

ČESKOSLOVENSKÁ  
SOCIALISTICKÁ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU 266 568

## K PATENTU

(21) PV 2487-85  
(22) Přihlášeno 03 04 85  
(30) Právo přednosti od 04 04 84 CH (1704/84)

(40) Zveřejněno 11 04 89  
(45) Vydáno 15 10 90

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 C 121/453//  
A 61 K 31/275

(72) Autor vynálezu TENUD LEANDER dr., VISP, GOSTELI JACQUES dr., BASEL (CH)

(73) Majitel patentu LONZA AG, BASEL (CH)

(54) Způsob výroby opticky aktivního karnitinnitrilchloridu

(57) Způsob výroby opticky aktivního karnitinnitrilchloridu spočívá v tom, že se racemický 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid převede racemickým štěpením opticky aktivní kyselinou vinnou nebo její soli na požadovaný opticky aktivní di-(3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium)vínan, který se štěpí na kyselinu vinnou a opticky aktivní 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid, který se nechá reagovat s anorganickým kyanidem.

Vynález se týká způsobu výroby opticky aktivního karnitinnitrilchloridu.

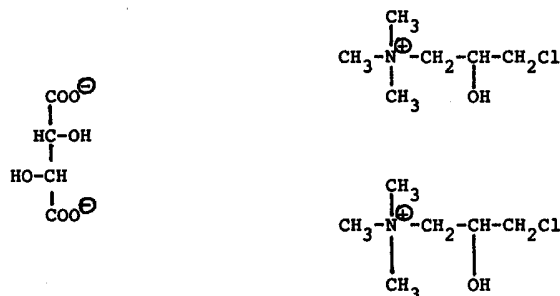
Protože racemické štěpení volného karnitinu v důsledku malé stability volných kyselých skupin působí obtíže, pro racemické štěpení se používají přednostně nitrily nebo amidy karnitinu.

Například je známo z DD patentového spisu č. 23 217, že se karnitinnitrilchlorid působením oxidu stříbrného v hydroxidu nebo působením uhličitanu stříbrného převede na uhličitán, opticky aktivní kyselinou na diastereomery, ze kterých se oddělí vhodný diastereomer a z něho se izoluje požadovaný derivát karnitinu. Jiný postup podle BE patentového spisu č. 660 039 vychází z karnitinamidhydrochloridu, který se nechá reagovat s kyselinou kafrovou v přítomnosti  $\text{AgNO}_3$  na směs diastereomerů. Vhodný diastereomer se opět oddělí a rozloží.

Výše uvedené způsoby vykazují však značné nedostatky. Mezi ně patří, že se ve velkém množství vylučují těžko oddělitelné solné nečistoty, které ztěžují racemické štěpení, jakož i početné stupně výroby, které jsou nutné k dosažení racemického štěpení používaného karnitinamidu, resp. karnitinnitrilu a které tak zvyšují náklady na technické provedení postupu. Obtíže se ještě zvyšují tím, že v důsledku použití stříbrných solí je nutno pracovat za podmínek, které zamezují přístupu světla, aby se zamezilo černání reakční hmoty.

Úlohou předloženého vynálezu je odstranit tyto nevýhody a navrhnout způsob, který by umožňoval získat jednoduchým způsobem opticky aktivní karnitinnitrilchlorid, zejména (-)-karnitinnitrilchlorid.

Toto se dosahuje použitím opticky aktivního di-(3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium)-vínanu. Pro výrobu (-)-karnitinnitrilchloridu se používá di-[(+)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-L-(+)-vínanu (COP-vínan). Uvedené sloučeniny jsou nové a mají vzorec:



COP-vínan může být vyroben různými postupy. Výhodně se COP-vínan vyrábí buď reakcí racemického 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchloridu s L-(+)-vinnou kyselinou, výhodně v přítomnosti trialkylaminů. Nejprve se vyrobí racemický 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid z epichlorhydrinu a trimethylaminu a tento se převede na COP-vínan působením L-(+)-vinné kyseliny v přítomnosti trialkylaminů.

Jako trialkylaminy přicházejí zejména v úvahu aminy se 2 až 12 atomy uhlíku. Takovými aminy jsou triethylamin, tributylamin, tripropylamin, tripentylamin a trioktylamin. Výhodně se používá tributylamin.

COP-vínan se může od svého diastereomeru oddělit krystalizací.

Dále je popsána výhodná forma provedení výroby COP-vínanu podle vynálezu:

Na 1 mol pravotočivé kyseliny vinné se pro výrobu směsi diastereomerů použije vhodně 1,6 až 3 mol, výhodně 1,8 až 2,5 mol tri-n-butylaminu a vhodně 1,6 až 3 mol, výhodně 1,8 až 2,2 mol, racemického 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchloridu. Výhodně se pracuje za

přítomnosti vody a/nebo rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako je methylenchlorid a chloroform, při teplotě 0 až 30 °C, výhodně 15 až 25 °C.

Po oddělení tri-n-alkylaminhydrochloridu extrakcí inertním rozpouštědlem, jako je methylenchlorid nebo chloroform, se izoluje požadovaný isomer frakční krystalizací, po odpaření vodné fáze za sníženého tlaku.

Výhodně se směs diasteromerů rozpustí v rozpouštědle jako je voda nebo nižší alkoholy, jako je methanol nebo ethanol, výhodně v methanolu.

Krystalizace požadovaného isomeru, COP-vínanu, se dosáhne tím, že se účelně přidává ředidlo, s výhodou aceton.

Další způsob výroby COP-vínanu spočívá v tom, že se nejprve vyrobí stříbrná sůl vinné kyseliny reakcí dusičnanu stříbrného a vínanu alkalického kovu a tento vínan stříbrný se suspenduje ve vodě a nechá se reagovat s racemickým 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchloridem.

Požadovaný COP-vínan je možno získat krystalizací, popřípadě oddělit z diastereomerních solí.

Di-[-(-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-L-(+)-vínan podle vynálezu má tyto vlastnosti: teplota tání 159 °C (po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu),

$[\alpha]_D^{24} = -10,8^\circ$  (c = 1,04 ve vodě), pH roztoku (1 %): 7,

Analýza: C vyp. 42,39 % nal. 42,36 %  
H vyp. 7,56 % nal. 7,99 %  
N vyp. 6,18 % nal. 6,36 %

IR (KBr) spektrum: 3,15, 6,30, 7,20, 9,15, 10,35  $\mu$ m.

Při výrobě di-[(+)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-D-(-)-vínanu se racemické štěpení provádí pomocí D-(-)vinné kyseliny.

Teplota tání 159 °C (po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu),  $[\alpha]_D^{24} = +10,8^\circ$  (c = 1,04 ve vodě).

Racemické štěpení způsobem podle vynálezu probíhá velmi rychle. Je proto možné pracovat v dalších stupních až k karnitinnitrilchloridu a karnitinu jen s antipódem, čímž odpadá zatížení dalších reakcí jinými antipódy. Nebylo možno předpokládat, že při následujících reakcích, z nichž poslední vede až ke karnitinu, nebude třeba další racemizace.

Di-[-(-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-L-(+)-vínan (COP-vínan) podle vynálezu může být jednoduchým způsobem převeden na (-)-karnitinnitrilchlorid a (-)-karnitin.

Přitom se nechá buď reagovat COP-vínan nejprve s  $\text{CaCl}_2$ , vínan vápenatý se oddělí a (-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid se izoluje. Tento může být převeden kyanidem alkalického kovu na (-)-karnitinnitrilchlorid. Jako kyanidy alkalických kovů přicházejí v úvahu kyanid lithný, draselný a sodný, výhodně kyanid sodný.

Je ale možno také provádět rozklad, tj. podvojnou reakci soli, COP-vínanu a kyanidu-substituční reakci, v jednom stupni. Pak se výhodně používá kyanid kovu alkalické zeminy, výhodně kyanid vápenatý. Přitom se vylučuje kyselina vinná ve formě vápenaté soli a (-)-karnitinnitrilchlorid může být izolován z reakčního roztoku.

Výhodně se uvolňování nebo reakce provádí ve vodě, jako v rozpouštědle.

Čištění produktů se účinně provádí jednoduchou krystalizací z rozpouštědel, jako nižších alkoholů.

Získávají se tak produkty s optickou čistotou vyšší než 98 %.

Tímto postupem je ale také možno di-[(+)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-D-(-)-vínan převést na odpovídající (+)-karnitinnitrilchlorid.

#### P ř í k l a d 1

##### Výroba di-[3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-vínanu

K 7,50 g (50 mmol) L-(+)-vinné kyseliny, rozpuštěné v 50 ml vody, se za míchání přikape 18,54 g (100 mmol) tri-n-butylaminu, přičemž se roztok ohřeje na 30 °C. K reakční směsi se přidá 18,81 g (100 mmol) 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchloridu rozpuštěného ve 100 ml vody. Čirý roztok se extrahuje 8 dávkami vždy 150 ml methylenchloridu a extrakty se odpaří ve vakuu. Získá se 21,65 g (97,6 % výtěžek) tributylamin-hydrochloridu. (Poslední dva extrakty obsahují dohromady pouze 0,14 g látky).

Vodná vrstva se odpaří na rotační odparce dosucha a získá se 23,22 g velmi viskózního oleje (102,5 %). Tento olej se rozpustí za horka ve 30 ml methanolu, pomalu se přidá 93 ml acetonu až do vzniku zákalu a ten se opět odstraní přidáním několika kapek methanolu. Po 72 hodinách se matečný louh slije, hmota tvořená krystaly se promyje směsí acetonu a methanolu v poměru 3:1 a vysuší se ve vakuu.

Výtěžek krystalů: 7,20 g krystalů (31,8 %, popřípadě 63,6 % teorie), teplota tání 147 až 170 °C.

Surový vínan se rozpustí v 10 g horkého methanolu a pozvolna se přidá 45 ml acetonu, přičemž ihned dojde ke krystalizaci. Přes noc se krystalizační nádoba uchová v lednici, matečný louh se slije a krystalický koláč se promyje acetonem a usuší.

Získá se 5,78 g krystalů, což odpovídá 51 % teorie. Teplota tání 150 až 152 °C.  
 $[\alpha]_D^{24} = -7,5^\circ$  ( $c = 1,04$  ve vodě).

Z methylenchloridového zbytku (surový tributylaminhydrochlorid) se rozpuštěním v methylenchloridu, třepáním s 1N hydroxidem sodným a odstraněním rozpouštědla za vakua získá zpět tributylamin ve výtěžku 96 %.

#### P ř í k l a d 2

##### Výroba di-[(+)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-D-(-)-vínanu

46,25 g (127 mmol) L-(+)-vínanu dvojitěfibrného se suspenduje ve 350 ml vody a přidá se roztok 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchloridu ve vodě. Suspenze se 4 hodiny míchá a vzniklý chlorid stříbrný se odsaje a promyje methanolem a etherem (za účelem rychlého vysušení) a poté vysuší. Získá se 36,21 g chloridu stříbrného (99,5 % teorie).

Filtrát se úplně odpaří v rotační odparce. Zbytek po sušení ve vakuu olejové pumpy činil 61,43 g (57,58 g teorie), po 5 hodinách sušení při teplotě místnosti.

Krystalický koláč se rozpustí v 80 ml horkého methanolu a k horkému roztoku se pomalu přidá 260 ml acetonu. Vzniklý zákal se odstraní přidávkem 2 ml methanolu. Reakční nádoba se uzavře a nechá vychladnout. Po několika minutách započne na stěnách nádoby krystalizace. Po 48 hodinách se umístí ještě na 3 hodiny do chladničky (+4 °C) a matečný louh se odsaje od krystalů. Krystaly se promyjí asi 20 ml směsí acetonu a methanolu v poměru 1:5, s malým množstvím acetonu a vysuší ve vakuu.

Získá se 19,33 g krystalů. Teplota tání 159 °C (po krystalizaci ze směsi acetonu a methanolu),  $[\alpha]_D^{24} = +10,8^\circ$  ( $c = 1,04$  ve vodě).

#### P ř í k l a d 3

##### Výroba (-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchloridu

K 18,35 g (40,5 mmol) vřanau podle příkladu 1 v 65 ml vody se za třepání přidá 4,50 g (40,5, mmol) chloridu vápenatého rozpuštěného v 15 ml vody. Vřan vápenatý se ihned začne vylučovat krystalizací. Po 5 minutách se suspenze ochladí v ledové lázni (pH roztoku 7) a vřan vápenatý se odsaje. Promyje se methanolem a po vysušení na vzduchu poskytne 10,08 g (10,54 g činí teoretický výtěžek tetrahydrátu, výtěžek 95,6 %).

Filtrát (a promývací methanol) se odpaří při 50 °C na rotační odparce. Získá se 17,0 g pevného zbytku (teorie 15,24 g), který se digeruje 25 ml absolutního ethanolu při teplotě 70 °C. Suspenze se ochladí na ledové lázni a krystaly se odsají. Po promytí směsí ethanolu a acetonu v poměru 1:1 a usušení na vzduchu se získá 10,24 g bezbarvých krystalů (67,2 % teorie). Teplota tání 214 °C,  $[\alpha]_D^{24} = -28,76^\circ$  ( $c = 0,97$  ve vodě).

#### P ř í k l a d 4

##### Výroba (-)-karnitinnitrilchloridu

8,61 g (45,78 mmol) produktu z příkladu 3 v 9 ml methanolu a 1 ml vody se v lázni teplé 50 až 55 °C po kapkách během 3 minut smísí s 3,43 g (47,0 mmol) kyanidu sodného v 8 ml vody. Reakční roztok, který se ihned zakalil, se ponechá 20 minut na lázni (pH 8 až 9) a pak se hodnota pH upraví 5,5 N kyselinou chlorovodíkovou na 5 (byly potřebné 3,0 ml kyseliny). Po ochlazení reakční směsi v lázni o teplotě -10 °C během několika minut, se vyloučená sůl odfiltruje a promyje se ledovým methanolem a vysuší. Získá se 1,89 g soli.

Filtrát se odpaří na lázni o teplotě 40 °C ve vakuu. Zbytek, který tvoří žlutavá pevná hmota (10,6 g), se vyjme do 23 g horkého methanolu a 40 °C teplý roztok se zfiltruje (oddělí se 0,60 g nerozpustného materiálu). Filtrát se znovu filtruje (oddělí se asi 0,1 g soli), zahřeje se do vyčerení (hmotnost roztoku 24 g) a ochladí se na 0 °C. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí se malým množstvím methanolu (teplota -10 °C) a etherem a vysuší.

Výtěžek: 4,62 g téměř bezbarvých krystalů (56,5 % teorie), teplota tání 244 °C,  $[\alpha]_D^{24} = -28,30^\circ$  ( $c = 1,06$  ve vodě).

Produkt obsahuje výchozí materiál (stanoveno na tenké vrstvě).

Po dvojnásobné rekrystalizaci z ethanolu (95 %) se získají dlouhé jehlice, teplota tání 256 °C, za rozkladu,  $[\alpha]_D^{24} = -25,9^\circ$  ( $c = 1,05$  ve vodě).

#### P ř í k l a d 5

##### Výroba (-)-karnitinnitrilchloridu

8,61 g (45,78 mmol) produktu vyrobeného v příkladu 3, v 9 ml methanolu a 1 ml vody se při 20 °C po kapkách během 3 minut smísí s 3,43 g (47,0 mmol) kyanidu sodného v 8 ml vody. Reakční roztok, který se ihned zakalil, se nechá dále míchat 30 minut při pH 8 až 9 a potom se hodnota pH upraví 5,5 N kyselinou chlorovodíkovou na 5 (byly potřebné 3,0 ml kyseliny). Po ochlazení reakční směsi v lázni o teplotě -10 °C během několika minut, se vyloučená sůl odfiltruje a promyje se ledovým methanolem a vysuší. Získá se 1,87 g soli.

Filtrát se odpaří na lázni o teplotě 40 °C ve vakuu. Zbytek, který tvoří žlutavá pevná hmota (10,7 g), se vyjme do 25 g horkého methanolu a 40 °C teplý roztok se zfiltruje (oddělí se 0,70 g nerozpustného materiálu). Filtrát se znovu filtruje (oddělí se asi 0,1 g soli), zahřeje se do vyčerení (hmotnost roztoku 25 g) a ochladí na 0 °C. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí malým množstvím methanolu (teplota -10 °C) a etherem a vysuší.

Výtěžek: 4,60 g téměř bezbarvých krystalů (56,2 % teorie), teplota tání 243 až 244 °C,  $[\alpha]_D^{24} = -28,20^\circ$  (c = 1,67 ve vodě).

Produkt obsahuje výchozí materiál (stanoveno na tenké vrstvě). Po dvojnásobné rekrystalizaci z ethanolu (95 %) se získají dlouhé jehlice o teplotě tání 256 °C, za rozkladu,  $[\alpha]_D^{25} = -25,7^\circ$  (c = 1,04 ve vodě).

#### P ř í k l a d 6

##### Výroba (-)-karnitinnitrilchloridu

8,61 g (45,78 mmol) produktu vyrobeného z příkladu 3, v 9 ml methanolu a 1 ml vody se na lázni o teplotě 60 °C po kapkách během 3 minut smísí s 3,43 g (47,0 mmol) kyanidu sodného v 8 ml vody. Reakční roztok, který se ihned zakalil, se nechá dále v lázni o hodnotě pH 8 až 9 15 minut a potom se hodnota pH upraví 5,5 N kyselinou chlorovodíkovou na 5 (byly potřebné 3,0 ml kyseliny). Po ochlazení reakční směsi v lázni o teplotě -10 °C během několika minut, se vyloučená sůl odfiltruje a promyje se ledovým methanolem a vysuší. Získá se 1,90 g soli.

Filtrát se odpaří na lázni o teplotě 40 °C ve vakuu. Zbytek, který tvoří žlutavá pevná hmota (10,8), se vyjme do 22 g horkého methanolu a 40 °C teplý roztok se zfiltruje (oddělí se 0,75 g nerozpustného materiálu). Filtrát se znovu filtruje (oddělí se asi 0,1 g soli), zahřeje se do vyčerení (hmotnost roztoku 26 g) a ochladí na 0 °C. Vyloučené krystaly se odsají, promyjí malým množstvím methanolu (teplota -10 °C) a etherem a vysuší.

Výtěžek: 4,63 g téměř bezbarvých krystalů (56,6 % teorie), teplota tání 244 °C,  $[\alpha]_D^{24} = -28,40^\circ$  (c = 1,08 ve vodě).

Produkt obsahuje výchozí materiál (stanoveno na tenké vrstvě). Po dvojnásobné rekrystalizaci z ethanolu (95%) se získají dlouhé jehlice, teplota tání 256 °C, za rozkladu,  $[\alpha]_D^{25} = -25,8^\circ$  (c = 1,06 ve vodě).

#### P ř í k l a d 7

##### Výroba (-)-karnitinnitrilu

15,2 g (0,1 mmol) (-)-glycidyltrimethylamoniumchloridu (99,4 %,  $[\alpha]_D^{24} = -27,0^\circ$  (c = 1, voda), teplota tání 121 až 123 °C) se rozpustí v 16 ml vody a ochladí na 10 °C. Poté se během 30 minut přidá 50% vodný roztok kyseliny kyanovodíkové HCN (0,1 mol) a míchá 3 hodiny při teplotě 20 až 25 °C. Reakční směs se odpaří na rotační odparce a rekrystaluje z methanolu.

Získá se 15,5 g L-karnitinnitrilu (86,8 %) ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání 253 °C, za rozkladu,  $[\alpha]_D^{24} = -25,9^\circ$  (c = 1, voda).

#### P ř í k l a d 8

##### Výroba L-karnitinnitrilchloridu

K 10 ml methanolu se přidá 4,35 g (50 mmol) 98% acetonkyanhydrinu a 7,9 g (50 mmol) (-)-glycidyltrimethylamoniumchloridu. Směs se míchá při 20 až 25 °C až dojde k úplnému

rozpuštění. Potom se roztok nechá dále míchat 8 hodin za této teploty, až produkt začne vypadávat. Bílé krystaly se odsají, třikrát promyjí vždy 6 ml acetonu a suší.

Výtěžek je 7,4 g (80,5 % teorie), teplota tání  $246^{\circ}\text{C}$ , za rozkladu,  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -25,6^{\circ}$  ( $c = 1$ , voda).

Po rekrystalizaci podle svrchu popsaného způsobu se může získat produkt o teplotě tání  $256^{\circ}\text{C}$ .

#### P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby opticky aktivního karnitinnitrilchloridu, vyznačující se tím, že se racemický 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid převede racemickým štěpením opticky aktivní kyselinou vinnou nebo její solí na opticky aktivní di-(3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium)vínan, který se štěpí na kyselinu vinnou a opticky aktivní 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid, který se nechá reagovat s anorganickým kyanidem.

2. Způsob výroby (-)-karnitinnitrilchloridu podle bodu 1, vyznačující se tím, že se racemický 3-chlor-2-oxypropylmethylamoniumchlorid převede racemickým štěpením L-(+)-kyselinou vinnou nebo její solí na di-(-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-L-(+)-vínan, který se štěpí na vinnou kyselinu a (-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid, který se nechá reagovat s anorganickým kyanidem.

3. Způsob podle bodů 1 až 2, vyznačující se tím, že se racemické štěpení L-(+)-kyselinou vinnou nebo její solí provádí za přítomnosti trialkylaminu se 2 až 12 uhlíkovými atomy, s výhodou se 2 až 4 uhlíkovými atomy.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se racemické štěpení provádí stříbrnou solí L-(+)-vinné kyseliny.