

89/555/8

Int. Cl. C 07D30F/12 // A 61K

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

Por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LOS ANTIPODAS - OPTICOS DE LA PANTOLACTONA", a favor de la firma alemana VEB JENAPHARM, domiciliada en 69 JENA (República Democrática Alemana).- Otto-Schott-Strasse.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de los antípodas ópticos de la pantolactona, sin empleo de bases auxiliares ópticamente activas.

5. La pantolactona sirve para la obtención de pantotenatos vitamínicos activos (por ejemplo, pantotenato cálcico) o de alcohol-pantotenilo. Como sólo los compuestos de D(+)- desempeñan actividad biológica, para la obtención de estos compuestos es necesario una disociación racemática. Esta disociación racemática puede llevarse a cabo o con la pantolactona o con pantotenato cálcico. De los métodos que hacen
- 10.

al caso para la disociación de racematos en los isómeros ópticos (por ejemplo, procedimiento de adsorción, destilación, clatratos, disociación enzimática, pares de sal diastereómeros, cristalización de preferencia, disociación sobre los pares de sal distereómeros y la cristalización de preferencia de pantoato amónico. Para la disociación de -

5. pantotenato cálcico también es aplicable la cristalización de preferencia.

10. Para la disociación sobre los pares de sal diastereómeros se procede, en general, de forma que o la pantolactona racémica se convierte con una adecuada base ópticamente activa a una sal metálica de la pantolactona racémica se convierte con una sal o una base ópticamente activa y un ácido fuerte. Estas conversiones tienen lugar generalmente en medios alcohólicos, acuoso-alcohólicos o acuosos.

15. Con ello se obtienen, dependiendo del disolvente y de la base empleados, sales, más o menos puras, de un isómero ópticamente activo. Los antípodas correspondientes se quedan en las aguas madres.

20. Las sales y las aguas madres son entonces separadas en forma regenerada tal que, después de una disociación de ácido, se aísla la correspondiente pantolactona ópticamente activa y se recuperen las bases. El isómero ópticamente activo de la pantolactona no deseado se racemiza y se emplea de nuevo para la disociación racemática.

25. Como bases ópticamente activas se han empleado hasta ahora alcaloides en estado natural con fines técnicos, en especial, quinina y efedrina, así como compuestos sintéticos ópticamente activos.

30. De los últimos, tienen especial importancia L-treo-l-p-

(nitrofenilo)-2-aminopropan-diol-1,3; β -feniletilamino o -
deshidroabietilamino.

- Otra posibilidad para la disociación racemática de la pantolactona de D,L la ofrece el empleo de anhídrido de ácido tartárico-D-diacilo. Con ello la pantolactona se esterifica con el anhídrido de ácido tartárico-D-diacilo y, después de la salificación de este éster con piridina, se aplica para la disociación la diferente solubilidad en benzol de los isómeros ópticos.
- 5.
10. Para la disociación de pantolactona racemática en los isómeros ópticos con ayuda de la cristalización de preferencia, se transforma en primer lugar la pantolactona racemática en el correspondiente pantoato amónico y luego para la disociación se utiliza la diferente solubilidad pantoato amónico -D o -L frente al pantoato amónico D,L en disolvente específico. Los pantoatos amónicos D y L surgidos en el proceso son separados en forma regenerada tal que, después de tener lugar la disociación de ácido, se pueden aislar en forma conocida las pantolactonas ópticamente activas correspondientes. Análogamente, el pantotenato cálcico-DL es susceptible de una cristalización de preferencia en pantoato amónico.
- 15.
- 20.
- Los métodos descritos tienen una serie de desventajas. En la disociación sobre los pares de sal diastereómeros, las bases empleadas, sobre todo los alcaloides en estado natural, tienen un restablecimiento limitado. Con esto, el volumen de la producción de un compuesto ópticamente activo está sujeto a fuertes limitaciones. Los precios de estas sustancias son muy altos. Esto significa que hay que recuperar con gran esfuerzo estos compuestos. Además, estas sustancias
- 25.
- 30.

son activísimas o tóxicas, lo que trae consigo otras dificultades.

5. En la racemización de los isómeros no deseados, debe disociarse en sus componentes la sal con la base ópticamente activa aplicada, ya que, de otra forma, en el proceso de racemización se destruiría la base ópticamente activa. Esta disociación, unida con la otra regeneración correspondiente, supone un considerable esfuerzo de trabajo supletorio.

10. En la aplicación de L-treo-1-p-(nitrofenilo)-2-aminopropandiol-1,3 como producto intermedio para obtención de cloranfenicol se produce una indeseable dependencia de la magnitud de la producción del cloranfenicol. Además, están las reservas hechas a los alcaloides en estado natural.

15. En la aplicación de deshidroabietilamino influye desventajosamente la alta rarefacción necesaria, que requiere elevado esfuerzo.

La aplicación de anhídrido de ácido tartárico-D-dicilo supone también costes altos y gran trabajo, así como la aplicación de disolvente tóxico.

20. En la disociación de los isómeros ópticos de pantolactona con ayuda de la cristalización de preferencia sobre el correspondiente pantoato amónico se evitan una serie de desventajas, que aparecen por la aplicación de las bases ópticamente activas, como, por ejemplo, disponibilidad difícil, precio alto, altos costes de una posible recuperación ulterior, ya que puede disponerse de amoníaco a voluntad; para esto, sin embargo, se presenta un serio de otras desventajas.

25. Si se pone la pantolactona en reacción con amoníaco, surgen, junto al deseado pantoato amónico, en especial, pante-mida, además de una serie de otros productos de reacción,

30.

como amins, amidas, etc., que influyen en medida elevada negativamente en la posterior cristalización de preferencia ya que en esta cristalización de preferencia se da un proceso muy delicado, que se altera con escasas cantidades de subproductos.

5.

Incluso haciendo uso de una gran esfuerzo, no pueden evitarse por completo estos subproductos. Otra desventaja de la aplicación de pantoato amónico para la disociación de los isómeros ópticos de la pantolactona, se fundamenta en

10.

el hecho de que para una racemización de los componentes de los isómeros no necesarios no puede emplearse directamente el pantoato amónico, ya que bajo las condiciones de la racemización, el pantoato amónico se convierte en los diversos derivados ya antes citados. Por ello, para la racemización,

15.

debe convertirse el pantoato amónico en la pantolactona, luego racemizar y sólo en este punto, pasando otra vez sobre una conversión en el pantoato amónico, puede realizarse la disociación de los isómeros.

20.

También en la aplicación de la cristalización de preferencia para la disociación de los isómeros del pantotenato cálcico D,L (como una amida del ácido de pantoína), se pone de manifiesto una serie de desventajas. Así, después de conseguir la disociación de los isómeros ópticamente activos en una racemización de los componentes de los isómeros

25.

no necesarios, debe emplearse metilato sódico en un medio anhidro. En este procedimiento se disocia el pantotenato cálcico en pantolactona y alanina- β , sólo si están presentes unas décimas de porcentaje de agua (con 1% de agua, sólo 50% de rendimiento), de forma que esta fase de la reacción

30.

lleva aparejada mucho esfuerzo, sin que en la racemización

zación pueda excluirse por completo la descomposición del pantotenato de Ca.

Otra desventaja es la limitación de esta cristalización de preferencia en el pantotenato cálcico, ya que en la obtención de alcohol pantotenilo-(+)-D debería obtenerse ulteriormente pantolactona ópticamente activa.

5. La finalidad de esta invención consiste en reducir en medida considerable los costes de la disociación de los isómeros ópticos, condicionada, por un lado, por el alto precio de las materias auxiliares, y, por otro, por el fuerte esfuerzo de trabajo. Con la invención, debe lograrse el isómero óptico de la pantolactona con buen rendimiento y con alto grado de pureza.

10. La invención tiene el objeto de desarrollar un procedimiento que permita una disociación de la pantolactona en sus isómeros ópticos sin aplicación de bases auxiliares ópticamente activas, caras y fuertemente tóxicas, en cuyo proceso se trabaje con un esfuerzo considerablemente reducido frente a los procedimientos conocidos.

15. De acuerdo con la invención, este trabajo se resuelve de forma que, para la disociación, se aplica un compuesto sencillo de la pantolactona que a la vez se presenta como mezcla racémica y con esto hace viable una disociación por cristalización selectiva o separación electrostática y que se deja racemizar sin descomponerse y que, después de la racemización, puede utilizarse de nuevo para la disociación sin ulterior purificación.

20. Se encontró que pantoato de litio, obtenido de compuestos básicos de litio y pantolactona en un disolvente polar, preferentemente un alcohol bajo, o bien en solución acuosa

25.
30.

o mediante doble conversión de correspondientes pares de -
sal, como por ejemplo, pantoato cálcico y oxalato lítico o
pantoato bórico y sulfato lítico en medio acuoso, cumple las
exigencias necesarias para la resolución del trabajo. Como

5. compuestos básicos de litio pueden aplicarse de manera ven-
tajosa carbonato lítico e hidróxido lítico.

Este pantoato lítico en presencia de un disolvente po-
lar, preferentemente un alcohol bajo, se desdobra en las -
formas ópticamente activas, con lo que tiene lugar el ais-
lamiento del isómero deseado, después de un procedimiento -
10. conocido de cristalización selectiva, y la forma ópticamen-
te activa deseada se transforma, de forma conocida, en la
pantolactona ópticamente activa.

Una ventaja especial reside en la posibilidad de poder
15. emplear pantolactona bruta y en la obtención del pantoato lí-
tico-DL alcanzar un efecto de purificación muy buena en ba-
se al alto coeficiente de temperatura de la solubilidad y a
la buena estabilidad térmica.

Se encontró además que la forma, indeseable como subpro-
20. ducto atecante, ópticamente activa del pantoato lítico en un
disolvente polar, preferentemente alcohol bajo, disuelta o
suspendida y, dado el caso, en presencia de catalizadores bá-
sicos, como, por ejemplo, aminas alifáticas, hidróxidos al-
calinos o carbonatos alcalinos, a elevadas temperaturas, pre-
25. ferentemente de 120 °C a 180 °C, se racemiza en el pantoato
lítico-DL.

Este producto puede utilizarse de nuevo para la disocia-
ción sin regeneración. El pantoato lítico obtenible como
mezcla racémica por cristalización de disolventes polares -
30. puede disociarse en los isómeros ópticos también con métodos

usuales electrostáticos de separación.

La invención se traduce técnicamente por un esfuerzo aminorado, por ejemplo, por supresión de la disociación del compuesto auxiliar, después de cada proceso de separación, antes de la racemización con aislamiento de los componentes y, por tanto, gasto de energía aminorado.

5.

Otros factores económicos son el ahorro supletorio de la purificación aparte de la lactona, el ahorro del empleo de la base auxiliar, ahorros por evitación de pérdidas de sustancias auxiliares como consecuencia de la supresión de la necesidad de disociar los compuestos auxiliares y, además, el ahorro de tiempo de trabajo, que se hace posible mediante las simplificaciones antes citadas.

10.

Con la supresión de la utilización de sustancias tóxicas surge una mejora de las condiciones de trabajo.

15.

La invención es aclarada a continuación mediante ejemplos de realización:

Ejemplo 1

1,00 kg. de pantolactona-D,L

20.

1,50 l. de agua y

0,30 kg. de carbonato lítico.

se ponen en reacción en un vaso agitador con refrigerador de reflujo durante hora y media bajo ebullición. Después de la finalización del desarrollo de CO₂, se filtra en caliente la mezcla de reacción, con lo que puede recuperarse 0,025Kg. de carbonato lítico. Del filtrado, después de enfriarlo por agitación, puede obtenerse 0,700 kg. de pantosto lítico-D,L con 1 mol de agua de cristalización (= en teoría 53%) Punto de fusión: 107 a 110 °C. Por evaporación de las aguas madres, puede obtenerse otro 42% de la pantolactona-D,L emplea

25.

30.

da, como pantoato lítico-D,L.

Ejemplo 2

1,00 kg. de pantolactona- D,L

2,50 L. de metenol y

5. 0,34 kg de monohidrato hidróxido de litio

se ponen en reacción por agitación y ebullición durante dos horas y media. Después de este tiempo, por introducción de dióxidos de carbono se eleva el valor pH a 7,5 y se filtra en caliente el carbonato lítico formado. Del filtrado, después de refrigerarlo, se separan 620 g. de pantoato lítico-D,L (= en teoría 52%) Punto de fusión: 180 a 182 °C.

10. Después de la evaporación de las aguas madres, puede obtenerse otro 43% de la pantolactona-D, L, empleada, monohidrato pantoato lítico-D,L.) Punto de fusión: 107 a 110 °C).

15. Ejemplo 3

334 g. de pantoato de calcio-D,L,

102 g. de oxalato lítico y

600 g. de agua se calientan hasta la ebullición bajo agitación 4 horas en el refrigerador de reflujo. La mezcla se filtra en caliente y el oxalato cálcico filtrado se lava - tres veces con 70 ml. de agua caliente. Filtrado y agua de lavar se avaporan en evaporador de circulación al vacío a 400 ml.

20. Se separan 254 gr. de pantoato lítica-D, L (= en teoría 74%).

25. Punto de fusión: 107 a 110 °C.

De las aguas madres, mediante otra evaporación puede conseguirse otro 20% de la pantolactona de D,L empleada, como pantoato lítico-D,L.

Ejemplo 4.

30. 431 g. de pantoato de bario-D,L

128 g. de sulfatomonohidrato de litio y
1000 ml. de agua se hacen hervir bajo agitación 6 horas en
el refrigerador de reflujo. El sulfato de bario formado se
filtra en caliente y se lava tres veces con 80 ml. de agua

5. caliente cada vez. Filtrado y agua de lavar se evaporan repe-
tidas veces en el evaporador de circulación al vacío. Pueden
obtenerse en total 320 g. de pantoatomonohidrato de litio-D,
L (= en teoría 93%) Punto de fusión: 107 a 110 °C.

Ejemplo 5

10. 50 g. de pantoato racémico de litio y 10 g. de pantoato de li-
tio-D se disuelven en 110 ml. de metanol mediante calentamien-
to a 60 °C y a esta solución se le inocula 0,1 de pantoato de
litio-D. Después de agitar 60 minutos y de permanecer en re-
poso a continuación 3 horas, se separan los cristales preci-
pitados mediante filtración, se secan, con lo que se obtienen
15. 19 g. de pantoato lítico-D con una pureza óptica de 98% (oC)
 $\frac{20}{D} = 10^{\circ}$ (c = 10,0 agua).

Ejemplo 6

- Se disuelven 100 g. de pantoato racémico de litio y 8 g. de
20. pantoato de litio-L en 1,1 l. de etanol mediante calentamien-
to a 62 °C.

Esta solución es inyectada con cristales inyectados de
pantoato lítico-L, -enfriada bajo agitación a 2 °C y se deja
en reposo a esta temperatura durante 3 días. Se filtran los

25. cristales separados; con 10 ml. de etanol y 5 ml. de acetona
se lavan y se secan. Se obtienen 17 g. de pantoato de litio-
L con una pureza óptica de 87% (oC) $\frac{20}{D} = 9,0^{\circ}$. (c = 10,0 agua)

Ejemplo 7

- Se disuelven 895 g. de pantoato de litio-Dl en 1800 ml. de
30. metanol bajo agitación y calentamiento a 65 °C.

A continuación se inyecta esta solución saturada con 1 g. de pantoato de litio-(+) D puro y 1 g. de pantoato de litio-(+) L puro. Después de ello, se enfría esta solución con una velocidad de 0,33 °C/minuto bajo agitación a 20 °C.

5. El cristalizado obtenido es vaciado por aspiración o succión y se seca bajo movimiento continuo. El cristalizado fluido libre así obtenido, que se compone de una mezcla racémica de pantoato de litio -D y -L, se separa inmediatamente después del secado en caída libre entre dos placas de electrodos a una intensidad de campo de 2 a 6 KV/cm.

10. Con esto se obtienen dos fracciones, cuya pureza óptica es de 69%.

15. Para la eliminación de la parte de compuesto de DL, estos productos son tratados 180 minutos bajo agitación con 1200 ml. de metanol a 25°C cada uno, a continuación enfriados a 10 °C, y después, agitados 60 minutos.

20. Después del vaciado y secado de los cristales, se obtienen 102 g. de pantoato puro de litio-(+) D y 108 g. de pantoato de litio-(+)L. El isómero no deseado se lleva a la racemización según el ejemplo 9. El pantoato de litio -DL sensible en las soluciones metanólicas se emplea de nuevo para la obtención de un cristalizado, que está formado por una mezcla racémica de pantoato de litio-D y pantoato de litio-L.

Ejemplo 8 (racemización)

25. En un autoclave de 1 L. se calienta una solución de 57 g. de pantoato de litio (-)L $\left(\alpha\right) \frac{20}{D} = -10,2^\circ$ (c = 10,0 agua) en 500 ml. de metanol y 5 ml. de dietilamina 4 horas a 160 °C. Esto con una presión de 17 atm. (atü). Después de la refrigeración, se separa el dietilamino mediante destilación y
30. se obtiene, mediante adición de metanol, una suspensión cris

talizada de pantoato de litio-D, L, que puede reducirse directamente en el proceso de la disociación racémica, según el ejemplo 5.

5. 54 g. (en teoría 94,6%) del pantoato de litio-L empleado - pueden reducirse así como pantoato de litio-D, L.

Ejemplo 9

10. En un autoclave de 1 L. se calientan 100 g. de pantoato de litio (-)L, 500 ml. de metanol y 13,5 g. monohidratohidróxido de litio, durante 2,5 horas a 160 °C; con una presión de 17 atm. (atü). Después de la refrigeración, se introduce en la mezcla dióxido de carbono hasta que se alcanza un valor pH de 7,5 (verificado en filtrado). Se filtre el carbonato de litio formado y después de la evaporación a la concentración necesaria (véase ejemplo 5), el filtrado puede emplearse de nuevo en la disociación racémica.
- 15.

Del pantoato de litio(-) L empleado, puede reducirse (95% teórico) en el proceso como pantoato de litio-D,L.

N O T A

20. Hecha la descripción del presente invento lo que se declara como no ejecutado ni practicado en España comprende las reivindicaciones siguientes:

25. 1.- Procedimiento para la obtención de los antípodos ópticos de la pantolactona caracterizado por el hecho de que pantolactona-DL con compuestos básicos de litio en solución acuosa o suspensión o en un disolvente polar, preferentemente un alcohol bajo, se transforma en pantoato de litio-DL y este compuesto en presencia de su disolvente polar, preferentemen-

- te un alcohol bajo, se desdobra en las formas ópticamente activas, tiene lugar el aislamiento de los isómeros deseados según procedimiento de cristalización selectiva conocido a continuación la deseada forma ópticamente activa se
5. transforma, en forma conocida, en la pantolactona- ópticamente activa.
- 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la forma, como subproducto atacante indeseado, ópticamente activa del pantoato de litio se disuelve o suspende en un disolvente polar, preferentemente en alcohol bajo, y, en su caso, se racemiza en presencia de catalizadores básicos, como, por ejemplo, aminas alifáticas, hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, a elevadas temperaturas, preferentemente 120 a 180 °C. en
10. pantoato de litio-DL, que directamente es utilizable de nuevo para la disociación.
15. 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el pantoato de litio, existente como mezcla racémica, puede disociarse también por
20. métodos electrostáticos, en forma conocida, en las formas ópticamente activas.
- 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que pueden emplearse carbonato de litio e hidróxido de litio como compuestos básicos de litio.
25. 5.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado por el hecho de que también puede obtenerse pantoato de litio mediante transformación de pares de sal, preferentemente las combinaciones pantoato cálcico y oxalato lítico o pantoato bórico y sulfato lítico.
30. 6.- Procedimiento para la obtención de los antipodas

ópticos de la pnatolactona.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 14 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 10 de Marzo de 1.975

VEB JENAPHARM.

p.a.



JAIME ISERN
D. P.
Firmado: JOSE L. MCRA