



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 648 287 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 101/30

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	363/81	㉚ Inhaber:	Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung, Basel
㉑ Anmeldungsdatum:	21.01.1981		
㉓ Patent erteilt:	15.03.1985		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	15.03.1985	㉗ Erfinder:	Tenud, Leander, Dr., Visp Blum, René, Dr., Binningen

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Carnitinamid.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Carnitinamid in Form des Chlorids durch Umsetzung von 4-Chloracetessigsäureethylester mit Trimethylamin und anschliessender Hydrierung zum Carnitinester, der ohne Isolierung mittels Ammoniak schlussendlich zum Endprodukt umgesetzt wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Carnitinamid in Form des Chlorids, dadurch gekennzeichnet, dass man den Carnitinester, welcher durch Umsetzung von 4-Chloracetessigsäureethylester mit Trimethylamin und anschliessender, mit Hilfe eines Pt/C-Katalysators durchgeführten Hydrierung, erhalten wird, ohne ihn zu isolieren in einem Autoklaven bei -30 bis $+10^{\circ}\text{C}$ mit Ammoniak versetzt, alles auf 40 bis 80°C erwärmt, das Gemisch bei der genannten Temperatur bei einem Ammoniak-Druck von $7,8 \times 10^5$ bis $23,5 \times 10^5$ Pa rührt und das so erhaltene Produkt nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur und Aufheben des Überdruckes filtriert, mit Ethylalkohol wäscht und anschliessend bei 30 bis 50°C und bei Druckverhältnissen von 2×10^3 bis $3,3 \times 10^3$ Pa trocknet.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ammonolyse bei einer Temperatur von 50 bis 70°C durchführt.

3. Verfahren nach den Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Rührzeit im Autoklaven 4 bis 6 Stunden umfasst.

4. Verfahren nach den Patentansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Ammoniak-Überdruck im Autoklaven $8,8 \times 10^5$ bis $14,7 \times 10^5$ Pa ausmacht.

5. Verfahren nach den Patentansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der abschliessende Trocknungsprozess bei 35 bis 45°C und in einem Vakuum von 2×10^3 bis $2,7 \times 10^3$ Pa durchgeführt wird.

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Carnitinamid in Form des Chlorids.

Es ist bekannt, Carnitinamidchlorid aus Carnitinnitril herzustellen.

Bei einer Methode wird laut der belgischen Patentschrift 659 194 das aus Epichlorhydrin hergestellte Carnitinnitril mittel Hydrolyse mit konz. Salzsäure bei 15 bis 55°C während 46 bis 48 Stunden umgesetzt. Dabei entstehen als Nebenprodukte Carnitinhydrochlorid und Ammonchlorid, die die Qualität des gewünschten Produktes negativ beeinflussen.

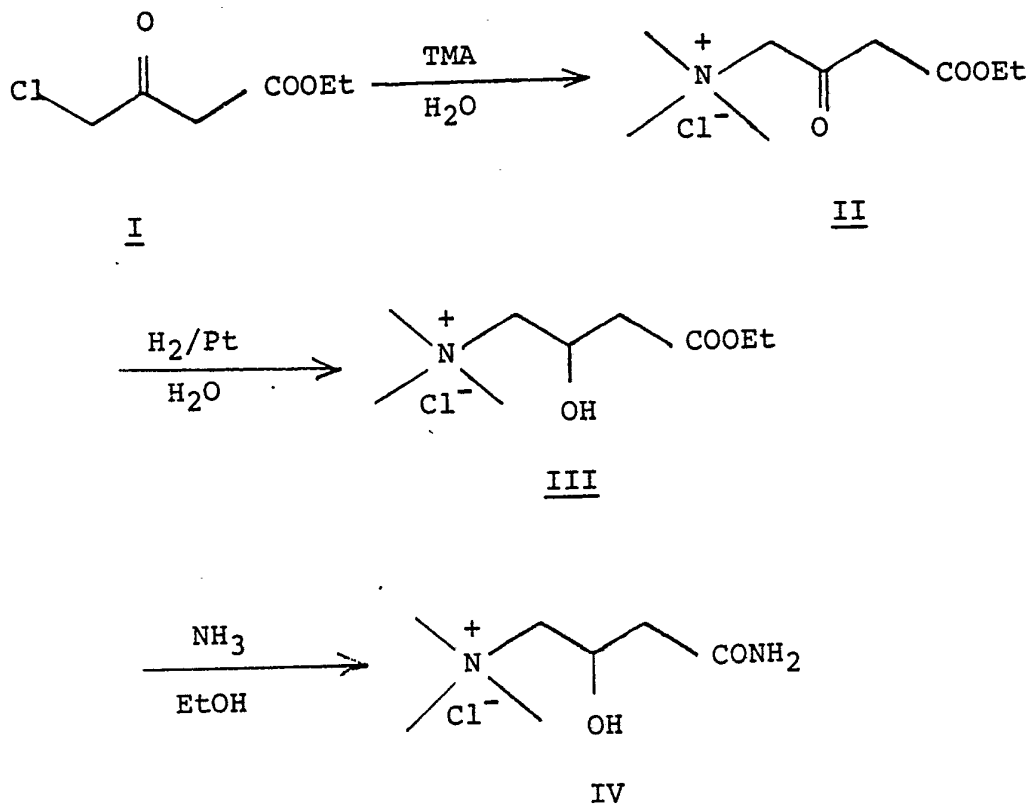
Ein anderes Procedere, welches in der japanischen Patentpublikation Nr. 23 (1963) beschrieben wird, besteht aus der Behandlung von Carnitinnitrilchlorid mit einem Überschuss an Wasserstoffsuperoxid in basischem Milieu. Diesem Prozess haftet, trotz guter Ausbeute, der grosse Nachteil der Unwirtschaftlichkeit an. Wasserstoffsuperoxid ist relativ

teuer und es muss mit einem grossen Überschuss gearbeitet werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diese Nachteile zu eliminieren und es wurde gefunden, dass man Carnitinamidchlorid aus 4-Chloracetessigsäureethylester über den nur bei diesem Verfahren anfallenden Carnitinester, ohne diesen zu isolieren, praktisch in einem Arbeitsgang mit guten Ausbeuten herstellen kann. Die Vorteile, die diese Erfindung gegenüber dem Stand der Technik bringt, sind die folgenden:

- Direktes Verfahren ohne Isolation von Zwischenprodukten.
- Der Verfahrensablauf erlaubt eine Entfernung des anfallenden, im Endprodukt störenden Ammonchlorids.
- Das Endprodukt ist frei von Carnitinhydrochlorid.
- Die Raum/Zeit-Ausbeute ist gross.

Erfindungsgemäss wird das gesteckte Ziel erreicht, indem man nach folgendem Schema vorgeht



- I = 4-Chloracetessigsäureethylester
 II = Dehydrocarnitinester
 III = Carnitinester
 IV = Carnitinamidchlorid
 TMA = Trimethylamin

und welches ein Verfahren darstellt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass der als Zwischenprodukt anfallende Carnitinester nicht isoliert werden muss.

Zweckmässig wird dieses geradlinige und direkte Verfahren wie folgt durchgeführt:

Die vorgesehene Menge Trimethylamin (TMA) wird vorgelegt und bei ca. 10°C der 4-Chloracetessigsäureethylester langsam zudosiert. Aus dem gelblichen Reaktionsgemisch, welches mittels Einengung auf einen pH von 7 bis 8 gebracht worden ist, wird das überschüssige TMA auskondensiert und zurückgewonnen. Mit konz. Salzsäure wird das Ganze leicht angesäuert, filtriert und in einem Autoklaven unter Druck katalytisch hydriert. Als Katalysator wird Platin auf Aktivkohle bevorzugt. Der vom Katalysator befreite, eingengte und bei 30–40°C/13,3–26,6 Pa getrocknete Rückstand wird in Ethylalkohol gelöst, während ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur mit gasförmigem Ammoniak gesättigt und das anfallende Ammoniumchlorid herausfiltriert. Dem Filtrat wird anschliessend in einem Autoklaven bei –30°C Ammoniak zugegeben und das Ganze bei 40 bis 80°C, vorzugsweise bei 50 bis 70°C, bei einem Druck von $7,8 \times 10^5$ bis $23,5 \times 10^5$ Pa, vorzugsweise bei $8,8 \times 10^5$ bis $14,7 \times 10^5$ Pa, 3 bis 20 Stunden, vorzugsweise 4 bis 6 Stunden, gerührt. Nach Ende der Reaktion wird nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur das ausgefallene Carnitinamidchlorid herausfiltriert, mit Ethylalkohol gewaschen und im Trockenschrank bei 30 bis 50°C, zweckmässig bei 35 bis 45°C, und 2×10^3 bis $3,3 \times 10^3$ Pa, vorzugsweise bei 2×10^3 bis $2,7 \times 10^3$ Pa, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Ausbeuten, die so erzielt werden, belaufen sich auf ca. 80% 100%iges Carnitinamid, berechnet auf den eingesetzten 100%igen 4-Chloracetessigsäureethylester.

Beispiel 1

In einem 2,5-Liter-Doppelmantelgefäss, ausgerüstet mit Ablasshahn, mechanischem Rührer und Thermometer, wurden 1062,7 g Trimethylamin (44,5%ig in Wasser = 472,9 g 100%ig = 8 Mol) vorgelegt und auf 10°C gekühlt. Mittels einer Dosierpumpe und in die TMA-Lösung eintauchendem Schlauch wurden dann 272,8 g 4-Chloracetessigsäureethylester (96,0%ig = 261,9 g 100%ig = 1,59 Mol) während 3 Stunden bei 10 bis 12°C zudosiert und das gelbliche Reaktionsgemisch bei 40°C und $3,3 \times 10^3$ Pa so eingengt, bis der pH-Wert 7,6 betrug. Das überschüssige TMA wurde anschliessend mittels drei Kühlfallen auskondensiert und zurückgewonnen. Nach einem leichten Absenken des pH-Wertes mit 65 ml 36%iger Salzsäure auf 6 und dem Herausfiltrieren des anfallenden gelben Niederschlages (2,5-Diethoxycarbonyl-1,4-cyclo-hexandien) wurde die Reaktions-

lösung in einem mit Rührwerk ausgestatteten 2-Liter-Autoklaven während 7 Stunden bei 10°C und $10,8 \times 10^5$ Pa Druck mit Hilfe von 8,8 g Platin/Aktivkohle-Katalysator hydriert.

Nachdem der Katalysator nach beendeter Hydrierung abfiltriert worden ist, wurde das Filtrat in einem Rotavapor bei 50°C und 4×10^3 Pa vollständig eingengt, anschliessend im Hochvakuum (5 Stunden bei 30 bis 40°C, 13,3 bis 26,6 Pa) getrocknet und der Rückstand in 295 g absolutem Ethylalkohol gelöst. Ein Teil dieser Lösung, in diesem Fall eine 154,9 g Rohcarnitinester beinhaltende Menge (entsprechend 0,4 Mol 4-Chloracetessigsäureethylester) wurden während 1 Stunde bei Raumtemperatur mit gasförmigem Ammoniak gesättigt. 7,7 g Ammoniumchlorid fielen aus und wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde anschliessend in einem mit Rührwerk ausgerüsteten 1-Liter-Autoklaven eingefüllt, auf –30°C abgekühlt und mit 73 g Ammoniak versetzt. Nach dem Verschliessen des Druckreaktors wurde die Temperatur auf 60°C angehoben und das Reaktionsgemisch mit 250 Umdrehungen pro Minute 5 Stunden lang gerührt. Beim Erreichen der genannten 60°C wurde soviel Ammoniak abgelassen, dass der Arbeitsdruck $9,8 \times 10^5$ Pa betrug.

Am Ende der Reaktion wurde das ganze System auf Raumtemperatur abgekühlt und der Autoklav entspannt.

Das ausgefallene Carnitinamidchlorid wurde abfiltriert, zweimal mit 100 g Ethylalkohol bei 20°C gewaschen und in einem Trockenschrank bei 40°C und $2,7 \times 10^3$ Pa bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die Ausbeute betrug 63,0 g 99,1%iges Carnitinamidchlorid, was 62,4 g 100%iger Substanz entsprach und dies ist 79,3% der Theorie, bezogen auf 100%igen 4-Chloracetessigsäureethylester, gleichzusetzen.

Beispiele 2–8

Die Beispiele wurden nach demselben Prinzip wie das Beispiel 1 durchgeführt. Die Abweichungen sind aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle

Beispiel Nr.	Rohester H ₂ O-Gehalt Gew. %	Ester-konz. Gew. %	Druck 10 ⁵ Pa	Ammoniak Moläq.	T °C	Zeit h	*Ausbeute %
2	3,1	44	7,8	11	45	20	82,5
3	2,0	47	9,8	10	60	20	85,3
4	1,7	35	23,5	30	80	3	79,3
5	2,5	35	9,8	20	40	7	79,7
6	3,2	45	9,8	7	80	3	78,4
7	6,3	40	9,8	10	60	5	79,6
8	2,9	41	9,8	22	40	14	82,2

* Ausbeute bezogen auf 100%igen 4-Chloracetessigsäureethylester. Gehalt: 99%.