

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 537**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2012** E 12153473 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** EP 2484673

54 Título: **Un procedimiento para la resolución de la (R,S)-nicotina**

30 Prioridad:

02.02.2011 IN CH03132011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.07.2017

73 Titular/es:

**DIVI'S LABORATORIES LIMITED (100.0%)
1-72/23(P)/DIVIS/303, Divi Towers Cyber Hills,
Gachibowli Hyderabad 500 032
Telangana, IN**

72 Inventor/es:

**DIVI, MURALI KRISHNA PRASAD;
PADAKANDLA, GUNDU RAO;
RAO, MYSORE ASWATHA NARAYANA y
KATTA, HARI BABU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 625 537 T3

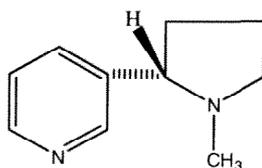
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un procedimiento para la resolución de la (R,S)-nicotina

5 **Campo de la invención:**

La presente invención describe un procedimiento para la preparación de (S)- y (R)-nicotina mediante resolución de su mezcla racémica. La mezcla racémica puede ser preparada sintéticamente. La (S)-nicotina así obtenida está libre de los alcaloides relacionados, tales como anatabina, anabasina, cotinina, miosmina, β -nicotirina, nornicotina, etc., que están normalmente presentes como impurezas en la nicotina natural obtenida del tabaco. La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar (R)-nicotina enantioméricamente pura, que de otro modo es difícil de obtener.

15 **Antecedentes de la invención:**

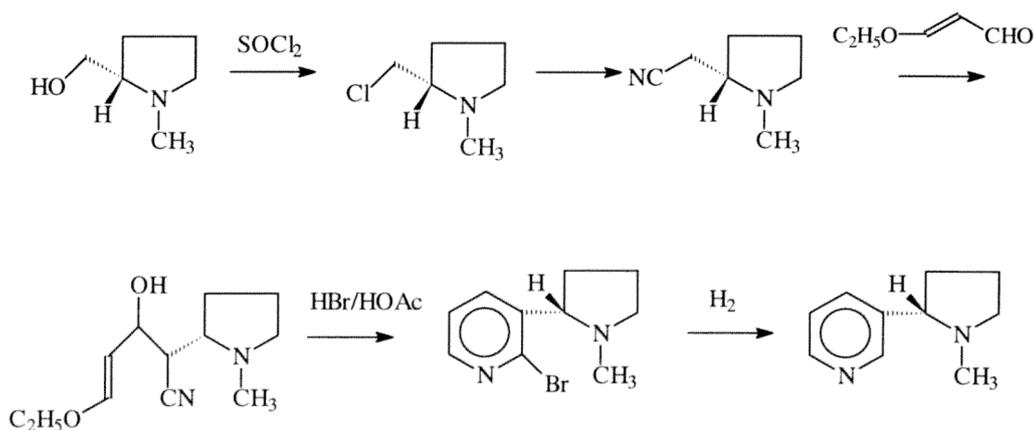
S-Nicotina

La nicotina es un alcaloide que se encuentra principalmente en el tabaco y se corresponde químicamente con la (S)-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina. El consumo de tabaco da como resultado dependencia de la nicotina y produce hábito. El tratamiento de la dependencia de la nicotina para dejar de fumar requiere el uso terapéutico de nicotina. Se administra nicotina a los pacientes mediante parches dérmicos, chicles, cremas, pastillas para chupar, sprays nasales o cigarrillos eléctricos para deshabituarlos del consumo de tabaco. También se usa nicotina terapéuticamente en el tratamiento del trastorno de déficit de atención, del síndrome de Tourette, de la esquizofrenia, de la enfermedad de Alzheimer, del Parkinsonismo, etc.

La principal fuente de nicotina es el tabaco. La nicotina aislada del tabaco contiene muchos alcaloides menores relacionados como impurezas además de impurezas formadas por degradación. La monografía de la Farmacopea Europea sobre la nicotina describe la anatabina, la anabasina, la cotinina, la miosmina, la β -nicotirina, el N-óxido de nicotina y la nornicotina como impurezas que pueden estar presentes en la nicotina natural. La Farmacopea Británica también menciona la anatabina, la cotinina, la miosmina, la β -nicotirina y el N-óxido de nicotina como impurezas.

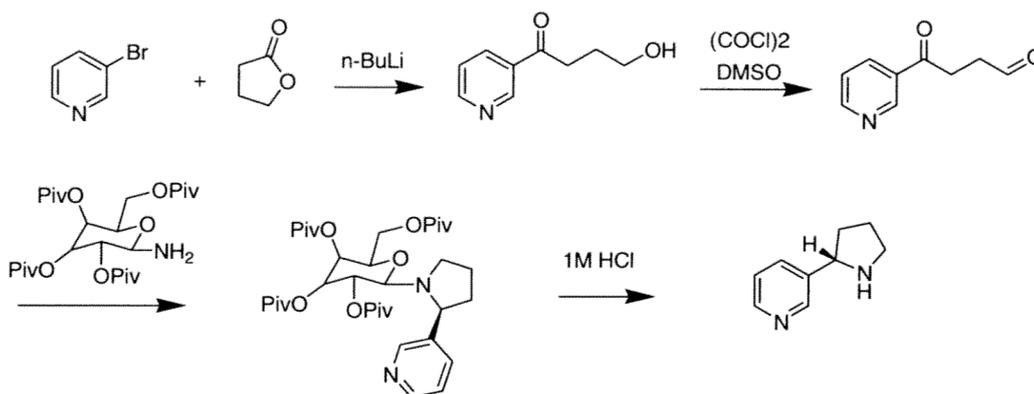
Las impurezas presentes en la nicotina varían dependiendo de la fuente geográfica del tabaco y de la estación durante la cual se recolecta. Es difícil eliminar estas impurezas, ya que están estrechamente relacionadas desde el punto de vista químico y exhiben propiedades físicas muy próximas entre sí. Por otro lado, la nicotina obtenida de fuentes sintéticas debe estar libre de las impurezas presentes en la nicotina natural. Además, la nicotina sintética producida por un procedimiento validado con un perfil de impurezas bien caracterizado es un API superior en comparación con la nicotina natural con su perfil de impurezas variable.

La primera síntesis de (S)-nicotina ópticamente activa fue reportada por Charles G. Chavdarian *et al.*, (J. Org. Chem. 1982, 41, 1069-1073) usando N-metil-L-prolinol. (Esquema 1)



Esquema 1

5 Sin embargo, la pureza óptica de la (S)-nicotina obtenida era sólo del 24%. El rendimiento global era también muy bajo. La síntesis estereoselectiva de (S)-normicotina por aminociclación reductora de 1,4-cetoaldehído con pivaloil-β-D-galactosilamina fue reportada por Teck-peng *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1999, 40, 7847-7650 (Esquema 2). La (S)-normicotina así obtenida puede convertirse en (S)-nicotina por N-metilación.



Esquema 2

10 En el Esquema 2, se utiliza el nitrógeno del aminoazúcar quiral para construir el sistema de anillo de pirrolidina. El aminoazúcar no se regenera en el proceso para su reciclado, lo que hace que este esquema sea caro. Recientemente, se reportó otra síntesis asimétrica de S-nicotina que conllevaba la aminación enantioselectiva de un carbonato alílico utilizando un catalizador quiral de rodio bifosfo (Pierre Dubon. *et al.*, *Synlett* 2009, 9, 1413-1416).

15 Dado que la síntesis enantioselectiva es también demasiado cara, se pensó que la resolución de nicotina racémica resultaría más económica. Además, es posible racemizar el isómero R no deseado (Bowman. E.R. *et al.*, *Synthetic Communication*, 1982, 12, 871-879), lo que hace que el procedimiento resulte atractivo.

20 Se ha reportado la preparación de nicotina racémica en la literatura (Craig. L.C. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, 2854-2857). También se puede preparar modificando los métodos reportados para la nicotina marcada con isótopos (Jones. J.P. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 105, 381-387); (Hatton.W. *et al.*, *Label Compd. Radiopharm.*, 2009, 52, 117-122). Sin embargo, estos métodos no resultan adecuados para la fabricación comercial de (R,S)-nicotina. Los presentes inventores han desarrollado un procedimiento comercialmente viable para la síntesis de (R,S)-nicotina, el cual constituye la materia objeto de otra solicitud de patente, la solicitud de patente india 407/CHE/2011, presentada el 14 de febrero de 2011. De este modo, se puede disponer de una fuente mejorada de nicotina racémica.

Los esfuerzos anteriores para resolver la (R,S)-nicotina para obtener (R)-nicotina usando ácido *l*-tartárico fueron infructuosos (Barlow y Hamilton, *Br. J. Pharmacol.*, 1965, 25, 206). Incluso tras cristalizaciones repetidas, no se pudo

obtener (R)-nicotina ópticamente pura. Varias actividades farmacológicas reportadas para la (R)-nicotina se basaban en muestras ópticamente impuras (Aceto M.D *et al.*, J. Med. Chem., 1979, 22, 174-177). Éstos aislaron (R)-nicotina ópticamente pura de (R,S)-nicotina usando una combinación de ácido *d*-tartárico y ácido di-*p*-toluoil-*l*-tartárico. El proceso es laborioso y lleva tiempo. Primeramente, se trató la (R,S)-nicotina con ácido *d*-tartárico en una mezcla de metanol y acetona. Después de 2 a 5 días, se obtuvieron cuatro cosechas de di-*d*-tartrato principalmente de (R)-nicotina. El tratamiento de la sal con hidróxido de amonio, seguido de extracción con éter dietílico dio (R)-nicotina, que aún contenía cantidades apreciables de (S)-nicotina. Se trató además con ácido di-*p*-toluoil-*l*-tartárico en acetona y la sal diastereomérica obtenida contenía (R)-nicotina ópticamente pura. Los autores no han reportado ningún método para hidrolizar la sal con objeto de obtener (R)-nicotina. Bowman *et al.* reportaron la formación de di-*p*-toluoil-*l*-tartrato de (R)-nicotina y di-*p*-toluoil-*d*-tartrato de (S)-nicotina tratando la (R,S)-nicotina con el correspondiente ácido di-*p*-toluoil-tartárico en etanol (Bowman E.R. *et al.*, Synthetic Communications, 1982, 12, 871-879). Sin embargo, no se hidrolizaron estas sales para obtener nicotina ópticamente pura. Por lo tanto, la mayoría de los estudios de resolución son para obtener (R)-nicotina, y ello también principalmente para estudios científicos. No existen informes para la obtención del isómero natural (S)-nicotina por resolución de la base racémica.

Objetivos de la invención:

El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento eficaz para obtener (S)-nicotina enantioméricamente pura por resolución de la (R,S)-nicotina usando un agente de resolución adecuado.

Otro objetivo de la presente invención es obtener (R)-nicotina enantioméricamente pura por resolución de la (R,S)-nicotina usando un agente de resolución adecuado.

Otro objetivo es desarrollar un procedimiento para recuperar el agente de resolución sin afectar a su pureza química y quiral.

Resumen de la invención:

La presente invención describe una resolución eficaz de la nicotina racémica para obtener las (S)- y (R)-nicotinas enantioméricamente puras usando ácido dibenzoil-*d*-tartárico como agente de resolución. El procedimiento de la invención se define en las reivindicaciones. También se ha conseguido una recuperación eficaz del agente de resolución.

Descripción detallada de la invención:

Se estudiaron varios agentes de resolución, solventes y sus combinaciones para resolver la nicotina racémica sintéticamente obtenida. Cuando se usó el ácido *d*-tartárico natural como agente de resolución, sólo se obtuvo la (R)-nicotina no natural con baja pureza quiral (62%). Cuando se usó ácido *l*-tartárico, se obtuvo (S)-nicotina. Aunque su pureza quiral era alta (98,3%), el rendimiento era muy bajo (29%). Cuando se usó ácido di-*p*-toluoil-*d*-tartárico, se obtuvo (S)-nicotina en un rendimiento del 60% con una pureza quiral del 88%. Cuando se usó ácido di-*p*-toluoil-*l*-tartárico, se obtuvo (R)-nicotina en un rendimiento del 15% con una pureza quiral del 94,7%. En todos los casos anteriores, o bien el rendimiento o bien la pureza quiral no eran satisfactorios. Los presentes inventores también estudiaron el ácido dibenzoil-*d*-tartárico como agente de resolución en diferentes solventes (Tabla 1).

Tabla 1

Resolución de (R,S)-nicotina usando ácido dibenzoil- <i>d</i> -tartárico:			
S. N°	Solvente	(S)-Nicotina*	
		% Rendimiento	% Pureza quiral
1	Metanol	Nulo	Nulo
2	Etanol	36,4	96,4
3	Isopropanol	**	55,7
4	n-Butanol	**	63,2
5	Acetonitrilo	**	63,7
6	Tetrahidrofurano	**	64,2
7	Acetona	37,2	93,9

*Se trató la (R,S)-nicotina con las moles equivalentes de ácido dibenzoil-*d*-tartárico en un solvente y se recogió la sal precipitada de dibenzoil-*d*-tartrato de (S)-nicotina, se recristalizó la sal usando el mismo solvente y se hidrolizó después, para obtener (S)-nicotina. El rendimiento dado es el rendimiento aislado final, y su pureza quiral fue medida por HPLC.

**En estos solventes, había poca selectividad y la mayoría de las sales tanto de la (S)- como de la (R)-nicotina

precipitaron.

En etanol, sólo precipitó la sal de (S)-nicotina (96,4%), pero los rendimientos eran bajos (36,4%). La acetona también dio resultados similares (94% de pureza quiral, 37,2% de rendimiento). El metanol no dio ningún material cristalino. Otros solventes, tales como el isopropanol, el n-butanol, el acetonitrilo y el tetrahidrofurano, cuando se usaron solos, no resultaron ser tan útiles como el etanol o la acetona usados solos.

Los presentes inventores estudiaron entonces una mezcla de solventes en diversas proporciones. Sorprendentemente, se vio que una mezcla de isopropanol y metanol es un excelente sistema solvente para la resolución de la (S)-nicotina. (Tabla 2).

Tabla 2

Solvente IPA + MeOH		(S)-Nicotina*	
		% Rendimiento	% Pureza quiral
1,0	1,0	42,9	98,6
1,0	0,75	60,0	98,7
1,0	0,50	57,6	99,5
1,0	0,40	60,6	99,7
1,0	0,30	65,5	99,9
1,0	0,15	97	75

*Se trató (R,S)-nicotina con los moles equivalentes de ácido dibenzoil-*d*-tartárico en solvente y se recogió la sal precipitada de dibenzoil-*d*-tartrato de (S)-nicotina, se hidrolizó la sal y se obtuvo (S)-nicotina, y se midió su pureza quiral por HPLC.

Aunque el isopropanol y el metanol usados solos no eran totalmente satisfactorios, su mezcla era un excelente sistema solvente para la resolución, dando (S)-nicotina de manera selectiva. Isopropanol-metanol en una proporción de 1,0:0,3 dio (S)-nicotina de una muy elevada pureza quiral (99,9%) en muy altos rendimientos (65,5%). Cuando se aumentó ligeramente la proporción de metanol a isopropanol, la pureza quiral no resultó significativamente afectada, pero los rendimientos fueron menores. Cuando se redujo la proporción de metanol a isopropanol, también disminuyó la pureza quiral.

Quando se usó ácido dibenzoil-*l*-tartárico en lugar de ácido dibenzoil-*d*-tartárico, en un sistema solvente consistente en isopropanol-metanol en una proporción de 1,0:0,3, se obtuvo (R)-nicotina con un rendimiento del 57,6% y ésta mostró una pureza quiral del 99,9%. También se estudiaron otras combinaciones de solventes de un modo exhaustivo. Pero ningún otro sistema solvente dio mejores resultados que la combinación isopropanol-metanol. Por lo tanto, no es sólo el agente de resolución, sino también la selección de un sistema solvente adecuado, lo que dio como resultado la resolución más eficaz posible de la (R,S)-nicotina.

Por lo tanto, en una realización de procedimiento ventajosa de la presente invención, la razón volumen:volumen de isopropanol:metanol es de entre 1,0:0,20 y 1,0:0,80, preferiblemente de entre 1,0:0,20 y 1,0:0,70, y más preferiblemente de entre 1,0:0,20 y 1,0:0,60. Esta composición solvente preferida puede ser apropiadamente usada tanto en la fase inicial de formación de sal entre el ácido dibenzoiltartárico enantioméricamente puro y la (R,S)-nicotina, y/o en la posterior recristalización.

En la presente invención, se prefiere conseguir una pureza quiral de la (S)-nicotina o la (R)-nicotina obtenida de al menos un 90%, preferiblemente de al menos un 95%, más preferiblemente de al menos un 98% e incluso más preferiblemente de al menos un 99%. Se prefiere un rendimiento en producto de (S)-nicotina o (R)-nicotina de al menos un 60%, más preferiblemente de al menos un 65%, aún más preferiblemente de al menos un 70% y aún más preferiblemente de al menos un 80% o de al menos un 90%.

El procedimiento de la presente invención es llevado a cabo en una serie de etapas consistentes en:

- (a) disolver (R,S)-nicotina en un solvente polar, que es etanol o acetona, o una mezcla de solventes polares en forma de una mezcla de isopropanol y metanol, y tratar con ácido dibenzoiltartárico enantioméricamente puro;
- (b) filtrar la sal precipitada de dibenzoiltartrato de nicotina;
- (c) hidrolizar la sal usando un ácido o una base, que se puede añadir típicamente como solución acuosa;
- (d) extraer la nicotina enantioméricamente pura de la mezcla de reacción hidrolizada con un solvente orgánico inmiscible en agua.

En una realización preferida, el procedimiento anterior puede incluir además la etapa de:

(e) extraer el ácido dibenzoiltartárico enantioméricamente puro de la mezcla de reacción hidrolizada con un solvente orgánico inmiscible en agua.

Un procedimiento para la obtención de (S)-nicotina consiste en tratar una solución de (R,S)-nicotina en isopropanol con ácido dibenzoil-*d*-tartárico. Es preferible agitar la suspensión resultante al menos durante una hora para la completa formación de sal. Cuando se redujo el tiempo de agitación, los rendimientos y la pureza quiral fueron inferiores. Después de agitar, se calentó la mezcla de reacción y, mientras se encontraba a reflujo, se añadió metanol para obtener una solución transparente. Se continuó típicamente con el reflujo durante aproximadamente 10 minutos y se enfrió. Al cabo de 1 hora, se recogió la sal precipitada de dibenzoil-*d*-tartrato de (S)-nicotina por filtración. Si la pureza quiral no es satisfactoria, se puede recristalizar la sal usando una mezcla de isopropanol-metanol (1:0,3, volumen:volumen). Se puede hidrolizar la sal con un ácido o una base. Los presentes inventores preferían un ácido, especialmente el ácido clorhídrico, ya que se puede recuperar el ácido dibenzoiltartárico fácilmente y con buenos rendimientos (>90%) extrayendo con acetato de etilo. La nicotina permanecerá en solución acuosa como sal clorhidrato. Usando un álcali, tal como hidróxido de sodio, se libera (S)-nicotina libre, pero permanece en la solución. Se estudiaron varios solventes para extraer la (S)-nicotina de su solución acuosa. Se obtuvieron los mejores resultados con diclorometano. Con otros solventes, tales como acetato de etilo, éter diisopropílico y dicloruro de etileno, los rendimientos eran más bajos incluso tras varias extracciones. La eliminación del solvente da (S)-nicotina pura. Mediante un procedimiento similar, se puede obtener (R)-nicotina usando ácido dibenzoil-*l*-tartárico.

También se puede usar una base, tal como hidróxido de sodio, para la hidrólisis de la sal de dibenzoil-*d*-tartrato de (S)-nicotina. Aunque se podía obtener fácilmente (S)-nicotina por extracción con diclorometano, la condición alcalina provocó hidrólisis del éster del ácido dibenzoil-*d*-tartárico en un grado significativo. Debido a esta hidrólisis, la recuperación de ácido dibenzoil-*d*-tartárico era baja.

Las realizaciones de la presente invención son ilustradas en los siguientes ejemplos, que no pretenden en modo alguno limitar el alcance de la invención.

Ejemplos:

A menos que se indique lo contrario, todas las razones de solvente son volumen:volumen.

Ejemplo 1:

Se agitó una mezcla de ácido dibenzoil-*d*-tartárico (58 g, 0,154 mol), 100 ml de isopropanol y (R,S)-nicotina (25 g, 0,154 mol) durante 1 h y se calentó a reflujo. Mientras se encontraba a reflujo, se añadieron 30 ml de metanol y se continuó con el reflujo durante 10 min., se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se filtró la sal de dibenzoil-*d*-tartrato de S-nicotina (31,3 g, 75,4%) así obtenida. Se recristalizó además la sal usando una mezcla de isopropanol-metanol (1:0,3) para obtener dibenzoil-*d*-tartrato de S-nicotina (28,6 g, 68,9% de rendimiento). Se trató la sal con 10 ml de agua y 10 ml de HCl, se agitó durante 10 min. y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), para recuperar el ácido dibenzoil-*d*-tartárico. Se alcalinizó la capa acuosa usando NaOH a 0°C y se extrajo con diclorometano (50 ml x 4). Se secaron los extractos de diclorometano reunidos sobre Na₂SO₄ y se evaporó el solvente por completo, para obtener un residuo oleoso (8,5 g, 68% de rendimiento). Éste fue purificado por destilación a elevado vacío, para obtener (S)-nicotina pura incolora (8,18 g, 65,5% de rendimiento, 99,85% GC), rotación óptica: -140° (de -130° a -143°, USP 31, 2008, p. 2801), 99,9% de pureza quiral por HPLC.

Ejemplo 2:

Se agitó una mezcla de ácido dibenzoil-*d*-tartárico (58 g, 0,154 mol), 100 ml de isopropanol y (R,S)-nicotina (25 g, 0,154 mol) durante 1 h y se calentó a reflujo. Mientras se encontraba a reflujo, se añadieron 50 ml de metanol, se continuó con el reflujo durante 10 min., se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se filtró la sal de dibenzoil-*d*-tartrato de S-nicotina (27,8 g, 66,9%). Se recristalizó además la sal usando una mezcla de isopropanol-metanol (1:0,3), para obtener dibenzoil-*d*-tartrato de S-nicotina (24,5 g, 59% de rendimiento). Se trató además la sal como en el ejemplo 1, para obtener (S)-nicotina (7,2 g, 57,6% de rendimiento) 99,85% GC, rotación óptica: -137°, 99,5% de pureza quiral por HPLC.

Ejemplo comparativo 1:

Se agitó una mezcla de ácido di-*p*-toluoil-*d*-tartárico (23,8 g, 0,0617 mol), 100 ml de etanol y (R,S)-nicotina (10 g,

0,0617 mol) durante 1 h, se sometió a reflujo durante 15 min., se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se filtró la sal y se recristalizó luego usando etanol, para obtener di-*p*-toluoil-*d*-tartrato de S-nicotina (10,5 g, 62,1% de rendimiento). Se trató además la sal como en el ejemplo 1, para obtener (S)-nicotina (3 g, 60% de rendimiento), 87,9% de pureza quiral por HPLC.

5

Ejemplo 3:

Se agitó una mezcla de ácido dibenzoil-*d*-tartárico (23,2 g, 0,0617 mol), 40 ml de etanol y (R,S)-nicotina (10 g, 0,0617 mol) durante 1 h, se sometió a reflujo durante 15 min., se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se filtró la sal, para obtener dibenzoil-*d*-tartrato de S-nicotina (7,2 g, 43,3% de rendimiento). Se trató además la sal como en el ejemplo 1, para obtener (S)-nicotina (1,82 g, 36,4% de rendimiento), 99,8% de pureza por GC, 96,4% de pureza quiral por HPLC.

10

Ejemplo 4:

Se añadió (R,S)-nicotina (10 g, 0,0617 mol) a una solución de ácido dibenzoil-*d*-tartárico (23,2 g, 0,0617 mol) en 50 ml de acetona, se sometió a reflujo durante 15 min., se enfrió hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 3 h y se filtró, para obtener la sal de dibenzoil-*d*-tartrato de S-nicotina (7,4 g 44,57% de rendimiento). Se hidrolizó la sal como en el ejemplo 1, para obtener (S)-nicotina (1,86 g, 37,2% de rendimiento), 99,85% de pureza por GC, rotación óptica: -121°, 93,9% de pureza quiral por HPLC.

15

20

Ejemplo 5 (R-nicotina):

Se agitó una mezcla de ácido dibenzoil-*l*-tartárico (58 g, 0,154 mol), 100 ml de isopropanol y (R,S)-nicotina (25 g, 0,154 mol) durante 1 h y se calentó a reflujo. Mientras se encontraba a reflujo, se añadieron 50 ml de metanol y se continuó como en el Ejemplo 1, para obtener (R)-nicotina (7,2 g, 57,6% de rendimiento), 99,85% GC, rotación óptica: +141°, 99,9% de pureza quiral por HPLC.

25

Ejemplo comparativo 2 (racemización de la R-nicotina):

Se lavó hidruro de sodio (14,8 g, 0,616 mol de una dispersión al 60% en aceite mineral) con tolueno para eliminar el aceite mineral y se añadió a 100 ml de *o*-xileno. Se añadió a esto (R)-nicotina (10 g, 0,0617 mol). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 15 h, se enfrió hasta 0°C, se descompuso el exceso de hidruro de sodio usando HCl diluido (15%, 100 ml), se separó la capa acuosa, se ajustó el pH de la capa acuosa a >13 a 0°C y se extrajo con diclorometano. Se eliminó entonces el solvente por completo y se purificó luego el producto bruto obtenido por destilación a vacío a 0,1 mm de Hg, para obtener (R,S)-nicotina (6,68 g, 66,8% Y, 98,5% de pureza por GC, rotación óptica: 0,8°).

30

35

40

Un procedimiento de racemización para la nicotina, tal como el procedimiento anterior, llevado a cabo en este caso por la acción del hidruro de sodio en un solvente hidrocarbonado, puede mejorar la viabilidad comercial de un procedimiento global que incluye la racemización (de un producto de nicotina obtenido, v.g., como una forma enantiomérica), seguida de resolución según la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de nicotina enantioméricamente pura mediante la resolución de (R,S)-nicotina por formación de sales diastereoméricas usando ácido dibenzoiltartárico enantioméricamente puro como agente de resolución, consistiendo dicho procedimiento en:
- 10 (a) disolver (R,S)-nicotina en un solvente polar o una mezcla de solventes polares y tratar con ácido dibenzoiltartárico enantioméricamente puro;
(b) filtrar la sal precipitada de dibenzoiltartrato de nicotina;
(c) hidrolizar la sal usando un ácido o una base;
(d) extraer la nicotina enantioméricamente pura de la mezcla de reacción hidrolizada con un solvente orgánico inmiscible en agua,
- 15 donde, en la etapa (a), el solvente polar es etanol o acetona, o se usa una mezcla de isopropanol y metanol, y la razón volumen:volumen de isopropanol:metanol es de entre 1,0:0,20 y 1,0:0,80.
2. El procedimiento como en la reivindicación 1, que incluye además la etapa de:
- 20 (e) extraer el ácido dibenzoiltartárico enantioméricamente puro de la mezcla de reacción hidrolizada con un solvente orgánico inmiscible en agua.
3. El procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde la nicotina enantioméricamente pura preparada es (S)-nicotina y el agente de resolución usado es ácido dibenzoil-*d*-tartárico.
- 25 4. El procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde la nicotina enantioméricamente pura preparada es (R)-nicotina y el agente de resolución usado es ácido dibenzoil-*l*-tartárico.
5. El procedimiento como en la reivindicación 1, donde la razón volumen:volumen de isopropanol:metanol es de entre 1,0:0,20 y 1,0:0,70.
- 30 6. El procedimiento como en la reivindicación 1, donde la razón volumen:volumen de isopropanol:metanol es de entre 1,0:0,20 y 1,0:0,60.
7. El procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde, en la etapa (d), el solvente orgánico inmiscible en agua es seleccionado entre el grupo consistente en: acetato de etilo, diclorometano, éter diisopropílico y dicloruro de etileno.
- 35 8. El procedimiento como en la reivindicación 7, donde el solvente seleccionado es diclorometano.
- 40 9. El procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, donde, en la etapa (e), el solvente orgánico inmiscible en agua es seleccionado entre el grupo consistente en: acetato de etilo, éter diisopropílico, diclorometano y dicloruro de etileno.
10. El procedimiento como en la reivindicación 9, donde el solvente seleccionado es acetato de etilo.