



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 186 551**

② Número de solicitud: 200101591

⑤ Int. Cl.7: **C07B 57/00**
C07C 227/34
C07C 229/24

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **06.07.2001**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2003**

Fecha de la concesión: **16.09.2004**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.11.2004**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.11.2004

⑰ Titular/es: **Universidad Complutense de Madrid
Rectorado, Avda. de Séneca, 2
28040 Madrid, ES**

⑱ Inventor/es: **Viedma Molero, Cristóbal**

⑳ Agente: **No consta**

㉑ Título: **Procedimiento para la resolución espontánea por cristalización directa de compuestos racémicos.**

㉒ Resumen:

Procedimiento para la resolución espontánea por cristalización directa de compuestos racémicos.

El procedimiento para la resolución espontánea por cristalización directa de compuestos racémicos consiste en una técnica mediante la cual los compuestos racémicos que normalmente no pueden cristalizar espontáneamente en sus dos enantiómeros, pueden hacerlo sin dificultad. El fundamento de este procedimiento está en la transferencia de masa por capilaridad en un medio poroso que proporciona las condiciones adecuadas para que una solución de estos compuestos cristalice en sus fases enantioméricas. De este modo evitamos las técnicas tradicionales que requieren tratamientos biológicos o medios quirales, permitiéndose con nuestro procedimiento una resolución de los compuestos racémicos en sus dos fases enantioméricas para un aprovechamiento industrial de sus peculiares propiedades físico-químicas, de una forma rápida, económica y fácil.

ES 2 186 551 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Procedimiento para la resolución espontánea por cristalización directa de compuestos racémicos.

Objeto de la invención

La presente invención, según se expresa en el enunciado de esta memoria descriptiva, se refiere a un procedimiento de cristalización que aporta una serie de características por las que al cristalizar compuestos racémicos estos espontáneamente se desdoblán en sus dos fases cristalinas enantioméricas, es decir se produce una resolución.

Antecedentes

Una molécula quiral puede existir como formas de "mano-derecha" (D) or "mano-izquierda" (L), que son imágenes especulares una de otra. Normalmente estas moléculas quirales son ópticamente activos (pueden rotar el plano de polarización de la luz).

Una mezcla equimolar de dos moléculas enantiómeras (L y D) cuyo estado físico es desconocido se llama un racemato. Los racematos cristalizados pueden pertenecer a dos diferentes clases: en el primer caso el racemato cristaliza como un compuesto racémico esto es las dos moléculas enantioméricas están presentes en igual cantidad en el mismo cristal racémico; el segundo caso cristaliza como un conglomerado, esto es cada molécula enantiomérica cristaliza separada en su propio cristal enantiomérico. Esto es un caso típico de polimorfismo en que la aparición de una u otra fase (compuesto racémico o conglomerado) depende de la presión y temperatura. Las propiedades físicas de ambas fases son diferentes y su identificación es relativamente fácil por simple comparación de rayos X o espectroscopía de infrarrojos ya que los enantiómeros del conglomerado y el compuesto racémico tienen diferente organización lo que conlleva diferencias en los modos de difracción y vibración.

Dadas estas diferencias físicas, la industria unas veces prefiere la producción de una fase y otras veces la de la otra. Cuando las moléculas de un racemato en solución al cristalizar producen un conglomerado es decir cristalizan en fases enantioméricas diferentes se dice que se produce una resolución. El producto de la resolución puede ser ópticamente puro si cristaliza sólo uno de los enantiómeros, o bien no ser ópticamente activo si los dos enantiómeros cristalizan simultáneamente. Diferentes técnicas se han desarrollado para producir la resolución de estos compuestos.

Tradicionalmente la resolución de compuestos racémicos no ha sido posible por directa cristalización sino que se han desarrollado diferentes técnicas como la siguientes: resolución por procesos de fermentación, separación de enantiómeros empleando solventes ópticamente activos o sembrando una solución supersaturada del compuesto racémico en cuestión, con semillas enantiómeras.

El problema técnico a resolver es por tanto como cristalizar directamente las fases enantiómeras de compuestos racémicos para un aprovechamiento industrial sin usar ninguna sustancia quiral o método biológico haciendo por tanto que cristalicen directamente las dos fases

enantioméricas de la sustancia en cuestión, como si este compuesto racémico fuera un auténtico conglomerado.

Explicación de la invención

La invención consiste en un procedimiento de cristalización que permite la obtención directa de las dos fases enantioméricas de un compuesto racémico. Para ello preparamos una solución subsaturada del compuesto en cuestión e introducimos en el seno de la solución un material poroso que permita la ascensión por capilaridad de la solución. De este modo al ascender la solución por el sistema capilar, esta se va evaporando al tiempo que sobresaturando y por tanto concentrando el soluto. Llegado un momento la sobresaturación es tal que se produce la nucleación y crecimiento de cristales pero el sistema empleado permite unas condiciones tales que aparecen las fases enantioméricas aunque no son las más estables termodinámicamente.

Exposición detallada de al menos un modo de realización de la invención

La presente invención para la resolución de compuestos racémicos se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no son limitativos de su alcance, el cual viene definido exclusivamente por la nota reivindicativa adjunta. Ejemplo 1

Resolución o cristalización de las fases enantioméricas del aminoácido D-aspartico

Preparamos una solución de 1000 ml a partir de agua bidestilada, disolviendo 10 g de ácido aspártico. La solución resultante se agita constantemente y se calienta a 80°C durante 30 minutos para asegurar una completa disolución de el soluto. Se transfieren muestras de 50 ml a vasos cilíndricos de 100 ml y se introduce en la solución materiales porosos parcialmente inmersos (inicialmente 2 cm dentro de la solución y 8 cm fuera). Usamos dos diferentes materiales porosos: ladrillo refractario poroso (ladrillo TC-26 de Thermal Ceramics Company, prismas de 100 x 10 x 10) y papel Watman grado 3 (hojas cortadas de 100 x 20 mm.). Los experimentos se pueden hacer desde temperatura ambiente hasta casi 100°C., dependiendo de la velocidad que queramos imprimir al proceso (50°C es una temperatura con la que se trabaja bien). Al cabo de unas horas o unos pocos días dependiendo de la temperatura (3 días 50°C) se recogen los cristales que aparecen en los medios porosos. Los cristales son de morfologías de alto nivel de sobresaturación: eflorescencias whiskers etc.. Todos ellos son identificados por medio de difracción de rayos X y por espectro de infrarrojos confirmándose que en todos los casos se trata de las fases enantiómeras L y D de aminoácido Aspártico.

Ejemplo 2

Resolución o cristalización de las fases enantioméricas del aminoácido D-glutámico

Como en el ejemplo 1 disolviendo 10 g de ácido glutámico (DL-sigma) en 1000 ml de agua bidestilada procediéndose del mismo modo que en dicho ejemplo con el resultado final de la cristalización enantiomérica o resolución del aminoácido Glutámico.

El problema resuelto es obvio: en el proceso de cristalización de una solución normal de es-

tos aminoácidos se obtienen la fases racémicas y nunca las enantioméricas como en nuestro caso. Así pues de una forma simple y directa y sin recurrir a técnicas mas complicadas como las

ya mencionadas anteriormente, conseguimos la cristalización enantiomérica o resolución de los aminoácidos Aspártico y Glutámico.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la resolución espontánea por cristalización directa de compuestos racémicos **caracterizado** porque el compuesto a cristalizar se desplaza por capilaridad por un medio poroso que permite la sobresaturación y cristalización de la solución con resultado de la cristalización de las fases enantioméricas de dicho compuesto.

2. Procedimiento para la resolución espontánea por cristalización directa de compuestos racémicos, según reivindicación 1, **caracterizado** porque la solución se prepara disolviendo el compuesto racémico en agua.

3. Procedimiento para la resolución espontánea por cristalización directa de compuestos racémicos, según reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque tras agitar la solución y calentar a una temperatura entre la ambiente y los 100°C, se introduce parcialmente un material poroso.

4. Procedimiento para la resolución espontánea por cristalización directa de compuestos racémicos, según reivindicación 3, **caracterizado** porque el material poroso puede ser ladrillo poroso o papel Watman.

5. Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque cristaliza en el medio poroso tras varias horas o días de proceso.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 186 551

② Nº de solicitud: 200101591

③ Fecha de presentación de la solicitud: **06.07.2001**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** C07B 57/00, C07C 227/34, 229/24

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 0225503 A1 (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, LIMITED) 16.06.1987, todo el documento.	
A	GB 921075 A (AJINOMOTO, KK.) 13.03.1963, todo el documento.	
A	MIZOGUCHI, N. Resolution of Racemic Glutamic Acid by Preferential Crystallization. I. Solubility, Supersaturation and Crystal Growth of Optically Active Glutamic Acid in Solutions Containing the Antipode. Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1967, 41 (11), páginas 607-615. HCAPLUS, resumen, AN 1969:32319.	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

04.04.2003

Examinador

G. Esteban García

Página

1/1