



①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 682 485 A5

⑤1 Int. Cl.⁵: C 07 B 57/00
C 07 C 61/04
C 07 C 233/57
C 07 C 69/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 **PATENTSCHRIFT** A5

②1 Gesuchsnummer: 2384/91

②2 Anmeldungsdatum: 13.08.1991

②4 Patent erteilt: 30.09.1993

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1993⑦3 Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung, Basel⑦2 Erfinder:
Meul, Thomas, Dr., Visp⑤4 **Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Carbonsäuren durch Racematspaltung.**

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Carbonsäuren durch Racematspaltung mit optisch aktivem Carnitin als chiraler Hilfssubstanz.

Die Carbonsäuren, die vorzugsweise in Form der Chloride eingesetzt werden, werden mit der Hydroxygruppe des Carnitins verestert. Durch Zugabe von Säuren oder Anionenaustausch lassen sich verschiedene Salze der diastereomeren Ester mit unterschiedlichem Löslichkeitsverhalten herstellen.

Nach der Trennung der Ester-Salze durch fraktionierende Kristallisation können wahlweise durch Hydrolyse die freien Carbonsäuren oder durch Aminolyse die entsprechenden Amide erhalten werden.

Die so erhältlichen Produkte, beispielsweise das (S)-(+)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid, sind wichtige Zwischenprodukte für die Synthese von pharmazeutischen oder agrochemischen Wirkstoffen.



Beschreibung

Optisch aktive Carbonsäuren und deren funktionelle Derivate wie beispielsweise die Chloride, Amide oder Ester sind wichtige Ausgangsmaterialien oder Zwischenprodukte für die Synthese von pharmazeu-
 5 tischen oder agrochemischen Wirkstoffen. Stellvertretend für zahlreiche bekannte Beispiele sei hier das (S)-(+)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid als Baustein des Dehydropeptidase-Inhibitors Cilastatin (EP 48 301) genannt.

Während einige optisch aktive Carbonsäuren aus natürlichen Quellen isoliert oder auf mikrobiologi-
 10 schem bzw. enzymatischem Weg gewonnen werden können, wobei aber in den meisten Fällen nur ein Enantiomer zugänglich ist, besteht in vielen Fällen die Notwendigkeit, aus einem synthetisch hergestellten Racemat eines der beiden Enantiomeren in reiner Form abzutrennen.

Solche Racematspaltungen werden üblicherweise dadurch bewirkt, dass man zunächst mittels einer optisch aktiven Hilfssubstanz das zu trennende Enantiomerengemisch in ein Gemisch diastereomerer Derivate überführt, welches sich aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von Dia-
 15 stereomeren durch fraktionierende Kristallisation oder Chromatographie trennen lässt. Aus den so getrennten Diastereomeren wird dann im Idealfall jeweils ein reines Enantiomeres der zu trennenden Verbindung und die optisch aktive Hilfssubstanz in Freiheit gesetzt.

In der Realität gelingt mit einer gegebenen Hilfssubstanz, auch wenn diese optisch völlig rein ist, meistens nur die unvollständige Abtrennung eines reinen Enantiomeren, so dass ein Gemisch zurück-
 20 bleibt, welches überwiegend aus dem anderen Enantiomeren besteht. In weniger günstigen Fällen kann keines der beiden Enantiomeren in reiner Form isoliert werden. Als Derivate von Carbonsäuren zum Zweck der Racematspaltung werden häufig deren Salze mit optisch aktiven Basen, insbesondere Aminen, verwendet. Diese Salze haben den Vorteil, dass sie sich sehr leicht und schnell bilden und durch Zusatz einer starken Säure auch wieder spalten lassen.

Als optisch aktive Amine werden meistens natürlich vorkommende Verbindungen (Alkaloide) oder synthetisch hergestellte Phenylethylamine eingesetzt. Abgesehen von dem meist hohen Preis dieser Verbindungen ist deren begrenzte Auswahl und die schlechte Vorhersagbarkeit der Resultate von Nach-
 25 teil. Es sind auch einige Fälle bekannt, in denen als diastereomere Derivate von Carbonsäuren deren Ester mit optisch aktiven Alkoholen zur Racematspaltung verwendet wurden, so beispielsweise die Ester mit (+)- oder (-)-Menthol (s. z.B. US-PS 4 487 956). Die Nachteile dieser Methode sind jedoch grundsätzlich die gleichen wie bei der Verwendung von optisch aktiven Aminen als Spaltungsreagenz.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung eines Verfahrens, das mit einer kosten-
 30 günstigen und/oder leicht rückgewinnbaren optisch aktiven Hilfssubstanz auskommt und dennoch leicht an die spezifischen Eigenschaften verschiedener Carbonsäuren angepasst werden kann.

Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe durch das Verfahren nach Patentanspruch 1 gelöst.

Es wurde gefunden, dass sich racemische Carbonsäuren beziehungsweise deren reaktionsfähige De-
 35 rivate, insbesondere die Halogenide, mit optisch aktivem Carnitin oder Salzen von optisch aktivem Carnitin in die entsprechenden diastereomeren Ester überführen lassen.

Unter racemischen Carbonsäuren sind hier selbstverständlich nicht nur Racemate im engeren Sinn,
 40 also Gemische von Enantiomeren im molaren Verhältnis 1:1, sondern auch solche Gemische zu verstehen, in denen ein Enantiomer bereits angereichert ist. Weiterhin liegt es im Rahmen der Erfindung, das erfindungsgemässe Verfahren auch auf Stereoisomerengemische von Carbonsäuren mit mehreren Asymmetriezentren anzuwenden.

Die diastereomeren Ester können je nach den verwendeten Ausgangsprodukten und der Aufarbeitung
 45 als inneres Salz (Betain), also ohne dissoziierbares Anion, oder als Salz mit einer ein- oder mehrbasischen anorganischen oder organischen Säure erhalten werden. So ist es beispielsweise möglich, aus Carnitin oder Carnitinhydrochlorid und dem Carbonsäurechlorid die entsprechenden Esterhydrochloride zu erhalten.

Die bei der Veresterung anfallenden diastereomeren Salze oder inneren Salze können durch Anio-
 50 nenaustausch in die Betainform oder in andere Salze übergeführt werden.

Der Anionenaustausch kann beispielsweise dadurch erfolgen, dass die Salze mit einem basischen Anionenaustauscher oder durch Elektrodialyse zunächst in die Betainform übergeführt werden und an-
 55 schliessend eine Säure mit dem gewünschten Anion zugesetzt wird. Desgleichen ist es möglich, durch Verwendung eines mit dem gewünschten Anion beladenen Anionenaustauschers direkt von dem zunächst vorliegenden Salz zu dem gewünschten Salz zu gelangen. Weiterhin ist es möglich, durch Zu-
 60 satz einer Base, die mit dem vorhandenen Anion ein schwerlösliches Salz bildet, oder durch Zusatz eines Salzes, dessen Kation mit dem vorhandenen Anion ein schwerlösliches Salz bildet, im Sinne einer Fällungsreaktion beziehungsweise einer doppelten Umsetzung einen Anionenaustausch zu erreichen. Beispielsweise können Hydrochloride durch Zusatz von Silberoxid oder Silbernitrat in die inneren Salze beziehungsweise Nitrate übergeführt werden. Dieses und weitere Beispiele für Fällungsreaktionen und
 65 doppelte Umsetzungen sind dem Fachmann geläufig. Schliesslich ist es auch möglich, durch Zugabe von Säuren, deren Salze mit den Carnitinessen eine geringere Löslichkeit besitzen, diese auszufällen, oder schwächere Säuren mit stärkeren Säuren beziehungsweise flüchtige Säuren mit weniger flüchtigen Säuren auszutreiben. Auch diese Reaktionstypen sind für Salze ganz allgemein charakteristisch und dem Fachmann bekannt.

Unter Anionenaustausch ist hier auch die einfache Umwandlung eines inneren Salzes (das auch als Hydroxid aufgefasst werden kann) durch Säurezugabe in ein echtes Salz zu verstehen.

Dadurch ist es sehr einfach möglich, eine Vielzahl unterschiedlicher Salze mit entsprechend unterschiedlichem Löslichkeitsverhalten und entsprechend unterschiedlichen Trenneigenschaften unter Verwendung ein und derselben optisch aktiven Hilfssubstanz herzustellen. Je nach dem zu spaltenden Racemat kann damit durch Variation des Anions die Trennung optimiert werden und es ist möglich, gelegentlich auftretende Komplikationen, wie die Bildung von Mischkristallen oder diastereomeren Verbindungen, d.h. kristallinen Additionsverbindungen, die zwei oder mehrere Diastereomere in definiertem molaren Verhältnis erhalten, zu vermeiden.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird als optisch aktives Carnitinsalz das L-Carnitin-hydrochlorid eingesetzt. Dieses ist nach bekannten Verfahren sowohl auf chemischem als auch auf mikrobiologischem Wege leicht zugänglich. Als Carbonsäurederivate werden vorzugsweise die Halogenide eingesetzt, besonders bevorzugt sind die Chloride. Die Säurechloride sind aus den Carbonsäuren nach bekannten Verfahren, beispielsweise durch Umsetzung mit Thionylchlorid, leicht zugänglich und können gewöhnlich ohne besondere Reinigung in dem erfindungsgemässen Verfahren eingesetzt werden.

Als vorteilhaft hat sich die Verwendung von chlorierten Essigsäuren als Reaktionsmedium für die Umsetzung von Säurechloriden mit Carnitinhydrochlorid erwiesen. Besonders bevorzugt ist die Dichloressigsäure. Carnitinhydrochlorid ist in Dichloressigsäure sehr gut löslich.

Die aus dem racemischen Carbonsäurechlorid und dem optisch aktiven Carnitinhydrochlorid erhaltenen diastereomeren Carnitinester-Hydrochloride können entweder als solche der fraktionierenden Kristallisation unterworfen werden oder zuvor in Salze anderer Säuren übergeführt werden.

Eine bevorzugte Vorgehensweise besteht darin, zunächst mit einem basischen Anionenaustauscher die Carnitinester-Hydrochloride in die entsprechenden inneren Salze (Betaine) überzuführen, welche ebenfalls grundsätzlich geeignet sind, durch fraktionierende Kristallisation getrennt zu werden. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die inneren Salze durch Elektrodialyse als Lösung erhalten. Die inneren Salze können dann durch Zugabe der gewünschten Säure in die anderen Salze übergeführt werden.

Hierfür eignen sich grundsätzlich alle mittelstarken bis starken ein- oder mehrbasischen Säuren, wobei mit mehrbasischen Säuren sowohl «saure» als auch «neutrale» Salze gebildet werden können, wie dies für starke Basen allgemein bekannt ist. Geeignet sind sowohl anorganische Säuren wie beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure oder Phosphorsäure als auch starke organische Säuren wie beispielsweise Oxalsäure oder Maleinsäure.

Besonders gute Ergebnisse wurden beispielsweise mit Bromwasserstoffsäure und Oxalsäure (als Hydrogenoxalat) erzielt.

Die fraktionierende Kristallisation wird zweckmässig mit polaren Lösungsmitteln wie beispielsweise niederen Alkoholen, Nitrilen oder Ketonen oder Gemischen solcher Lösungsmittel untereinander oder mit weiteren Zusätzen wie beispielsweise Ethern durchgeführt. Als vorteilhaft haben sich beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, Acetonitril oder Aceton erwiesen. Aus den durch die fraktionierende Kristallisation getrennten diastereomeren Carnitinenestern bzw. Carnitinester-Salzen wird die optisch aktive Carbonsäure als solche oder in Form eines Derivats freigesetzt. Dies kann entweder direkt oder nach einem Ionenaustausch, welcher in der oben beschriebenen Weise durchgeführt werden kann, erfolgen. Wenn die Carbonsäure als solche erhalten werden soll, ist lediglich eine Hydrolyse der Esterbindung durchzuführen. Diese kann grundsätzlich mit Säure- oder Basenkatalyse durchgeführt werden. Vorzugsweise wird mit einer Base hydrolysiert, so dass die Carbonsäure zunächst als Carboxylat freigesetzt wird und schliesslich durch Säurezusatz als solche erhalten werden kann.

Das ebenfalls entstehende Carnitin kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Elektrodialyse, isoliert und wieder als Ausgangsmaterial für das erfindungsgemässe Verfahren verwendet werden, da bei keinem der Verfahrensschritte ein Verlust an optischer Reinheit auftritt.

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens liegt darin, dass bei der Spaltung der getrennten diastereomeren Ester nicht nur die optisch aktiven Carbonsäuren als solche, sondern auch funktionelle Derivate erhalten werden können. So ist es beispielsweise möglich, die Spaltung mit Ammoniak in Gegenwart von wenig Wasser vorzunehmen und so direkt die Carbonsäureamide zu erhalten.

Analog lassen sich mit primären oder sekundären Aminen die entsprechenden N-substituierten Carbonsäureamide herstellen. Die Spaltung der Ester mit Alkoholen bzw. Alkoholaten führt zu den entsprechenden Estern dieser Alkohole mit den optisch aktiven Carbonsäuren.

Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens.

Beispiel 1

(R)-3-[f(RS)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-4-trimethylammonibuttersäure-chlorid

In 185 ml Dichlormethan wurden 37,7 g (RS)-2,2-Dimethylcyclopropan-carbonsäure gelöst und mit einigen Tropfen Dimethylformamid versetzt. Zu dieser Mischung wurden innerhalb von 90 min 44,5 g Thionylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend 2 h zum Rückfluss erhitzt und das

Dichlormethan anschliessend bei Normaldruck weitgehend abdestilliert. Der Rückstand (86,3 g, Gehalt (GC) an Säurechlorid: 43,7%) wurde bei 50°C innerhalb von 90 min zu einer Mischung von 59,3 g L-Carnitin-hydrochlorid und 100 g Dichloressigsäure gegeben und weitere 2,5 h auf dieser Temperatur gehalten. Anschliessend wurde das Gemisch unter Rühren mit 750 ml Diethylether versetzt. Das ausgefallene kristalline Produkt wurde abfiltriert und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 87,9 g

Schmp: 170–185°C

$[\alpha]_D^{20} = -1,9^\circ$ (c=1, H₂O)

Eine Probe des Chlorids wurde einmal aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie konnte im Kristallinat eine Anreicherung des (R,S)-Diastereomeren entsprechend einem Verhältnis (R,S):(R,R) = 2:1 nachgewiesen werden.

Beispiel 2

(R)-3-[(RS)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-1-4-trimethylammoniobutyrat (Betain)

In 100 ml Wasser wurden 20,0 g (R)-3-[(RS)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-4-trimethylammoniobuttersäure-chlorid (hergestellt nach Beispiel 1) gelöst und durch Filtration über eine Säule mit 150 g Anionenaustauscherharz Amberlite® IRA-93 (schwach basisch) entsalzt.

Die wässrige Lösung wurde eingedampft und der Rückstand bei 40°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 17,1 g farblose Kristalle

Schmp.: 96–125°C

$[\alpha]_D^{20} = -11,9^\circ$ (c=1, H₂O)

Eine Probe des Betains wurde einmal aus Acetonitril umkristallisiert. Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie konnte im Kristallinat eine Anreicherung des (R,S)-Diastereomeren entsprechend eines Verhältnisses (R,S):(R,R) = 2:1 nachgewiesen werden.

Beispiel 3

(R)-3-[(S)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-4-trimethylammoniobuttersäure-hydrogenoxalat

In 40 ml Wasser wurden 14,3 g (R)-3-[(S)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-4-trimethylammoniobutyrat (hergestellt nach Beispiel 2) gelöst und mit 4,9 g wasserfreier Oxalsäure versetzt.

Die klare Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand durch Zugabe von 100 ml Acetonitril zur Kristallisation gebracht.

Man erhielt 7,8 g farblose Kristalle (Schmp.: 132–133°C), die aus 108 ml Acetonitril nochmals heiss umkristallisiert wurden. Die gebildeten farblosen Kristalle wurden bei Raumtemperatur abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 6,5 g

Schmp.: 136–137°C

$[\alpha]_D^{20} = +37,3^\circ$ (c=1, H₂O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ : 7,74 (br.s, 2H), 5,40–5,50 (m, 1H), 3,61–3,92 (m, 2H), 3,16 (s, 9H), 2,57–2,75 (m, 2H), 1,56–1,65 (m, 1H), 1,15 (s, 6H), 0,91–1,02 (m, 2H)

Beispiel 4

(S)-(+)-2,2-Dimethylcyclopropancarbonsäure

In 20,0 ml Wasser wurden 2,08 g (R)-3-[(S)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-4-trimethylammoniobuttersäure-hydrogenoxalat gelöst und mit 0,72 g Natriumhydroxid versetzt. Die klare Lösung wurde 70 min auf 80°C erhitzt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethanphasen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0,65 g (S)-(+)-2,2-Dimethylcyclopropancarbonsäure, farblose Flüssigkeit

$[\alpha]_D^{20} = +140,1^\circ$ (c=1, CHCl₃)

ee-Wert: 95,6% (GC)

Zurückgewinnung des L-Carnitins:

Die wässrige Lösung wurde durch Elektrodialyse (siehe Beispiel 5) entsalzt und eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,90 g L-Carnitin

Beispiel 5

(R)-3-[(S)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-4-trimethylammonibuttersäure-hydrogenoxalat
(Methode ohne Isolierung der Betain-Zwischenstufe)

5

In 600 ml Wasser wurden 79,3 g (R)-3-[(S)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-4-trimethylammonibuttersäure-chlorid (hergestellt nach Beispiel 1) gelöst und durch Zugabe von 25%iger Natronlauge auf pH 7 eingestellt. Die Lösung wurde bis zum Erreichen einer Leitfähigkeit von 37 $\mu\text{S}/\text{cm}$ elektrodialysiert. Die Elektrodialyse wurde in einem Elektrodialysegerät BEL-2 der Firma Berghof durchgeführt. Als Elektrodenflüssigkeit diente 20%ige wässrige Natriumsulfatlösung.

10

Das Diluat wurde mit 23,8 g wasserfreier Oxalsäure versetzt und eingedampft.

Der Rückstand wurde mit 150 ml n-Butanol versetzt und damit das restliche Wasser im Vakuum azeotrop abdestilliert. Anschliessend wurden 245 ml Acetonitril zugesetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Oxalat in Form weisser Kristalle (34,6 g; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31,2^\circ$ (c=1, H_2O)) ausfiel. Aus 165 ml Ethanol wurden 33,2 g des Oxalats heiss umkristallisiert. Nach Filtration bei Raumtemperatur wurde das Produkt im Vakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 28,0 g weisse Kristalle

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39,2^\circ$ (c=1, H_2O)

Analog zu Beispiel 4 wurde aus dem so hergestellten Oxalat (S)-(+)-2,2-Dimethylcyclopropancarbonsäure mit einem ee-Wert von 97,8% erhalten.

20

Beispiel 6

(S)-(+)-2,2-Dimethylcyclopropancarboxamid

25

In einem Autoklaven wurden 3,5 g (R)-3-[(S)-2,2-Dimethylcyclopropylcarbonyloxy]-4-trimethylammonibuttersäure-hydrogenoxalat (hergestellt nach Beispiel 5) mit 8,5 g Ammoniak, 1,5 g Wasser und 20 ml Dichlormethan 15 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

30

Ausbeute: 0,95 g weisse Kristalle

Schmp.: 135–137°C

ee-Wert: 97,8% (GC)

Beispiele 7 und 8

35

Analog zu Beispiel 3 wurde das nach Beispiel 2 hergestellte Betain mit Bromwasserstoffsäure bzw. Maleinsäure versetzt. Das so erhaltene Salz wurde einmal aus Acetonitril (Bromid) bzw. Aceton (Hydrogenmaleat) umkristallisiert. Das Kristallisat zeigte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine Anreicherung der (R,S)-Diastereomeren im Verhältnis (R,S):(R,R) = 3:1 (Bromid) bzw. 2,5:1 (Hydrogenmaleat).

40

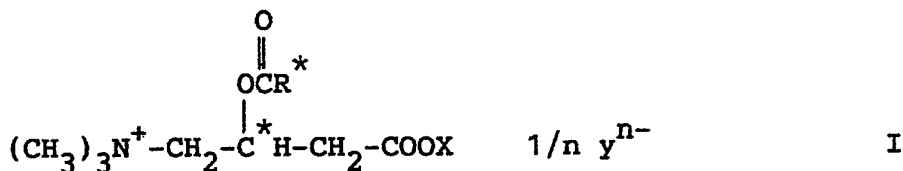
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Carbonsäuren, Carbonsäureamide oder Carbonsäureester durch Racematspaltung, dadurch gekennzeichnet, dass eine racemische Carbonsäure oder ein racemisches Carbonsäurehalogenid durch Umsetzung mit optisch aktivem Carnitin oder einem Salz davon direkt oder über einen Anionenaustausch in ein Gemisch der diastereomeren Ester der Carbonsäure mit einem Salz oder inneren Salz des Carnitins der allgemeinen Formel

45

50

55



60

worin $\text{R}^*-\text{C}-$ der Acylrest der Carbonsäure ist und entweder X Wasserstoff und Y^{n-} ein Anion einer ein- oder mehrbasischen anorganischen oder organischen Säure H_nY und n eine positive ganze Zahl ist oder im Falle eines inneren Salzes X für eine negative Ladung steht und Y^{n-} nicht vorhanden ist, übergeführt wird, welches durch fraktionierende Kristallisation in die beiden diastereomeren Ester beziehungsweise deren Salze aufgetrennt wird, aus denen anschliessend durch Spaltung der Esterbindung

65

die optisch aktive Carbonsäure beziehungsweise deren Amid oder Ester freigesetzt und von dem zurückgebildeten Carnitin abgetrennt wird.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Carbonsäurehalogenid das Carbonsäurechlorid eingesetzt wird.

5 3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Salz von optisch aktivem Carnitin das Carnitinhydrochlorid eingesetzt wird.

4. Verfahren nach Patentansprüchen 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Carbonsäurechlorids mit dem Carnitinhydrochlorid in Dichloressigsäure durchgeführt wird.

10 5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das optisch aktive Carnitin beziehungsweise dessen Salz in der L-Konfiguration eingesetzt wird.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die fraktionierende Kristallisation der diastereomeren Ester mit deren Hydrogenoxalaten durchgeführt wird.

7. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass zur Spaltung der Esterbindung der getrennten diastereomeren Ester wässriges Alkalihydroxid eingesetzt wird.

15 8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass zur Spaltung der Esterbindung der getrennten diastereomeren Ester Ammoniak in Gegenwart von Wasser eingesetzt und die optisch aktive Carbonsäure als Amid erhalten wird.

9. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass (S)-(+)-2,2-Dimethylcyclopropan-carbonsäure hergestellt wird.

20 10. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass (S)-(+)-2,2-Dimethylcyclopropan-carboxamid hergestellt wird.

11. Verwendung von optisch aktivem Carnitin und/oder Salzen von optisch aktivem Carnitin zur Racematspaltung von Carbonsäuren gemäss Patentanspruch 1.

25

30

35

40

45

50

55

60

65