



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 709 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 229/12
C 07 B 57/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 341 161 3	(22)	31.05.90	(44)	10.10.91
(71)	VEB Isis-Chemie Zwickau, Breithauptstraße 3–5, O - 9541 Zwickau (Sachsen), DE				
(72)	Döbler, Christian, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; König, Gerd, Dipl.-Chem.; Krause, Hanswalter, Prof. Dr. rer. nat. habil. Dipl.-Chem.; Flöther, Frank-Ulrich, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem., DE				
(73)	VEB Isis-Chemie Zwickau, O - 9541 Zwickau; Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Organische Chemie, O - 2500 Rostock, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von (R)-Carnitin				
(55)	(R)-Carnitin; Racematspaltung; Binaphthylphosphorsäure				
(57)	Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (R)-Carnitin aus Carnitinracematen unter Verwendung von Binaphthylphosphorsäure.				

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von (R)-Carnitin, dadurch gekennzeichnet, daß man racemisches Carnitin mit einer optisch aktiven Form der Binaphthylphosphorsäure (BPA) in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels in die diastereomeren Salze überführt, diese durch Kristallisation trennt und aus dem entsprechenden Diastereomer (R)-Carnitin über dessen Säureadditionssalz gewinnt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß (S)-BPA als optisch aktive Form der BPA verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß (R)-Carnitin über sein Hydrochlorid gewonnen wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

(R)-Carnitin, auch Vitamin B₇ genannt, ist eine physiologische Substanz, welche im Fettstoffwechsel als Acylgruppenüberträger eine wichtige Rolle spielt.

(R)-Carnitin und einige seiner Verbindungen besitzen prophylaktische und therapeutische Wirkungen unterschiedlicher Indikation und werden als Pharmaka verwendet.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die Racematspaltung von Carnitin mit Hilfe optisch aktiver Säuren, wie Dibenzoylweinsäure oder Camphersulfonsäure, ist bekannt und mehrfach beschrieben (DD-PS 23217, DD-PS 93347, DE-OS 3576098, EP-OS 0141408, IT-PS 2356383).

Diese Arbeiten kennzeichnen die offensichtlichen Schwierigkeiten der Racematspaltung von Carnitin, die nur in aufwendigen, mehrstufigen Verfahren und mit ungünstigen chemischen und optischen Ausbeuten durchführbar ist.

Binaphthylphosphorsäure (2,2'-/1,1'-Binaphthyl/-phosphorsäure, BPA) ist in Form ihrer optisch aktiven (R)- und (S)-Isomeren beschrieben (Tetrahedron Letters 1971, 4617, Org. Synth. 67, 1-12 [1989]).

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, unter Vermeidung von Mängeln bekannter Verfahren ein technisch vorteilhaftes Herstellungsverfahren von (R)-Carnitin aus Carnitinracematen zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, (R)-Carnitin aus Carnitinracematen unter Verwendung wohlfeiler chiraler Auxiliaren in hohen chemischen und optischen Ausbeuten zu gewinnen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von (R)-Carnitin, indem man erfindungsgemäß racemisches Carnitin mit einer optisch aktiven Form der Binaphthylphosphorsäure (BPA) in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels in die diastereomeren Salze überführt, diese durch Kristallisation trennt und aus dem entsprechenden Diastereomer (R)-Carnitin über dessen Säureadditionssalz gewinnt. Hierbei wird bevorzugt (S)-BPA als optisch aktive Form der BPA verwendet.

Die Salzbildung erfolgt in organischen Lösungsmitteln, wie Ethanol, Methanol, Isopropanol, Aceton, Essigsäureethylester, Diethylether, Dichlormethan (gegebenenfalls in Mischung mit Wasser), aus denen im allgemeinen gut kristallisierende Salze erhalten werden.

Überraschenderweise kristallisiert bei Verwendung von (S)-BPA bevorzugt das Diastereomere mit (R)-Carnitin als Basenkomponente aus, während unter Verwendung von (R)-BPA bevorzugt (S)-Carnitin-Binaphthylphosphat kristallisiert. Im ersten Fall kann das gewünschte (R)-Carnitin-Binaphthylphosphat direkt abfiltriert und entsprechend weiterverarbeitet werden. Aus der Mutterlauge der Umsetzung von Carnitin mit (S)-BPA kann nach Einengen, Zerlegen mittels Säure, Freisetzen des Carnitins und erneuter Umsetzung mit (S)-BPA weiteres (R)-Carnitin-Binaphthylphosphat gewonnen werden. Bei Verwendung von (R)-BPA macht sich eine Zerlegung des aus der Mutterlauge, nach Abtrennung von (S)-Carnitin-Binaphthylphosphat erhaltenen (R)-Carnitin-Binaphthylphosphates mit anschließender Freisetzung des angereicherten (R)-Carnitins erforderlich. Dieses Produkt wird einer nochmaligen Umsetzung mit BPA unterworfen.

Die das (R)-Isomere des Carnitins enthaltenden Diastereomere werden bis zum konstanten Drehwert umkristallisiert und anschließend mit Säure, bevorzugt Salzsäure, zerlegt. Dabei ausfallende BPA kann nahezu quantitativ zurückgewonnen werden. Aus der wässrigen Lösung ist nach Einengen das entsprechende Säureadditionssalz des (R)-Carnitins isolierbar, welches durch anschließendes Behandeln mit einem basischen Ionenaustauscher in an sich bekannter Weise in das Betain überführt wird. Nach der erfindungsgemäßen Behandlung wird (R)-Carnitin in hoher chemischer und optischer Ausbeute erhalten. Das angewandte Verfahren ist sehr effektiv.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2 g (0,012 mol) Carnitin und 4,3 g (0,012 mol) (S)-BPA werden unter Rühren und Erwärmen in 25 ml Ethanol in Lösung gebracht. Nach 24 Stunden werden die erhaltenen Kristalle abgesaugt, mit eiskaltem Ethanol gewaschen und zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,1 g (R)-Carnitin-Binaphthylphosphat. Dieses wird mit 15 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt und 6 Stunden bei 25–30°C intensiv gerührt. Man filtriert, engt das Filtrat im Vakuum ein und versetzt den Rückstand mit Aceton. Nach Absaugen und Trocknen im Vakuum erhält man 0,42 g (34% d. Th.) (R)-Carnitin · HCl, $[\alpha]_D^{25} = -20,7^\circ$ (c = 2, H₂O), entsprechend 89% ee.

Nach Behandlung mit einem basischen Ionenaustauscher (SPW 200) erhält man 0,33 g (R)-Carnitin, $[\alpha]_D^{25} = -26,8^\circ$ (c = 5, H₂O).

Beispiel 2

2 g Carnitin und 4,3 g (S)-BPA werden unter Rühren und Erwärmen in 40 ml n-Propanol in Lösung gebracht. Nach 24 Stunden werden die erhaltenen Kristalle abgesaugt und einmal aus Propanol umkristallisiert.

Man erhält 1,7 g Salz, welches nach Zerlegen mit HCl 0,63 g (51% d. Th.) (R)-Carnitin · HCl, $[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ$ (c = 2, H₂O), ergibt. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Isopropanol erhält man aus der eingengten Mutterlauge 0,38 g (31% d. Th.)

(R)-Carnitin · HCl, $[\alpha]_D^{25} = -22,2^\circ$ (96% ee).

Daraus werden 0,3 g (R)-Carnitin, $[\alpha]_D^{25} = -28,9^\circ$ freigesetzt.

Beispiel 3

2 g Carnitin und 4,3 g (S)-BPA werden unter Rühren und Erwärmen in 25 ml Ethanol in Lösung gebracht. Nach Hinzufügen von 50 ml Aceton läßt man 24 Stunden stehen. Man saugt die Kristalle ab, wäscht mit Aceton und erhält nach Trocknen 2,7 g Salz. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Ethanol, Zerlegen des Salzes und Freisetzen des Carnitins aus dem Hydrochlorid erhält man 0,585 g (R)-Carnitin mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ$ (c = 5, H₂O), entsprechend 52% ee.

Aus diesem Produkt können nach erneuter Spaltung mit (S)-BPA in Ethanol 0,45 g (37% d. Th.) (R)-Carnitin · HCl, $[\alpha]_D^{25} = -21,0^\circ$ (c = 5, H₂O), 90% ee, erhalten werden. Daraus lassen sich 0,36 g (R)-Carnitin, $[\alpha]_D^{25} = -27,1^\circ$ (c = 5, H₂O), darstellen.

Beispiel 4

2 g Carnitin und 4,3 g (R)-BPA werden unter Rühren und Erwärmen in Lösung gebracht. Nach 24 Stunden saugt man das ausgefallene (S)-Carnitin-Binaphthylphosphat ab, engt die Mutterlauge ein und zerlegt den Rückstand mit halbkonzentrierter Salzsäure. Man erhält 1,45 g (R)-Carnitin · HCl, $[\alpha]_D^{25} = 7,7^\circ$ (33% ee). Nach Freisetzen des Carnitins und Spalten mit (S)-BPA in Ethanol erhält man 1,1 g (R)-Carnitin · HCl, $[\alpha]_D^{25} = -15,0^\circ$ (65% ee).

Man kristallisiert aus Methanol/Isopropanol um und erhält aus der Mutterlauge 0,6 g (R)-Carnitin · HCl, $[\alpha]_D^{25} = -22,0^\circ$ (95% ee), was einer Endausbeute von 49% d. Th. entspricht. Nach Behandeln mit basischem Ionenaustauscher werden 0,43 g (R)-Carnitin, $[\alpha]_D^{25} = -28,6^\circ$, erhalten.