

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 236 922 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 C 121/453

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 282 076 7	(22)	15.03.85	(44)	25.06.86
(31)	1704/84	(32)	04.04.84	(33)	CH

(71) siehe (73)

(72) Tenud, Leander, Dr.-Ing.; Gosteli, Jaques, Dr., CH

(73) LONZA AG, Gampel (Wallis), Geschäftsleitung Basel, CH

(54) Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem Carnitinnitrilchlorid

(57) Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man optisch aktive Weinsäure mit Trimethylamin umsetzt, das Umsetzungsprodukt mit Epichlorhydrin in das optisch aktive Di-[3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-tartrat überführt, dieses in Weinsäure und optisch aktives 3-Chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium-chlorid spaltet, letzteres mit starken Basen in das optisch aktive Glycidyl-trimethylammonium-chlorid überführt und dieses mit Cyaniden in das optisch aktive Carnitinnitrilchlorid umsetzt.

ISSN 0433-6461

Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem Carnitinnitrilchlorid, gekennzeichnet dadurch, daß man optisch aktive Weinsäure mit Trimethylamin umsetzt, das Umsetzungsprodukt mit Epichlorhydrin in das optisch aktive Di-[3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-tartrat überführt, dieses in Weinsäure und optisch aktives 3-Chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium-chlorid spaltet, letzteres mit starken Basen in das optisch aktive Glycidyl-trimethylammonium-chlorid überführt und dieses mit Cyaniden in das optisch aktive Carnitinnitrilchlorid umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung von (-)-Carnitinnitrilchlorid, L-(+)-Weinsäure, gelöst in Wasser oder suspendiert in Alkoholen, mit Trimethylamin umsetzt und anschließend bei Temperaturen von 10 bis 35°C mit Epichlorhydrin in das Di[(-)-3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-L-(+)-tartrat überführt, dieses in Weinsäure und (-)-3-Chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium-chlorid spaltet, letzteres mit starken Basen in das (-)-Glycidyl-trimethylammonium-chlorid überführt und dieses mit Acetoncyanhydrin oder Blausäure in das (-)-Carnitinnitrilchlorid umsetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem Carnitinnitrilchlorid.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Da die Racematspaltung des freien Carnitins infolge der geringen Stabilität der freien Säuregruppe Schwierigkeiten bereitet, hat man zur Racematspaltung vornehmlich die Nitrile oder die Amide des Carnitins eingesetzt.

Zum Beispiel ist es aus der DD-Patentschrift 23217 bekannt, Carnitinnitrilchlorid, das durch Behandeln mit Silberoxid in das Hydroxid oder durch Behandeln mit Silbercarbonat in das Carbonat übergeführt wurde, mit einer optisch aktiven Säure in die Diastereomere überzuführen, von welchen das geeignete Diastereomer abgetrennt und daraus das gewünschte Carnitinderivat isoliert. Ein anderer Weg aus BE-PS 660039 geht von Carnitinamidhydrochlorid aus, welches mit Camphersäure in Gegenwart von AgNO_3 zum Diastereomergemisch umgesetzt wird. Das geeignete Diastereomer wird wiederum abgetrennt und zerlegt. Obige Verfahren weisen aber erhebliche Nachteile auf. Darunter fallen die in großen Mengen anfallenden, schwer abtrennbaren Salzverunreinigungen, die die Racematspaltung erschweren, sowie die zahlreichen Verfahrensschritte, die zur Erreichung des zur Racematspaltung zugänglichen Carnitinamids resp. Carnitinnitrils erforderlich sind und somit eine technische Anwendung zu kostenaufwendig machen. Diese Schwierigkeiten werden noch vergrößert, da durch die Anwendung von Silbersalzen unter Lichtausschuß gearbeitet werden muß, um Schwärzungen des Reaktionsgutes zu vermeiden.

Ziel der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, diese Nachteile zu beseitigen und ein Verfahren vorzuschlagen, das es erlaubt, auf einfache Weise optisch aktives Carnitinnitrilchlorid, insbesondere das (-)-Carnitinnitrilchlorid zu gewinnen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man optisch aktive Weinsäure mit Trimethylamin umsetzt, das Umsetzungsprodukt mit Epichlorhydrin in das optisch aktive Di-[3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-tartrat überführt, dieses in Weinsäure und optisch aktives 3-Chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium-chlorid spaltet, letzteres mit starken Basen in das optisch aktive Glycidyl-trimethylammonium-chlorid überführt und dieses mit Cyaniden in das optisch aktive Carnitinnitrilchlorid umsetzt.

Zweckmäßig wird so vorgegangen, daß zunächst L-(+)-Weinsäure, gelöst in Wasser oder suspendiert in Alkohol, zweckmäßig Methanol oder Ethanol, vorgelegt wird, anschließend mit Trimethylamin neutralisiert und das als Zwischenprodukt gebildete Di-[trimethylammonium]-tartrat mit Epichlorhydrin bei Temperaturen von 17 bis 30°C in das gewünschte COP-tartrat und dessen Diastereomere übergeführt wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform zur Herstellung des COP-tartrats gemäß der Erfindung wird im folgenden beschrieben: Ausgehend von 1 Mol L-(+)-Weinsäure, gelöst in 200 bis 250g Wasser oder suspendiert in niederen Alkoholen, werden bei Temperaturen von 0 bis 30°C 1,6 bis 2,5 mol Trimethylamin, vorzugsweise 1,8 bis 2,1 Mol Trimethylamin zugesetzt.

Der pH der Lösung liegt zweckmäßig bei 6,5 bis 7,5.

Anschließend werden zweckmäßig 1,6 bis 3 Mol Epichlorhydrin zugesetzt und die Temperatur auf 15 bis 30°C, vorzugsweise 20 bis 28°C, gehalten.

Wird mit Wasser gearbeitet, bildet sich eine flüssige Phase aus. Nach Abdampfen des Wassers, zweckmäßig im Vakuum, resultiert ein öliger Rückstand, aus dem durch Behandeln mit organischen Lösungsmitteln, zweckmäßig mit Methanol/Aceton, das gewünschte COP-tartrat auskristallisiert wird.

Wird mit Alkoholen, z. B. Methanol, Ethanol, gearbeitet, fällt das gewünschte COP-tartrat aus und kann abgetrennt werden.

Das Di[(-)-3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-L-(+)-tartrat der Erfindung hat nachstehende Eigenschaften:

Smp. 159°C (nach Umkristallisation aus Methanol/Aceton)

$[\alpha]_D^{24} = -10,8^\circ$ (c = 1,04 in Wasser)

pH der Lösung (1%) : 7

alyse:	Cber	42,39 %	gef	42,36 %
	Hber	7,56 %	gef	7,99 %
	Nber	6,18 %	gef	6,36 %

(KBr) Spektrum: 3.15, 6.30, 7.20, 9.15, 10.35 Mikron.

Herstellung von Di-[(+)-3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-D-(-)-tartrat wird die Racematspaltung mit Hilfe von (-)-Weinsäure durchgeführt.

np. 150°C (nach Umkristallisation aus Methanol/Aceton)

$\alpha_D^{24} = +10,8^\circ$ (c = 1,04 in Wasser).

urch die erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt die Racematspaltung sehr früh. Es ist somit möglich, für die weiteren Schritte zum Carnitinnitrilchlorid und Carnitin nur noch mit einem Antipoden zu arbeiten, wodurch eine Belastung der weiteren Reaktionen durch den anderen Antipoden entfällt. Es war nicht ohne weiteres vorauszusehen, daß bei der Nachfolgereaktion, die ztlich bis zum Carnitin führt, keine weitere Racemisierung auftritt.

erfindungsgemäße Di-[(-)-3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-L-(-)-tartrat (COP-tartrat) kann auf einfache Weise in (-)-Carnitinnitrilchlorid und (-)-Carnitin übergeführt werden.

bei wird das COP-tartrat zunächst mit CaCl_2 umgesetzt, das Ca-tartrat abgetrennt und das (-)-3-Chlor-2-oxy-

propyltrimethylammonium-chlorid isoliert.

as nach der Spaltung des COP-tartrats isolierte optisch aktive 3-Chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium-chlorid wird dann urch Behandeln mit starken Basen, wie Alkalihydroxid, Alkalialkoholat, Alkali- tert-butylat, in das (-)-lycidyltrimethylammoniumchlorid übergeführt und letzteres wird durch Behandeln mit Acetoncyanhydrin oder Blausäure in L-Carnitinnitrilchlorid übergeführt.

ese Methode wird bevorzugt in Alkoholen als Lösungsmittel, bei Temperaturen um Raumtemperatur, durchgeführt. Die Reinigung des Produktes kann wirksam durch einfache Kristallisation aus Lösungsmitteln, wie niederen Alkoholen, erreicht werden.

an erhält dadurch Produkte mit optischen Reinheiten von größer als 98%.

ach diesem Verfahren kann aber auch das Di-[(+)-3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-D-(-)-tartrat in das entsprechende -)-Carnitinnitrilchlorid hergestellt werden.

usführungsbeispiele

ispiel 1

erstellung von Di-[(-)-3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-L-(-)-tartrat

u 18,75g (125 mMol) L-(-)-Weinsäure, gelöst in 30ml Wasser, wurden unter Röhren 39ml (259 mMol) Trimethylamin innerhalb 0 Minuten zugetropft. Die Temperatur wurde auf 30°C gehalten. Der pH der Lösung war 7. Anschließend wurde auf 15°C gekühlt und unter Röhren 23,15g (250 mMol) Epichlorhydrin zugetropft. Die Reaktionstemperatur wurde auf 25°C gehalten und weitergerührt, bis das Gemisch nur noch aus einer flüssigen Phase bestand.

lach beendeter Reaktion wurde unter Vakuum (Rotavap) bei 40°C das Wasser abgedampft. Es resultierten 59,5g eines viskosen Ols.

ieser Rückstand wurde in 40ml heißem Methanol gelöst und allmählich 135ml Aceton bis zur Trübung zugesetzt. Nach stehenlassen während 72 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Mutterlauge abgegossen und die Kristalle mit Aceton/Methanol (4:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

ls resultieren 4,75g plattenförmige Kristalle (Ausbeute: 16,8 d.Th.)

Smp. 150 bis 152°C.

$\alpha_D^{24} = -8,1^\circ$ (c = 1 in Wasser)

ispiel 2

erstellung von Di-[(-)-3-chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium]-L-(-)-tartrat

50g (1 Mol L-(-)-Weinsäure wurden in 200g Methanol suspendiert und bei einer Temperatur von 20°C wurden innerhalb einer Stunde 106,2g (1,8 Mol) Trimethylamin und 250g Ethanol zugesetzt. Die Temperatur wurde auf 20°C gehalten. Die Weinsäure wurde unter Bildung von Di-trimethylammonium-L-(-)-tartrat gelöst. Anschließend wurden 166,5g (1,8 Mol) Epichlorhydrin zugesetzt und die Temperatur bei 20°C gehalten. Es wurde unter Einhaltung dieser Temperatur 2 Tage weitergerührt. Die ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert und mit Aceton/Methanol (4:1) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das in einer Ausbeute von 38,9% (77,8% d.Th.) erhaltene Produkt hatte einen Smp. von 15/ bis 158°C.

$\alpha_D^{24} = -9,1^\circ$ (c = 1 in Wasser)

Beispiel 3

Herstellung von (-)-3-Chlor-2-oxy-propyltrimethylammoniumchlorid

Zu 18,35g (40,5 mMol) Tartrat gemäß Beispiel 1 in 65ml Wasser wurden unter Umschwenken 4,50g (40,5 mMol) Calciumchlorid, gelöst in 15ml Wasser, zugetropft. Das Calciumtartrat fiel sofort kristallinisch aus. Nach 5 Minuten wurde die Suspension im Eisbad abgekühlt (Lösung hatte pH 7) und das Calciumtartrat abgenutscht. Mit Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet wog es 10,85g (Theorie für das Tetrahydrat: 10,54g, Ausbeute 95,6%).

Das Filtrat (und Wasch-Methanol) wurde im Rotationsverdampfer bei 50°C Badetemperatur eingedampft. Der feste Rückstand wog 17,0g (Theorie: 15,24g) und wurde mit 25ml absoluten Ethanol bei 70°C digeriert. Die Suspension wurde im Eisbad gekühlt und die Kristalle abgenutscht. Nach dem Waschen mit Ethanol/Aceton = 1:1 und Aceton wurde an der Luft getrocknet. Ausbeute: 10,24g farblose Kristalle = 67,2% der Theorie, Smp. 214°C.
 $[\alpha]_D^{24} = -28,76^\circ \square (c = 0,97 \text{ in Wasser})$.

Beispiel 4

Herstellung von (-)-Glycidyltrimethylammonium-chlorid

((-)-N,N,N-trimethyl-oxiranemethanamine)

Zu 9,5g (50mMol) (-)-3-Chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium-chlorid (99,1%), $[\alpha]_D^{24} = -29,5^\circ \text{C} (c = 1, \text{H}_2\text{O})$, Smp. 212–214°C, gelöst in 35ml Methanol, wurde bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 2,05g NaOH (98%, 50mMol) in 45ml Methanol zugetropft. Das Gemisch wurde während 3 Stunden gerührt, das ausgefallene NaCl (2,6g; 89%) filtriert und mit je 2 mal 5ml Ethanol gewaschen. Das Filtrat und das Wasch-Ethanol wurden eingedampft.

Das Rohprodukt (8,95g, 117%) wurde in 50ml Chloroform aufgenommen, wobei sich nach Schütteln das Produkt allmählich löste, bis auf etwa NaCl. Dieses unlösliche NaCl (0,60g, 20%) wurde filtriert.

Nach Eindampfen des CHCl_3 wurden 7,6g (99,3%) (-)-Glycidyltrimethylammonium-chlorid erhalten.

Das Produkt enthielt kein Ausgangsmaterial (DC).

Smp. 121 bis 123,5°C

$[\alpha]_D^{24} = 27,0^\circ \square (c = 1 \text{ in Wasser})$

IR (KBr): 3440s, 3030w, 2980w, 2940w, 1630m, 1485s, 1420w, 1270w, 1150w, 1100w, 980m, 935s, 900m, 870m, 805w, 770w

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 –DMSO):

2,69 (dd, 1H, $J = 5$ und 3 Hz, H-C(3));

2,93 (dd, 1H, $J = 5$ und 5 Hz, H-C(3));

3,22 (dd, 1H, $J = 13$ und 8 Hz, H-C(1));

3,23 (s, 9H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$);

3,57 (dd, 1H, $J = 8/5/3$ und 3Hz, H-C(2));

4,04 (dd, 1H, $J = 13$ und 3 Hz, H-C(1)).

Beispiel 5

Herstellung von (-)-Glycidyltrimethylammonium-chlorid

((-)-N,N,N-trimethyl-oxiranemethanamine)

Zu 9,5g (50mMol) (-)-3-Chlor-2-oxy-propyltrimethylammonium-chlorid (99,1%), $[\alpha]_D^{24} = -29,5^\circ \text{C} (c = 1, \text{H}_2\text{O})$, Smp. 212–214°C, gelöst in 35ml Methanol, wurde bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 5,8g KOtBu (97%, 50mMol) in 20ml Methanol zugetropft. Das Gemisch wurde während 3 Stunden gerührt, das ausgefallene KCl (3,95g, 105%) filtriert und mit je 2 mal 5ml Ethanol gewaschen. Das Filtrat und das Wasch-Ethanol wurden eingedampft.

Das Rohprodukt (9,15g, 119%) wurde in 50ml Chloroform aufgenommen, wobei sich nach Schütteln das Produkt allmählich löste, bis auf etwas KCl. Dieses unlösliche KCl (0,05g, Spuren) wurde filtriert.

Nach Eindampfen des CHCl_3 wurden 7,5g (98%) (-)-Glycidyltrimethylammonium-chlorid erhalten.

Das Produkt enthielt kein Ausgangsmaterial (DC).

Smp. 119 bis 121°C

$[\alpha]_D^{24} = -27,1^\circ \square (c = 1 \text{ in Wasser})$.

Beispiel 6

Herstellung von L-Carnitinnitrilchlorid

Zu 10ml MeOH wurden 4,35g Acetonyltrimethylammonium-chlorid zugegeben. Das Gemisch wurde bei 20 bis 25°C gerührt, bis alles gelöst wurde. Danach wurde die Lösung innerhalb einer halben Stunde auf 45°C erwärmt und 4 Stunden (Dünnschichtchromatogramme) bei dieser Temperatur weitergeführt (nach einer halben Stunde bei 50°C begann das Produkt auszufallen). Das Gemisch wurde auf 20°C abgekühlt, die weißen Kristalle abgenutscht, 3 mal mit je 6ml Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7,5g (81,6% d. Th.)

Smp. 246°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{24} = -25,6^\circ \square (c = 1 \text{ in Wasser})$

Das Produkt war 97,3%ig (HPLC) und enthielt noch 2,4% (-)-Glycidyltrimethylammonium-chlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol (95%) wurden lange Nadeln erhalten.

Smp. 256°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{24} = -25,8^\circ \square (c = 1 \text{ in Wasser})$