



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **390 057 B**

(12)

## PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2573/82

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07C 229/22**  
C07C 99/00

(22) Anmeldetag: 2. 7.1982

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1989

(45) Ausgabetag: 12. 3.1990

(30) Priorität:

3. 7.1981 IT 48817/81 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

CHEM. ABSTR. 82, 139 229 T (1975)

(73) Patentinhaber:

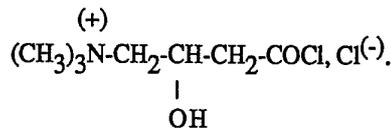
SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.  
I-00144 ROM (IT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DES NEUEN CARNITINSÄURECHLORID-CHLORIDES

(57) D,L-Carnitinhydrochlorid wird in D,L-Carnitinsäurechlorid-chlorid durch Behandlung mit einem Chlorierungsmittel bei Raumtemperatur während einer Reaktionszeit zwischen 1,5 h und 12 h ohne vorherigen Schutz der Hydroxylgruppe übergeführt. Carnitinhydrochlorid und Chlorierungsmittel werden in einem Molverhältnis zwischen 1:1 und 1:3 eingesetzt. Bei exakter Einhaltung der angegebenen Verfahrensbedingungen wird eine gute Ausbeute unter Vermeidung der Bildung von Nebenprodukten erhalten.

AT 390 057 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des neuen Carnitinsäurechlorid-chlorides



D,L-Carnitinchlorid ist ein vielseitiges Zwischenprodukt zur Herstellung von verschiedenen Carnitinderivaten, z. B. Estern und Amiden, deren therapeutische Eigenschaften bekannt sind.

(+)  
Carnitin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COO}^{(-)}$  enthält zusätzlich zu einer Carboxylgruppe eine Hydroxylgruppe,  
|  
OH

welche, wie bekannt, empfindlich gegen saures Reaktionsmilieu ist.

Es ist eine bekannte Tatsache, wie beispielsweise in Bull. Soc. Chim. Fr. (1960), 1196, beschrieben, daß  $\beta$ -Hydroxysäuren und deren Ester in einem sauren Milieu leicht ein Wassermolekül freisetzen und so ungesättigte Verbindungen bilden. In Biochim. Biophys. Acta 137, 98-106 (1967), und 152, 559 (1968), ist beschrieben, daß die Carnitindehydratisierung in saurem Milieu unter Erhitzen stattfindet. In J. Biol. Chem. 237/12, 3268 (1962) ist beschrieben, daß die Bildung von Crotonoylbetain als Nebenprodukt durch Erhitzen von Carnitin in einem sauren Milieu erfolgt.

Da eine Carbonsäure unter sauren Bedingungen in ein Säurechlorid übergeführt wird, konnte nicht erwartet werden, daß die Carnitinchlorierung erfolgt, ohne vorher die Hydroxylgruppe zu schützen, um eine Zersetzung des Ausgangsmaterials und die Bildung unerwünschter Nebenprodukte zu verhindern.

Das vorher Gesagte ist in völliger Übereinstimmung mit dem Stand der Technik. Die Herstellung von Säurechloriden von hydroxysubstituierten Säuren, nachdem die Hydroxylgruppe vorher geschützt worden ist, ist in J. Org. Chem. 43/20, 3972 (1978) beschrieben. Die Chlorierung von  $\beta$ -Hydroxybuttersäure (welche wie Carnitin eine  $\beta$ -Hydroxysäure ist) nach vorherigem Schutz der Hydroxylgruppe durch Acylierung ist in J. Am. Chem. Soc. 95, 4106 (1973) beschrieben.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß es möglich ist, D,L-Carnitin-hydrochlorid in das Säurechlorid von D,L-Carnitinhydrochlorid mit ausgezeichneten Ausbeuten ohne die Bildung von unannehmbaren Mengen von Nebenprodukten, vom industriellen Standpunkt aus betrachtet, (insbesondere Crotonoylbetain) überzuführen. Dies erfolgt durch Chlorierung von D,L-Carnitin-hydrochlorid ohne vorherigen Schutz der Hydroxylgruppe (z. B. durch Überführen der Hydroxylgruppe in eine Acetylgruppe entsprechend dem Stand der Technik), vorausgesetzt, daß einige kritische Verfahrensbedingungen erfüllt werden.

Es wurde gefunden, daß das molare Verhältnis Carnitin-hydrochlorid und Chlorierungsmittel, die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit kritische Parameter bei der Umsetzung von D,L-Carnitin-hydrochlorid in das entsprechende Säurechlorid sind und daß die Werte der vorgenannten Parameter in gut definierte Bereiche fallen müssen.

Gemäß der Erfindung wird Carnitin-hydrochlorid mit einem Chlorierungsmittel ausgewählt unter Thionylchlorid, Dichlormethylether und Oxalylchlorid bei Raumtemperatur während einer Reaktionszeit zwischen etwa 1,5 h und 12 h chloriert, wobei Carnitin -hydrochlorid und Chlorierungsmittel in einem Molverhältnis zwischen 1:1 und 1:3 eingesetzt werden.

Phosphorpentachlorid könnte auch als Chlorierungsmittel verwendet werden. Dieses Chlorierungsmittel wird jedoch erfindungsgemäß nicht eingesetzt wegen der bemerkenswert höheren Reaktionszeiten (1-3 Tage) im Vergleich mit den vorher genannten.

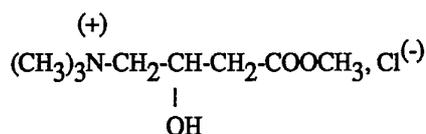
Um hohe Ausbeuten bei der Umsetzung von Carnitin-hydrochlorid in das Säurechlorid zu erhalten, ist es wesentlich, daß die vorgenannte Temperatur und die vorgenannte Reaktionszeiten genau erfüllt werden, da schon geringe Abänderungen die Bildung von Nebenprodukten mit sich bringen. Wenn z. B. Oxalylchlorid als Chlorierungsmittel verwendet wird, ergibt sich eine Reaktionszeit von 15 h die fast vollständige Zersetzung von Carnitin in Crotonoylbetain.

Die folgenden, nicht begrenzenden Beispiele 1 und 2 illustrieren das erfindungsgemäße Verfahren.

#### Beispiel 1

(Chlorierungsmittel: Thionylchlorid)

2,25 cm<sup>3</sup> (0,03 Mol) SOCl<sub>2</sub> wurden zu 1,98 g (0,01 Mol) D,L-Carnitinhydrochlorid gegeben. Nach 1 h war die Solubilisierung beendet und nach 1,5 h wurde weiter verarbeitet. Der Überschuß an SOCl<sub>2</sub> wurde abdestilliert und der Rückstand bestehend aus Carnitinsäurechlorid-chlorid wurde mit wasserfreiem Ethylether gewaschen. Zum Zwecke der Identifikation wurde das Säurechlorid in den Methylester der Formel



5

ungewandelt: die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und 10 cm<sup>3</sup> wasserfreier Methanol wurden tropfenweise zugesetzt; die entstandene Mischung wurde dann unter Vakuum bei 35 - 40 °C eingeeengt, wobei ein gelatineartiges Rohprodukt erhalten wurde, welches getrocknet unter Vakuum erstarrt bleibt, jedoch sehr hygroskopisch ist. Für dieses Rohprodukt, den Methylester, wurden folgende Analysenwerte ermittelt:

10

R<sub>f</sub>: 0,7

T.L.C. Chloroform 55/ Methanol 35/ H<sub>2</sub>O 5/ NH<sub>4</sub>OH 5

NMR Spektrum

15

D<sub>2</sub>O Lösungsmittel

4,82 (1H, m, -CH); 3,83 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>); 3,55 (2H, d,  $\xrightarrow{+}$  N-CH<sub>2</sub>-);



20

3,30 (9H, s, -N  $\left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right.$ ); 2,73 (2H, d, -CH<sub>2</sub>CO)

Elementaranalyse

25

Berechnet

Gefunden

C 45,39

43,99

K.F. ~ 4 %

H 8,57

8,54

N 6,62

6,09

Cl 16,75

16,92

30

Beispiel 2

(Chlorierungsmittel: 1,1 Dichlordimethylether)

Das Verfahren des vorhergehenden Beispiels wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß an Stelle von Thionylchlorid Dichlormethylether (1,78 cm<sup>3</sup>; 0,02 Mol) verwendet wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der Überschuß an Dichlormethylether wurde abdestilliert und der Rückstand wurde mit wasserfreiem Ethylether gewaschen. Der Rückstand bestand aus Carnitinsäurechloridchlorid.

35

40

NMR CD<sub>3</sub>NC Delta 3,33 (9H, s,  $\left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right.$  N-);

45

3,36-3,60 (4H, m,  $\xrightarrow{+}$  N-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>COCl);

4,40-4,90 (1H, m, -CH-)



50

Nach Reaktion des Säurechlorids mit D<sub>2</sub>O nahmen die Werte der chemischen Verschiebung die gleichen Werte ein wie jene des NMR-Spektrums von Carnitin. Das rohe Säurechlorid wurde anschließend in das Carnitinmethylester-chlorid umgewandelt, wie vorher beschrieben. Der Methylester von Carnitin zeigte die chemischphysikalischen Kenndaten entsprechend dem vorher isolierten Produkt.

Die folgenden Vergleichsbeispiele A und B sollen illustrieren, daß die vorgenannten Verfahrensbedingungen absolut erfüllt werden müssen, um das Säurechlorid von Carnitin zu erhalten.

55

Vergleichsbeispiel A

(die richtige Reaktionstemperatur wird nicht eingehalten)

Eine Mischung von Carnitin und Thionylchlorid (Molverhältnis 1:1) wurde unter Rühren bei 50 °C gehalten: Proben der Reaktionsmischung wurden nach 0,5 h, 1 h und 1,5 h nach Beginn der Reaktion gezogen. Die Proben wurden mittels TLC (Chloroform 55/ CH<sub>3</sub>OH 35/ H<sub>2</sub>O 5/ NH<sub>4</sub>OH 5) nach Verdünnen mit Methanol, um das Säurechlorid, falls vorhanden, in den Methylester überzuführen, geprüft.

Nach 0,5 h wurde das Vorhandensein von Carnitin und Carnitinmethylester-chlorid (R<sub>f</sub> 0,4 bzw. 0,8) festgestellt.

Nach 1 h begann sich Crotonoylbetain, Carnitin und Carnitinmethylester-chlorid (R<sub>f</sub> 0,2 bzw. 0,4 bzw. 0,8) zu bilden.

Nach 1,5 h wurde das Vorhandensein von Crotonoylbetain unter anderen Zersetzungsprodukten, welche nicht identifiziert werden konnten, festgestellt.

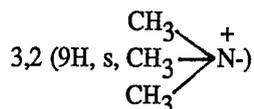
Vergleichsbeispiel B

(die richtige Reaktionszeit wurde nicht eingehalten)

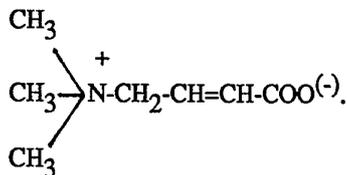
Thionylchlorid (2,3 cm<sup>3</sup>; 0,03 Mol) wurde zu Carnitinhydrochlorid (1,98 g; 0,01 Mol) gegeben und die entstandene Reaktionsmischung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur 24 h gehalten. Der Überschuß an Thionylchlorid wurde abdestilliert und der rohe Rückstand wurde mit wasserfreiem Ethylether gewaschen, wobei ein festes Produkt mit dem Fp. 217 - 218 °C erhalten wurde.

TLC Chloroform 55/ Methanol 35/ H<sub>2</sub>O 5/ NH<sub>4</sub>OH 5/ R<sub>f</sub> 0,2

NMR D<sub>2</sub>O Delta 7,3-6,2 (2H, m, -CH=CH); 4,2 (2H, d,  $\xrightarrow{+}$  N-CH<sub>2</sub>-);

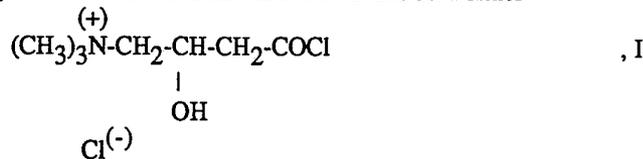


Wie TLC und NMR-Spektrum zeigen, bildet sich unter diesen Reaktionsbedingungen kein Säurechlorid des Carnitins. Im Gegenteil erfolgte eine Dehydratisierung unter Bildung von Crotonoylbetain.



**PATENTANSPRUCH**

Verfahren zur Herstellung des neuen Carnitinsäurechlorid-chlorides der Formel



dadurch gekennzeichnet, daß Carnitinhydrochlorid mit einem Chlorierungsmittel ausgewählt unter Thionylchlorid, Dichlormethylether und Oxalylchlorid bei Raumtemperatur während einer Reaktionszeit zwischen etwa 1,5 h und 12 h chloriert wird, wobei Carnitinhydrochlorid und Chlorierungsmittel in einem Molverhältnis zwischen 1:1 und 1:3 eingesetzt werden.