



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	473069		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
77 26823	5 de septiembre de 1977	FRANCIA

64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		C07C; C07D

67 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PANTOATO DE GUANIDINA OPTICAMENTE ACTIVO.

67 SOLICITANTE (S)
A.E.C. SOCIETE DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE,
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Avenue Edouard Vaillant, 03600 COMMENTRY, Francia.
68 INVENTOR (ES)
Claude GILLONNIER, René MOISSON.
69 TITULAR (ES)
70 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención tiene por objeto una nueva sal del ácido pantoico (ó ácido dihidroxi-2,4 dimetil-3,3 butanoico), el pantoato de guanidina, bajo sus formas D,l y sus mezclas, así como a la utilización del DL-pantoato de guanidina para la preparación de los isómeros ópticamente activos y su transformación en pantolactona ópticamente activa. La D-pantolactona es particularmente interesante para la síntesis del ácido D-pantoténico que es constituyente del complejo de la vitamina B.

Ya es conocido desdoblar la DL-pantolactona por cristalización de pantoatos de bases ópticamente activas. Un método más simple, conocido como cristalización selectiva o desdoblamiento por arrastre (o "por balance") consiste en hacer cristalizar alternativamente las formas D y L del pantoato amónico o de litio a partir de una solución saturada o sobresaturada, en un disolvente tal como el etanol, de racémico adicionado de una proporción conveniente del isómero óptico a separar (patente FR 1 522 111, solicitud de patente FR 2 231 638).

La presente invención tiene por objeto una nueva sal del ácido pantoico, la sal de guanidina, utilizable en un procedimiento ventajoso de preparación de sus isómeros ópticos por arrastre y para la preparación subsecuente de pantolactona ópticamente activa.

El pantoato de guanidina se presenta en forma de cristales incoloros que presentan las características siguientes:

<u>Punto de fusión</u> (banco Kofler)	DL 152°C D y L 168°C
(horno Mettler, en tubo capilar)	DL 134°C D y L 154°C

Poder rotatorio (para las formas D y L):

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

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

Espectro infra-rojo (formas DL, D y L, en aceite de perafina)

	3440-3150 cm ⁻¹	1220 (f)	980 (m)
	1660 (F)	1190 (f)	910 (m)
	1550 (F)	1155 (f)	890 (m)
5	1350 (f)	1075 (F)	825 (m)
	1310 (m)	1050 (F)	755 (F)
	1280 (f)	1025 (f)	720 (m)
	F = fuerte	m = medio	f = debil

Espectro de rayos X:

10 Los espectros establecidos a partir de diagramas de polvo con las formas D, L y DL estan indicados, las principales rayas son las siguientes:

	5285	10240	12275	15245	18205	20240
	7252	10250	13205	15285	18240	21220
15	7287	11220	13240	16210	19205	21270
	8210	11252	14232	16235	19230	
	9265	11280	14250	17240	19260	
	10205	12215	14272	17272	20200	

Solubilidad (g por cada 100 g de disolvente):

		DL	D
20	Metanol anhidro (102C)	31,8	13,1
	Etanol anhidro (102C)	5,4	2,3
	Etanol azeotropo (102C)	18,4	4,2
	Agua (52C)	68,8	47,5

25 El pantoato de guanidina puede ser preparado: bien por doble descomposición entre en pantoato metálico y una sal de guanidina (por ejemplo pantoato de bario o de calcio, obtenido por acción del hidróxido correspondiente sobre la lactona, y el sulfato o carbonato de guanidina), bien directamente por acción de la guanidina sobre la lactona.

30 Cualquiera que sea la variante empleada, se opera -

5 generalmente en medio acuoso a una temperatura comprendida entre 0º y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Eventualmente la sal puede aislarse por evaporación de la solución bien por precipitación por adición de un mal disolvente tal como la acetona.

10 El procedimiento según la invención se caracteriza porque se hace cristalizar una solución saturada o sobresaturada de pantoato de guanidina racémica enriquecida en el isómero óptico buscado, y se separan los cristales obtenidos. Se puede a continuación transformar el pantoato de guanidina ópticamente activo en pantolactona ópticamente activa.

Como disolvente se puede utilizar más particularmente un alcohol que contenga como máximo 4 átomos de carbono, por ejemplo etanol o metanol, agua o sus mezclas.

15 Generalmente, se utiliza una solución que contenga 110 a 135% del grado de saturación en DL-pantoato de guanidina en el disolvente elegido a una temperatura determinada, y del isómero óptico deseado, por ejemplo el D-pantoato de guanidina, en cantidad sensiblemente igual a la mitad del excedente DL-pantoato de guanida por encima de la saturación. La solución se obtiene por calentamiento de sus constituyentes hasta la disolución total. La temperatura máxima de calentamiento no es crítica; basta que sea tal que la descomposición térmica del producto no tenga lugar.

25 Tras refrigeración y cebado de la cristalización con cristales del mismo isómero óptico, se recoge por filtración el isómero deseado cuando la masa cristalina alcanza sensiblemente el doble de la cantidad inicialmente puesta en juego.

30 Se disuelve entonces en la solución una cantidad de racémico correspondiente al peso de isómero cristalizado aislado,

a continuación se siembra la cristalización con el otro isómero se recogen los cristales de este isómero y así sucesivamente. Ventajosamente una cristalización permite eliminar el racémico que puede ensuciar los cristales.

5 El pantoato de guanidina ópticamente activo puede transformarse en pantolactona por los métodos conocidos, principalmente por calentamiento en medio de ácido. La guanidina se libera en el transcurso de la reacción y puede ser reutilizada.

10 La L-pantolactona puede ser racemizada para proporcionar, tras desdoblamiento, una nueva cantidad de isómero D. Esta operación está descrita en la literatura y no forma parte de la invención.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como la invención puede ser puesta en práctica.

15 EJEMPLO 1 - Preparación DL pantoato de guanidina

En un matraz provisto de un agitador se agregan, - bajo atmosfera de nitrógeno, 1580 cm³ de una solución acuosa 0,478 M de guanidina (0,755 moles) y 104 g de DL-pantolactona al 94,4% de pureza (0,755 moles). Tras 5 mn de agitación la lactona se disuelve y el pH es de 11,6. Se calienta a 60°C en 20 mn, y se añaden de nuevo 2,45 g de lactona (0,018 moles), el pH es entonces de 9,7. Tras mantener la temperatura a 60°C durante - otros 30 mn se concentra bajo presión reducida (10 a 15 mn de mercurio) a 50°C hasta un peso total de 220 g. Se añaden entonces con agitación 966 cm³ de acetona. Tras refrigeración durante 25 2 horas a 5°C y a continuación durante 15 horas a 0°C, los cristales obtenidos se separan por filtración y se secan a 60°C bajo presión reducida (10-15 mm de mercurio). Se obtiene así 139,3 g de DL-pantoato de guanidina bruta que funde a 129,7°C.

30 La evaporación de la solución madre, seguido de una

recogida por 9,1 cm³ de agua y a continuación 173 cm³ de acetona permite recuperar una segunda fracción de 14,45 g de DL-pantoato de guanidina que funde 126,1°C.

Los isómeros D y L se obtienen de la manera siguiente:

EJEMPLO 2 - Desdoblamiento en solución metanólica

En un matraz provisto de una agitación que contiene 100 g de metanol anhidro, se agregan 43,4 g de DL-pantoato de guanidina y 2,3 g de D-pantoato de guanidina. Se calienta a 45°C hasta disolución total y a continuación se detiene la agitación y se refrigera a 10°C en 20 mn. Se agregan entonces 100 mg de D-pantoato de guanidina cristalizada y se agita lentamente (50 vueltas/minuto) durante 1 hora a 10°C. Se filtra rápidamente, se escurre y se seca al aire a 60°C. Se obtiene 4,9 g de D-pantoato de guanidina

$$[\alpha]_D^{20} = + 7,50^\circ \text{ (c = 2, agua) pureza óptica } 99,4\%$$

Al licor madre se agregan 4,9 g de DL-pantoato de guanidina, se calienta a 45°C hasta la disolución y se repiten las operaciones precedentes pero cebando con 100 mg de L-pantoato de guanidina cristalizada. Se obtienen así 5,0 g de L-pantoato de guanidina.

$$[\alpha]_D^{20} = - 7,25^\circ \text{ (c = 2, agua) pureza óptica } 96\%$$

EJEMPLO 3

Se opera de la misma forma partiendo de 613 g de metanol, 261 g de DL-pantoato y 24 g de D-pantoato. El volumen antes de cebado (para 0,5 g de D-pantoato cristalizado) es de 993 cm³.

Se efectúan 74 cristalizaciones sucesivas agregando cada vez 46,6 g de DL-pantoato y ajustando el volumen a 993 cm³

por metanol. Se obtienen así 1626, 7 g de D-pantoato (pureza óptica 89%) y 1603,3 g de L-pantoato (pureza óptica 92%).

EJEMPLO 4 - Desdoblamiento en solución acuosa

5 En un matraz de 2 litros, provisto de un agitador que gira a 160 vueltas/minuto, se introducen 748,6 g de agua, 688,8 g de DL-pantoato de guanidina y 62,6 g de D-pantoato de guanidina, es decir un total de 1500 g que ocupa un volumen de 1317. cm³. Se calienta a 30°C en 10 mn y a continuación, una vez alcanzada la disolución total, se reduce la velocidad de

10 agitación a 100 vueltas/minuto y se refrigera a 5°C en 20 mn. Se siembra por adición de 0,375 g de D-pantoato de guanidina y se deja cristalizar a 5°C durante 50 mn conservando la misma velocidad de agitación. Se escurre y se seca en estufa ventilada. Así se obtienen 124,9 g de D-pantoato de guanidina (productividad: 95 g por litro de solución).

15

$$[\alpha]_D^{20} = + 22,5\Omega \text{ (c = 2, metanol) pureza óptica 97,8\%}$$

Al licor madre se agregan 125,2 g de DL-pantoato de guanidina y se ajusta a 1500 g por adición de gua. La solución contiene 689,4 g de DL y 62,3 g de L-pantoato de guanidina. Se repite la operación precedente pero cebando con cristales de L-pantoato de guanidina.

20

La media de 30 ciclos completos (es decir 60 cristalizaciones) ejecutados en las mismas condiciones ha dado los resultados siguientes:

25

forma	peso de DL agregando (g)	peso de isómero aislado (g)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=2, metanol)	pureza óptica %
D	125,2	123,8	+ 22,4Ω	97,4
L	125,2	123,5	- 22,5Ω	97,8

EJEMPLO 5 - Preparación de la D-pantolactona

30 En un matraz de 1 litro, se agitan a 80°C durante

30 minutos 360 g (1,74 moles) de D-pantoato de guanidina obtenida por el ejemplo 3, 305 cm³ de ácido sulfúrico 6 N (0,915 moles) y se diluye con agua hasta un volumen de 700 cm³. Tras extracción con 700 cm³ de dicloroetano y evaporación del disolvente se obtienen 220 g (1,69 moles) de D-pantolactona.

5

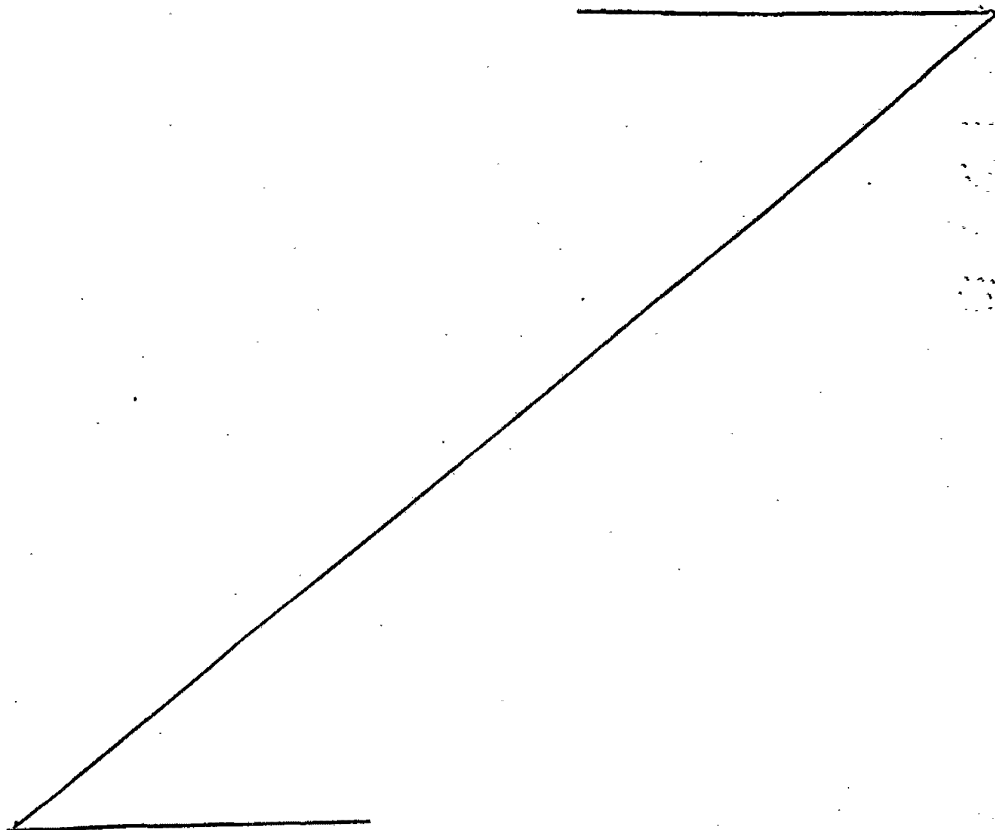
$$[\alpha]_D^{20} = - 50g (c = 1, \text{ agua})$$

La fase acuosa contiene la guanidina en estado de sulfato, y que puede ser utilizada bien tal cual por la reacción sobre el DL-pantoato de calcio o de bario, bien puede aislarse en estado de base libre por reacción con la DL-pantolactona.

10

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de pantoato de guanidina ópticamente activo, caracterizado porque: a) se prepara en agua, en un alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o en su mezcla, una solución sobresaturada de DL-pantoato de guanidina y de un exceso del isómero óptico deseado, por calentamiento de los productos en el disolvente hasta disolución, y después enfriamiento lento; b) se hace cristalizar añadiendo un cebo del isómero cristalizado deseado, hasta la obtención de una masa cristalina sensiblemente doble del exceso de isómero óptico utilizado; y c) se aislan los cristales obtenidos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la cristalización a 5-10°C, conteniendo la solución de 110 a 135% del grado de saturación en racémico y una cantidad suplementaria de un isómero óptico sensiblemente igual a la mitad del excedente de racémico por encima de la saturación.

3.- Procedimiento para la obtención de pantoato de guanidina ópticamente activo, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27^{ma} 1979

A.E.C.SOCIETE DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE.

J. M. GÓMEZ AGUIRRE Y TOMERO
p. p. Mercedes J. Suárez Díaz