ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

266 600
(11)
(13) B2
(51) Int. Cl.[4]
C 07 C 121/453//
A 61 K 31/275

(21) PV 3566-88.D
(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

(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 opticky aktivní vinná kyselina nechá reagovat s trimethylaminem, reakční produkt se převede epichlorhydrinem na opticky aktivní di-(3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium)tartrát, který se štěpí na vinnou kyselinu a opticky aktivní 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid, jenž se silnou bází převede na opticky aktivní glycidyltrimethylamoniumchlorid a ten se nechá reagovat s kyanidem na opticky aktivní karnitinnitrilchlorid.

CS 266 600 B2

Předložený vynález se týká způsobu výroby opticky aktivního karnitinnitrilchloridu.

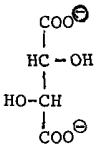
Protože racemické štěpení volného karnitinu v důsledku malé stability volných kyselých skupin působí obtíže, pro racemické štěpení se používají přednostně nitrily nebo amidy karnitinu.

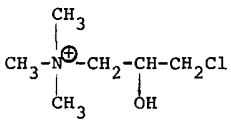
Například je známo z DD patentového spisu č. 23 217, že se karnitinnitrilchlorid působením oxidu stříbrného v hydroxidu nebo působením uhličitanu stříbrného převede na uhličitan, opticky aktivní kyselinou na diastereomery, ze kterých se oddělí vhodný diastereomer a z něho se izoluje požadovaný derivát karnitinu. Jiný postup podle BE patentového spisu č. 660 039 vychází z karnitinamidhydrochloridu, který se nechá reagovat s kyselinou kafrovou v přítomnosti $AgNO_3$ na směs diastereomerů. Vhodný diastereomer se opět oddělí a rozloží.

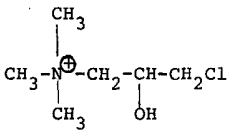
Výše uvedené způsoby vykazují však značné nedostatky. Mezi ně patří, že se ve velkém množství vylučují těžko oddělitelné solné nečistoty, které ztěžují racemické štěpení, jakož i početné stupně výroby, které jsou nutné k dosažení racemického štěpení používaného karnitinamidu resp. karnitinnitrilu a které 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.

Tohoto 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 vzorce







COP-vínan může být vyroben různými postupy. Výhodně se COP-vínan vyrábí reakcí L-(+)-vinné kyseliny s trimethylaminem a nakonec reakcí s epichlorhydrinem.

Výhodně se postupuje tak, že se L-(+)-vinná kyselina nejprve rozpustí ve vodě nebo suspenduje v alkoholu, účelně v methanolu nebo v ethanolu, nakonec se neutralizuje trimethylaminem a jako meziprodukt vzniklý di(trimethylamonium)vínan se reakcí s epichlorhydrinem při teplotě 17 až 30 °C převede na požadovaný COP-vínan a jeho diastereomery.

Dále je popsána přednostní forma provedení výroby COP-vínanu podle vynálezu: K 1 mol L-(+)-vinné kyseliny, rozpuštěné ve 200 až 250 g vody suspendované v nižším alkoholu, se při teplotě od 0 do 30 °C přidá 1,6 až 2,5 mol trimethylaminu, výhodně 1,8 až 2,1 mol trimethylaminu. Hodnota pH roztoku se pohybuje mezi 6,5 až 7,5. Nakonec se přidá účelně 1,6 až 3 mol epichlorhydrinu a teplota se udržuje na 15 až 30 °C, s výhodou 20 až 28 °C.

Pracuje-li se ve vodě, tvoří se jedna kapalná fáze. Po odpaření vody, výhodně ve vakuu, vznikne olejovitý zbytek, ze kterého po zpracování organickým rozpouštědlem, výhodně směsí methanolu a acetonu, vykrystalizuje požadovaný COP-vínan.

Jestliže se pracuje v alkoholu, například methanolu, nebo ethanolu, vyloučí se požadovaný COP-vínan a může být oddělen.

Di-[(-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium)-L-(+)-vínan má tyto vlastnosti: teplota tání 159 °C (po překrystalování ze směsi methanolu a acetonu), $[\alpha]_D^{24}$ = -10,8° (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 %

IČ (KBr) spektrum: 3,15, 6,30, 7,20, 9,15, 10,35 /um.

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 při acetonu), $[\alpha]_D^{24}$ = +10,8° (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 $CaCl_2$, vínan vápenatý se oddělí a (-)-3-chlor-2-oxopropyltrimethylamoniumchlorid se izoluje.

Po štěpení COP-vínanu izolovaný opticky aktivní 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid je možné převést působením silné báze, jako je hydroxid alkalického kovu, alkoxid alkalického kovu, terc.butoxid alkalického kovu, na (-)-glycidyltrimethylamoniumchlorid a ten dále převést působením acetonkyanhydrinu nebo kyseliny kyanovodíkové na L-karnitinnitrilchlorid.

Tento postup se výhodně provádí v alkoholu jako rozpouštědle při teplotě místnosti.

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-(-)--vinan převést na odpovídající (+)-karnitinnitrilchlorid.

P ř í k l a d 1

Výroba di[(-)-3-chlor-2-ocypropyltrimethylamonium]-L-(+)-vinanu

K 18,75 g (125 mmol) L-(+)-vinné kyseliny rozpuštěné ve 30 ml vody se za míchání během 10 minut přikape 39 ml (259 mmol) trimethylaminu. Teplota se udržuje na 30 °C. Hodnota pH roztoku je 7. Reakční směs se ochladí na 15 °C a za míchání se přikape 23,15 g (250 mmol) epichlorhydrinu. Reakční teplota se udržuje na 25 °C a pokračuje se v míchání, dokud není reakční směs tvořena pouze jednou fází.

Po ukončení reakce se za vakua (Rotavap) při 40 °C odpaří voda. Získá se 59,5 g viskozního oleje.

Tento zbytek se rozpustí ve 40 ml horkého methanolu a pomalu se přidá 133 ml acetonu až dojde k zákalu. Po 72hodinovém stání při teplotě místnosti se matečný louh slije a krystaly se promyjí směsí acetonu a methanolu v poměru 4:1 a vysuší ve vakuu.

Získá se tak 4,75 g destičkovitých krystalů (výtěžek 16,8 % teorie).

Teplota tání 150 až 152 °C, $[\alpha]_D^{24}$ = -8,1° (c = 1, ve vodě).

Příklad 2

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

150 g (1 mol) L-(+)-vinné kyseliny se suspenduje ve 200 g methanolu a při teplotě 20 °C se během jedné hodiny přidá 106,2 g (1,8 mol) trimethylaminu a 250 g ethanolu. Teplota se udržuje na 20 °C. Vinná kyselina se rozpustí za tvorby di-trimethylamonium-L-(+)-vínanu. Nakonec se přidá 166,5 g (1,8 mol) epichlorhydrinu a teplota se udržuje na 20 °C. Za udržování této teploty se dále reakční směs dva dny míchá. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí směsí acetonu a methanolu v poměru 4:1 a vysuší se ve vakuu.

Získá se produkt ve výtěžku 38,9 % (77,8 % teorie), který má teplotu tání 157 až 158 °C. $[\alpha]_D^{24}$ = -9,1° (c = 1, ve vodě).

Příklad 3

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

K 18,35 g (40,5 mmol) vínanu podle příkladu 1 v 65 ml vody se za třepání přidá 4,50 g (40,5 mmol) chloridu vápenatého rozpuštěného v 15 ml vody. Vínan vápenatý se ihned začne vylučovat krystalizací. Po 5 minutách se suspenze ochladí v ledové lázni (pH roztoku 7) a vínan 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° (c = 0,97 ve vodě).

Příklad 4

Výroba (-)-glycidyltrimethylamoniumchloridu [(-)-N,N,N-trimethyloxiranmethanaminu]

K 9,5 g (50 mmol) (-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchloridu [(99,1 %), $[\alpha]_D^{24}$ = = -29,5°] (c = 1 ve vodě), teplota tání 212 až 214 °C , rozpuštěným ve 35 ml methanolu se přikape za míchání při teplotě místnosti roztok 2,05 g hydroxidu sodného (98 %, 50 mmol) ve 45 ml methanolu. Směs se míchá 3 hodiny, vyloučený chlorid sodný (2,6 g, 89 %) se odfiltruje a promyje dvakrát vždy 5 ml ethanolu. Filtrát a promývací ethanol se odpaří. Surový produkt (8,95 g, 117 %) se vyjme do 50 ml chloroformu, přičemž se při třepání produkt pomalu rozpouští, až na malé množství chloridu sodného. Tento nerozpuštěný chlorid sodný (0,60 g, 20 %) se odfiltruje.

Po odpaření chloroformu se získá 7,6 g (99,3 %) (-)-glycidyltrimethylamoniumchloridu.

Produkt neobsahuje žádný výchozí materiál (tenká vrstva), teplota tání 121 až 123,5 °C, $[\alpha]_D^{24}$ = -27,0° (c = 1 ve vodě).

IČ (KBr): 3 440s, 3 030 w, 2 940w, 1 630m, 1 485s, 1 420w, 1 270w, 1 150w, 1 100w, 980m, 935s, 900m, 870m, 805w, 770w.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6 = DMSO): 2,69 (dd, 1H, J = 5 a 3 Hz, H-C(3)),
2,93 (dd, 1H, J = 5 a 3 Hz, H-C(3)),
3,22 (dd, 1H, J = 13 a 8 Hz, H-C(1)),
3,23 (s, 9H, $-N(CH_3)_3$),
3,57 (dddd, 1H, J = 8/5/3 a 3 Hz, H-C(2)),
4,04 (dd, 1H, J = 13 a 3 Hz, H-C(1)).

P ř í k l a d 5

Výroba (-)-glycidyltrimethylamoniumchloridu [(-)-N,N,N-trimethyloxiranmethanaminu]

K 9,5 g (50 mmol) (-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchloridu (99,1 %, $[\alpha]_D^{24}$ = -29,5° (c = 1 ve vodě), teplota tání 212 až 214 °C), rozpouštěného ve 35 ml methanolu se přikape při teplotě místnosti roztok 5,8 g terc.butylátu draselného (97 %, 50 mmol) ve 20 ml methanolu. Směs se míchá 3 hodiny, vyloučený KCl (3,95 g, 105 %) se odfiltruje a promyje dvakrát vždy 5 ml ethanolu. Filtrát a promývací ethanol se odpaří.

Surový produkt (9,15 g, 119 %) se vyjme do 50 ml chloroformu, přičemž se produkt při třepání pomalu rozpouští až na malé množství KCl. Tento nerozpustný KCl (0,05 g, stopy) se odfiltruje.

Po odpaření chloroformu se získá 7,5 g (98 %) (-)-glycidyltrimethylamoniumchloridu. Produkt neobsahuje žádný výchozí materiál (tenká vrstva). Teplota tání 119 až 121 °C, $[\alpha]_D^{24}$ = -27,1° (c = 1 ve vodě).

P ř í k l a d 6

Výroby L-karnitinnitrilchloridu

K 10 ml methanolu se přidá 4,35 g acetonkyanhydrinu (98 %, 50 mmol) a 7,9 g (50 mmol) (-)-glycidyltrimethylamoniumchloridu. Směs se míchá při 20 až 25 °C, až do rozpuštění všech složek. Pak se během půl hodiny roztok zahřeje na 45 °C a 4 hodiny (chromatogram na tenké vrstvě) při této teplotě míchá (po půl hodině se začíná při 50 °C vylučovat produkt). Směs se ochladí na 20 °C, bílé krystaly se odsají, promyjí vždy 6 ml acetonu a vysuší.

Výtěžek: 7,5 g (81,6 % teorie), teplota tání 246 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{24}$ = -25,6° (c = 1 ve vodě).

Produkt má čistotu 97,3 % (kapalinová chromatografie s vysokým rozlišením) a obsahuje ještě 2,4 (-)-glycidyltrimethylamoniumchloridu. Po překrystalování z ethanolu se získají dlouhé jehlice (95 %).

Teplota tání 256 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{24}$ = -25,8° (c = 1 ve vodě).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby opticky aktivního karnitinnitrilchloridu, vyznačující se tím, že se opticky aktivní vinná kyselina nechá reagovat s trimethylaminem, reakční produkt se převede epichlorhydrinem na opticky aktivní di-(3-chlor-2-oxypropyltrimethylanomium)vínan, který se štěpí na vinnou kyselinu a opticky aktivní 3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid, jenž se silnou bází převede na opticky aktivní glycidyltrimethylamoniumchlorid a ten se nechá reagovat s kyanidem na opticky aktivní karnitinnitrilchlorid.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu (-)-karnitinnitrilchloridu, vyznačující se tím, že se L-(+)-vinná kyselina, rozpuštěná ve vodě nebo suspendovaná v alkoholech, nechá reagovat s trimethylaminem a nakonec při teplotě 10 až 35 °C s epichlorhydrinem na di[(-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamonium]-L-(+)-vínan, jenž se rozštěpí na vinnou kyselinu a (-)-3-chlor-2-oxypropyltrimethylamoniumchlorid, který se nechá reagovat se silnou bází na (-)-glycidyltrimethylamoniumchlorid a ten se nechá reagovat s acetonkyanhydrinem nebo kyselinou kyanovodíkovou na (-)-karnitinnitrilchlorid.