni (formy DL, D i L, w oleju parafinowym)

3440 — 3150 cm ⁻¹	1220 (W)	980 (M)
1660 (S)	1190 (W)	910 (M)
1550 (S)	1155 (W)	890 (M)
1350 (W)	1075 (S)	825 (M)
1310 (M)	1050 (W)	755 (S)
1280 (W)	1025 (S)	720 (M)
S = silne	M = średnie	W = słabe

Widmo rentgenowskie:

Widma sporządzone dla postaci sproszkowanych form D, L i DL są jednakowe, a podstawowe pasma są następujące:

25	5°85	10°40	12°75	15°45	18°05	20°40
	7°52	10°50	13°05	15°85	18°40	21°20
	7°87	11°20	13°40	16°10	19°05	21°70
	8°10	11°52	14°32	16°35	19°30	
	9°65	11°80	14°50	17°40	19°60	
30	10°05	12°15	14°72	17°72	20°00	

Rozpuszczalność (g/100 g rozpuszczalnika):

	DL	D
Metanol bezwodny (10°C)	31,8	13,1
Etanol bezwodny (10°C)	5,4	2,3
Etanol azeotrop (10°C)	18,4	4,2
Woda (5°C)	68,8	47,5

Pantonian guanidyny może być sporządzony: bądź przez podwójny rozkład pantonianu metalu i soli guanidyny na przykład pantonianu baru lub wapnia, otrzymanego przez działanie odpowiedniego wodorotlenku na lakton i siarczanu lub węgla-
 10 nu guanidyny, bądź bezpośrednio przez działanie guanidyny na lakton.

Niezależnie od zastosowanego wariantu, reakcję prowadzi się zazwyczaj w środowisku wodnym, w temperaturze zawartej pomiędzy 0° a temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Sól może być ewentualnie wydzielona bądź przez odparowanie roztworu bądź przez wytrącenie za pomocą rozpuszczalnika takiego jak aceton.

Sposób wytwarzania optycznie czynnego pantonianu guanidyny według wynalazku polega na tym, że prowadzi się krystalizację nasyconego lub przesyconego roztworu racemicznego pantonianu guanidyny wzbogaconego w poszukiwany izomer optyczny i rozdziela się otrzymane kryształy. Następnie można przekształcić czynny pantonian guanidyny w optycznie czynny pantolakton.

Jako rozpuszczalnik można stosować zwłaszcza alkohol zawierający najwyżej 4 atomy węgla, na przykład etanol lub metanol, wodę lub ich mieszaniny.

Ogólnie, stosuje się roztwór zawierający 110 do 135% stopnia nasycenia DL — pantonianem guanidyny, w wybranym rozpuszczalniku, w określonej temperaturze i pożądanym izomer optyczny, na przykład D-pantonian guanidyny, w ilości dokładnie równej połowie nadmiaru DL-pantonianu guanidyny powyżej stanu nasycenia. Roztwór uzyskuje się przez ogrzewanie składników do całkowitego rozpuszczenia. Maksymalna temperatura ogrzewania nie jest krytyczna, wystarczy by nie zachodził w niej termiczny rozkład produktu.

Po oziębieniu i zapoczątkowaniu krystalizacji kryształami tego samego izomeru optycznego, pożądanym izomer odbiera się przez odsączenie w momencie gdy ilość krystalicznej masy będzie dokładnie dwukrotnie większa od ilości użytej początkowo.

Wówczas w roztworze rozpuszcza się ilość racematu odpowiadającą ciężarowi oddzielonego krystalicznego izomeru, po czym zapoczątkowuje się krystalizację innego izomeru, odbiera kryształy tego izomeru itd. Korzystnie jedna krystalizacja pozwala wyeliminować racemat, który może zanieczyszczać kryształy.

Optycznie czynny pantonian guanidyny może być przekształcony w pantolakton znanymi sposobami zwłaszcza przez ogrzewania w środowisku kwaśnym. Uwalniająca się w czasie reakcji guanidyna może być użyta powtórnie.

L-pantolakton może być racemizowany w celu dostarczenia, po rozdzieleniu, nowej ilości izomeru

D. Operacja ta jest opisana w literaturze i nie wchodzi w zakres wynalazku.

Poniższe przykłady, podane jako nieograniczające, wskazują jak wynalazek może być stosowany w praktyce.

Przykład I — Wytwarzanie DL-pantonianu guanidyny.

Do kolby okrągłodennej wyposażonej w mieszadło wprowadza się w atmosferze azotu 1580 cm³ wodnego roztworu guanidyny o stężeniu 0,478 M (0,755 mola) i 104 g DL-pantolaktonu o czystości 94,4% (0,755 mola). Po 5 minutach mieszania lakton rozpuszcza się i pH osiąga wartość 11,6.

Ogrzewa się w temperaturze 60°C w ciągu 20 minut i ponownie dodaje 2,45 g laktonu (0,018 mola), przy czym pH wynosi 9,7. Po utrzymywaniu temperatury 60°C w ciągu dalszych 30 minut za-
 15 tęża się pod zmniejszonym ciśnieniem (10 do 15 mm Hg) w temperaturze 50°C do uzyskania całkowitego ciężaru 220 g. Wówczas dodaje się przy mieszaniu 966 cm³ acetonu. Po ochłodzeniu i utrzymywaniu w ciągu 2 godzin w temperaturze 5°C a następnie w ciągu 15 godzin w temperaturze 0°C
 20 otrzymane kryształy rozdziela się przez odsączenie i suszy w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem (10—15 mm Hg). Otrzymuje się 139,3 g surowego DL-pantonianu guanidyny topniejącego w temperaturze 129,7°C.

Odparowanie roztworu macierzystego, a następnie dodanie 9,1 cm³ wody a potem 173 cm³ acetonu pozwala na odzyskanie drugiej frakcji 14,45 g DL-pantonianu guanidyny topniejącego w temperaturze 126,1°C.

Izomery D i L otrzymuje się w sposób następujący:

Przykład II — Rozdzielanie w roztworze metanolowym.

Do kolby okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło, zawierającej 100 g bezwodnego metanolu dodaje się 43,4 g DL-pantonianu guanidyny i 2,3 g D-pantonianu guanidyny. Ogrzewa się w temperaturze 45°C do całkowitego rozpuszczenia, po czym
 40 zatrzymuje mieszadło, oziębia i utrzymuje w temperaturze 10°C przez 20 minut. Dodaje się 100 mg krystalicznego D-pantonianu guanidyny i miesza powoli (50 obrotów/minutę) w ciągu 1 godziny w temperaturze 10°C. Szybko odsącza się, odwirowuje i suszy na powietrzu w temperaturze 60°C.
 45 Otrzymuje się 4,9 g D-pantonianu guanidyny.

$[\alpha]_D^{20} = + 7,50^\circ$ (c = 2, woda): czystość optyczna 99,4%.

Do cieczy macierzystej dodaje się 4,9 g DL-pantonianu guanidyny, ogrzewa w temperaturze 45°C do rozpuszczenia i powtarza poprzednie operacje, lecz zaszczepiając za pomocą 100 mg krystalicznego L-pantonianu guanidyny. Otrzymuje się 5,0 g pantonianu guanidyny.

$[\alpha]_D^{20} = - 7,25^\circ$ (c = 2, woda): czystość optyczna 96%.

Przykład III — Postępuje się tak samo jak w przykładzie II, wychodząc z 613 g metanolu, 261 g DL-pantonianu i 24 g D-pantonianu. Obję-

tość przed zaszczepieniem (za pomocą 0,5 g krystalicznego D-pantonianu) wynosi 993 cm³.

Prowadzi się 74 kolejne krystalizacje dodając każdorazowo 46,6 g DL-pantonianu i doprowadzając objętość do 993 cm³ za pomocą metanolu. Otrzymuje się 1626,7 g L-pantonianu (czystość optyczna 89%) i 1603,3 g D-pantonianu (czystość optyczna 92%).

Przykład IV — Rozdzielanie w roztworze wodnym.

Do kolby okrągłodennej o pojemności 2 l wyposażonej w mieszadło obrotowe o 160 obrotach/minutę wprowadza się 748,6 g wody, 688,8 g DL-pantonianu guanidyny i 62,6 g D-pantonianu guanidyny, czyli łącznie 1500 g zajmujących objętość 1317 cm³.

Ogrzewa się w temperaturze 30°C przez 10 minut, a następnie, przy całkowitym rozpuszczeniu zmniejsza się szybkość mieszania do 100 obrotów/minutę i oziębia utrzymując w 5° przez 20 minut. Zaszczepia się przez dodanie 0,375 g D-pantonianu guanidyny i pozostawia do krystalizacji w temperaturze 5°C w ciągu 50 minut utrzymując tę samą szybkość mieszania. Odwirowuje się i suszy w przewietrzanej suszarce. Otrzymuje się 124,9 g D-pantonianu guanidyny (wydajność: 95 g na litr roztworu).

$[\alpha]_D^{20} = +22,5^\circ$ (c = 2, metanol): czystość optyczna 97,8%.

Do cieczy macierzystej dodaje się 125,2 g DL-pantonianu guanidyny i doprowadza do 1500 g przez dodanie wody. Roztwór zawiera 689,4 g DL i 62,3 g L-pantonianu guanidyny. Powtarza się poprzednią operację lecz zaszczepiając kryształy L-pantonianem guanidyny.

Średnio 30 pełnych cykli (czyli 60 krystalizacji) prowadzonych w tych samych warunkach dało poniższe rezultaty:

forma	ciężar doda- nego DL (g)	ciężar wydziel- onego izo- meru (g)	$[\alpha]_D^{20}$ (c = 2, metanol)	czystość optycz- na %
D	125,2	123,8	+22,4°	97,4
L	125,2	123,5	-22,5°	97,8

Przykład V — Wytwarzanie D-pantolaktonu.

W kolbie okrągłodennej o pojemności 1 litra miesza się w temperaturze 80°C w ciągu 30 minut 360 g (1,74 mola) D-pantonianu guanidyny otrzymanego w przykładzie III, 305 cm³ 6n kwasu siarkowego (0,915 mola) i rozcieńcza wodą do objętości 700 cm³. Po ekstrakcji 700 cm³ dwuchloroetanu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 220 g (1,69 mola) D-pantolaktonu.

$[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ (c = 1, woda).

Warstwa wodna zawiera guanidynę w formie siarczanu i może być użyta bądź w postaci niezmienionej do reakcji z DL-pantonianem wapnia lub baru, bądź wydzielona w postaci wolnej zasady do reakcji z DL-pantolaktonem.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania optycznie czynnego pantonianu guanidyny, **znamienny tym**, że sporządza się w wodzie, w alkoholu zawierającym 1—4 atomy węgla, lub w ich mieszaninie przesycony roztwór DL-pantonianu guanidyny wzbogacony w poszukiwany izomer optyczny, a następnie prowadzi się krystalizację roztworu i oddziela kryształy izomeru optycznie czynnego.