



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

⑰ Numer zgłoszenia: 292527

⑤ IntCl⁵:
C07B 57/00
C07C 59/255

⑱ Data zgłoszenia: 26.11.1991

⑤④

Sposób rozdzielania racemicznego kwasu winowego

GZYTELITA
GGÓLNA

④③ Zgłoszenie ogłoszono:
31.05.1993 BUP 11/93

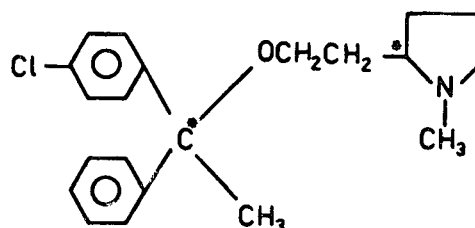
④⑤ O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.03.1995 WUP 03/95

⑦③ Uprawniony z patentu:
Politechnika Warszawska, Warszawa, PL

⑦② Twórcy wynalazku:
Maciej Umiński, Warszawa, PL
Ludwik Synoradzki, Warszawa, PL
Barbara Filipiak, Warszawa, PL
Zbigniew Czarnocki, Warszawa, PL
Miroslawa Panasiewicz, Warszawa, PL

⑦④ Pełnomocnik:
Padée Grażyna, Politechnika Warszawska

⑤⑦ Sposób rozdzielania racemicznego kwasu winowego przy pomocy optycznie czynnych amin, **znamienny tym**, że jako aminę stosuje się (-)-(2s)-2-[2-(αS)-(p-chloro-α-metylo-α-fenylbenzyloksy)etylo]-1-metylopirolidynę o wzorze przedstawionym na rysunku lub jej stereoisomery RR, SR i RS.



Sposób rozdzielania racemicznego kwasu winowego

Zastrzeżenie patentowe

Sposób rozdzielania racemicznego kwasu winowego przy pomocy optycznie czynnych amin, **znamienny tym**, że jako aminę stosuje się (-)-(2s)-2-[2-(α S)-(p-chloro- α -metylo- α -fenylobenzyloksy)etylo]-1-metylopirolidynę o wzorze przedstawionym na rysunku lub jej stereoizomery RR, SR i RS.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób rozdzielania racemicznego kwasu winowego.

Znane sposoby rozdzielania optycznie czynnych kwasów polegają na reakcji z enancjomerem optycznie czynnego alkoholu lub zasady, na przykład aminy. W reakcji powstaje para diastereoizomerycznych związków różniących się zazwyczaj właściwościami fizykochemicznymi, przez co możliwe jest rozdzielenie diastereoizomerów. Do rozdziału racemicznych kwasów stosuje się zazwyczaj optycznie czynne związki azotowe, takie jak: cynochinę, brucynę, asparginę i 1-fenyletyloaminę.

Rozdział racemicznych kwasów przeprowadzony znanym sposobem nigdy nie jest całkowity. Używając jednej aminy można wydzielić w miarę czystej postaci sól gorzej rozpuszczalną (jednego enancjomeru), którą i tak trzeba jeszcze kilkakrotnie krystalizować. Sól lepiej rozpuszczalna (drugiego enancjomeru) nie daje się wydzielić w czystej postaci. Zazwyczaj rozkłada się ją i tworzy drugą sól z odpowiednio dobraną aminą, inną niż użyta do wydzielenia pierwszego enancjomeru. Sól ta musi być gorzej rozpuszczalna niż sól pierwszego enancjomeru, którego pewne ilości nadal są w mieszaninie. W czasie krystalizacji jako pierwsza wypada sól drugiego enancjomeru kwasu, którą doczyszczają przez kolejne krystalizacje. Zastosowanie do rozdziału tylko jednej aminy prowadzi w efekcie do niskiej wydajności rozdziału i otrzymania produktów o niskiej czystości enancjomerycznej.

Nieoczekiwanie okazało się, że można dobrać taką aminę, przy pomocy której rozdziela się optycznie czynny kwas winowy w jednym etapie i z wysoką wydajnością.

Sposób rozdzielania racemicznego kwasu winowego według wynalazku charakteryzuje się tym, że do rozdziału stosuje się (-)-(2s)-2-[2-(α S)-(p-chloro- α -metylo- α -fenylobenzyloksy)etylo]-1-metylopirolidynę (aminę SS) o wzorze przedstawionym na rysunku lub jej stereoizomery RR, SR i RS.

Amina SS ma rozbudowaną cząsteczkę i dwa centra chiralne, co zdecydowanie ułatwia rozdział diastereoizomerów. Fakt, że pochodne aminy SS z kwasami łatwo się rozdzielają sprawia, że operację rozdziału można przeprowadzić używając tylko jednej aminy. Rozdział przeprowadza się z nieoczekiwaniem wysoką wydajnością, a otrzymane produkty charakteryzują się wysoką czystością enancjomeryczną i przeważnie nie muszą być dodatkowo krystalizowane.

Dodatkową korzyścią sposobu według wynalazku jest to, że reakcję tworzenia diastereoizomerycznych soli prowadzi się w wodzie. Tym samym unika się stosowania łatwopalnych, drogich, toksycznych lub posiadających właściwości korozyjne rozpuszczalników organicznych, używanych zwykle w tego rodzaju reakcjach. Powstające sole rozdziela się metodą krystalizacji, kwasy uwalnia działaniem wodnego roztworu HCl, a aminę regeneruje się z wysoką wydajnością.

Sposób według wynalazku został przedstawiony bliżej w przykładach wykonania.

P r z y k ł a d 1. 10 gramów racemicznego kwasu winowego i 22,9 gramów aminy SS rozpuszcza się w 200 ml wody o temperaturze 65°C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej krystalizuje 13,2 g soli z kwasem D(-) winowym, następnie frakcja mieszana o masie 5,1 g. Po odparowaniu wody pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze nie przekraczającej 40°C wydziela się 14,3 g soli aminy z kwasem L(+) winowym. Kwasy wydziela się przez działanie wodnym roztworem HCl i ekstrakcją aminy (wydajność regeneracji aminy 90%) i odparowanie wody pod obniżonym ciśnie-

niem, w temperaturze nie przekraczającej 40°C. Otrzymuje się 3,6 g kwasu D(-) winowego (wydajność 72%) o skręcalności właściwej

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13,0^{\circ}$$

(c 10, H₂O) (czystość enancjomeryczna 96%) oraz 3,7 g kwasu L(+) winowego (wydajność 74%) o skręcalności właściwej

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,8$$

(c 10, H₂O) (czystość enancjomeryczna 95%).

Przykład II, porównawczy. 10 g racemicznego kwasu winowego oraz 8 g (-)-1-fenyletyloaminy rozpuszcza się w 200 ml metanolu o temperaturze 50°C. Przez krystalizację wydziela się 6,1 g soli kwasu L(+) winowego, 6 g soli mieszanej i 5,8 g soli kwasu D(-) winowego. Kwas wydziela się jak w przykładzie I. Otrzymuje się 2,3 g kwasu D(-) winowego (wydajność 46%) o skręcalności właściwej

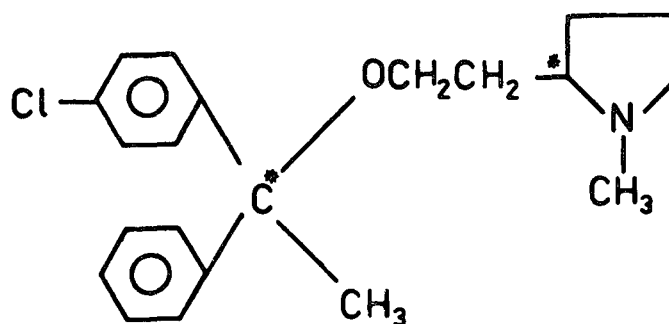
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11,7^{\circ}$$

(c 10, H₂O) (czystość enancjomeryczna 86%) oraz 2,4 g kwasu L(+) winowego (wydajność 48%) o skręcalności właściwej

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,3^{\circ}$$

(c 10, H₂O) (czystość enancjomeryczna 91%).

166 042



Departament Wydawnictw UP RP. Nakład 90 egz.
Cena 1,00 zł.