

P0201418

A2

Eljárás R-(-)-karnitin előállítására S-(-)-klórszukcinsavból
vagy annak származékából

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány L-karnitin belső sójának előállítására vonatkozik, melynek egy (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

X_1 és X_2 jelentése egymástól függetlenül hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, fenoxicssoport, halogénatom; vagy X_1 és X_2 együtt oxigénatomot jelent, és az így kapott vegyület a szukcinsav-anhidrid egy származéka -

Y jelentése halogénatom, meziloxi- vagy toziloxicssoport; egy hidriddel redukáljuk, ahol az említett hidridet a kezelendő (I) általános képletű vegyülethez függően választjuk meg,

majd ezt követően a kapott vegyületet bázissal, majd trimetil-aminnal kezeljük.

PK

Eljárás R-(-)-karnitin előállítására S-(-)-

-klórszukcinsavból vagy annak származékából

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány R-(-)-karnitin [L-(-)-karnitin vagy R-(-)-3-hidroxil-4-(trimetilammónium)butirát], a továbbiakban a rövidség kedvéért csak L-karnitinnak nevezett vegyület előállítási eljárására vonatkozik S-(-)-klórszukcinsavból vagy annak származékából kiindulva.

Mint ismert, a karnitin egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, és az L-karnitin enantiomer az az izomer, amely jelen van az élő szervezetekben, ahol alapvető szerepet játszik a zsírsav metabolizmusban, és aktívan működik a zsírsavak mitokondriális membránokon keresztüli transzportjában. Ezért az L-karnitin azon túlmenően, hogy életmentő hatóanyag azoknak, akik genetikai eredetű L-karnitin hiányban szenvednek, és azon túlmenően, hogy használják átmeneti L-karnitin hiány esetében, például hemodialízis után (US 4 272 549 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, Sigma-Tau), fontos szerepet játszik az energia metabolizmusban, és a szív funkció fokozására képes nemtoxikus természetes termékként tartják számon. Ezért használják kiegészítő hatóanyagként különböző szívbetegségek, például ischémia, angina pectoris, arritmia, stb. kezelésében (US 4 649 159 és US 4 656 191 számú szabadalmi leírások, Sigma-Tau). Az L-karnitint és származékait továbbá jelentős mértékben használták szérumban lipidcsökkentő szerekként, görcsoldókként és vérvérvétel tartósítószerként. Az egyik származékát, a propionil-L-Aktaszám: 95678-8932-KT/KmO

-karnitint (Dromos®) a közelmúltban dobták az olasz piacra időszakos sántítás kezelésére [US 4 968 719, EP 0793962, Sigma-Tau].

Továbbá jelentősen növekvő igény van L-karnitin táplálék-kiegészítőként való alkalmazására az úgynevezett "egészséges ételek" vagy "gyógyító táplálékok" ("nutraceuticals") területén.

Mindez magyarázatot ad arra, hogy az L-karnitint miért állítják elő ipari méretekben nagy mennyiségben, és miért tettek számos kísérletet az L-karnitin ipari előállítási eljárásának javítására a költségek és a termék vonatkozásában.

Általánosságban véve az L-karnitin szintézisére alkalmazott szintetikus útvonalak alapján véve három csoportba oszthatók.

Ezek közül az elsőben nem királis vagy racém vegyületekből indulnak ki, és racém köztitermékeken át vezetnek a lépések, melyek közül az egyikben megtörténik a hasznos enantiomerek elválasztása a gyógyászati technológiában jártas szakemberek számára ismert módszerekkel. Bár ennek a szintetikus útvonalnak megvan az az előnye, hogy viszonylag olcsó kiindulási anyagokra támaszkodhat, például racém karnitinamid (US 4 254 053, Sigma-Tau); racém 2,3-diklór-1-propanol [N. Kasai és K. Sakaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1211 (1992)], 3-buténsav [D. Bianchi, W. Cabri, P. Cesti, F. Francalanci, M. Ricci, *J. Org. Chem.*, **53**, 104 (1988); racém 3-klór-2-hidroxi-trimetilammónium-klorid [R. Voeffray, J. C. Perlberger, L. Tenud és J. Gosteli, *Helv.*

Chim. Acta, **70**, 2058 (1987); racém epiklórhidrin [H. Löster és D. M. Müller, *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss. R.*, **34**, 212 (1985)], diketán [L. Tenud, Lonza, DE 2 542 196, 2 542 227 és DE 2 518 813] lehet a kiindulási anyag, azonban megvan az a hátránya is, hogy a hasznos enantiomernek a racém elegyből való elkülönítésekor elméletileg az elválasztandó termék 50%-a kárba megy. A gyakorlatban tehát ebben a szintetikus lépésben a hozam lényegesen alacsonyabb (US 4 254 053 szabadalmi leírás, Sigma-Tau) és megvan az a hátrány, hogy vissza kell nyerni a racém elegy elválasztásához használt királis vegyületet.

A második szintetikus útvonal szintén nemkirális termékekből indul ki, és a kívánt konfigurációjú királis centrumot "kiépítik" királis környezetben végzett szintetikus lépésekkel akár katalizátorok útján (H.C. Kolb, Y.L. Bennani és K.B. Sharpless, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 133 (1993); H. Takeda, S. Hosokawa, M. Aburatani és K. Achiwa, *Synlett*, 193 (1991); M. Kitamura, T. Ohkuma, H. Takaya és R. Noyori, *Tetrahedron Lett*, **29**, 1555 (1988), akár enzim útján (US 4 707 936, Lonza). Ennek az útvonalnak a hátrányai a katalizátorok magas költsége, és az a tény, hogy akkor, amikor a királis centrumot katalitikusan építik ki, általában lehetetlen a tiszta enantiomert megkapni, ehelyett keveréket kapunk, amely a hasznos izomer különböző mértékű enantiomerfeleslegét tartalmazza, és ebből kifolyóan erednek azok a nehézségek hogy két, ugyanazokkal a fizikai-kémiai jellemzőkkel jellemezhető vegyületet el kell választani. Mikroorganizmusok alkalmazása esetén fo-

lyamatos ciklusú reaktorokban a kiindulási vegyületek végtermékekké való átalakítása sohasem teljes, és a végterméket alaposan meg kell tisztítani minden sejt eredetű szerves szennyeződéstől, amelyek veszélyesek olyan tekintetben, hogy potenciális allergének.

A harmadik szintetikus útvonal királis kiindulási anyagok alkalmazását foglalja magában, amelyeket olyan reakciók sorozatán keresztül alakítanak át L-karnitinné, amelyek abban az esetben, ha a királis centrumot érintik, sztereospecifikusak, azaz a centrum sztereokémiája vagy megmarad, vagy teljesen átalakul a reakció során, amit nem mindig könnyű elérni. Másrészt, ha a szintézis lépés nem érinti a királis centrumot, akkor a termék enantiomer feleslegének (ee) a kiindulási anyagéval egyezőnek, vagy ahhoz nagyon közelinek kell lennie, ami azt jelenti, hogy a "racemizáló" reakciókörülményeket körültekintően el kell kerülni. Egy másik korlátot jelent a királis kiindulási vegyületek ára, amely általában sokkal magasabb a nem királis termékekénél. Ezeknek a nehézségeknek a hatása az volt, hogy a különféle királis termékekből, például R-(-)-epiklórhidrinből [M. M. Kabat, A.R. Daniewski és W. Burger, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2663 (1997)]; D-galaktono-1,4-laktonból [M. Bols, I. Lundt és C. Pedersen, *Tetrahedron*, **48**, 319 (1992)], R-(-)-maleinsavból [F. B. Bellamy, M., Bondoux, P. Dodey, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7323 (1990); R-(+)-4-klór-3-hidroxivajsav [C. H. Wong, D. G. Drueckhammer és N. M. Sweers, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4028 (1985); D. Seebach, F. Giovannini és B. Lamatsch,

Helv. Chim. Acta, **68**, 958 (1985); E. Santaniello, R. Casati és F. Milani, *J. Chem. Res., Synop.*, 132 (1984); B. Zhou, A. S. Gopalan, F. V. Middlesworth, W. R. Shieh és C. H. Sih; *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5925 (1983)]; 4-hidroxi-L-prolinából [P. Renaud és D. Seebach, *Synthesis*, 424 (1986)]; (-)- β -pinénből [R. Pellegata, I. Dosi, M. Villa, G. Lesma és G. Palmisano, *Tetrahedron*, **41**, 5607 (1985); L-aszkorbinsavból vagy arabinózból [K. Bock, I. Lundt és C. Pederson; *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **37**, 341 (1983)]; D-mannitból [M. Fiorini és C. Valentini, Anic, EP 60595] (S)-3-aktivált hidroxibutirolaktonból (WO 99/05092) kiinduló eljárások egyikét sem alkalmazták L-karnitin ipari méretű előállítására.

Egy külön eset a Sigma Tau 1 256 705 számú olasz szabadalmi bejelentése, amelyet az első és második szintetikus útvonalak keverékeként foghatunk fel. Az itt ismertetett eljárás tulajdonképpen L-karnitin előállítása D-(+)-karnitinből kiindulva, amelyet az L-karnitin karnitinamid racém elegyének kámforsavval való rezolúciójával végzett előállítási eljárásának melléktermékeként kapunk (US 4 254 053, Sigma-Tau).

A fent említett szakirodalmi és szabadalmi hivatkozások csupán érzékeltetni kívánják a megoldások sokaságát, amelyet L-karnitin gazdaságilag előnyös előállítási eljárása céljából dolgoztak ki. A helyzet az, hogy az a min-dössze két eljárás, amely iparilag és gazdaságilag elfogadhatónak bizonyult, azok az eljárások, amelyet az L-karnitin két fő gyártója, a Sigma-Tau és a Lonza alkal-

maz, ahogyan az a két fent említett szabadalmi leírásban az US 4 254 053 és az US 4 708 936, 1978-ra és 1989-re visszanyúló szabadalmi leírásokban ismertettek.

Az alábbiakban röviden ismertetjük a találmány szerinti megoldást.

Egy olyan eljárást találtunk, amelynél királis termékekből indulunk ki, és ugyanakkor megoldjuk a "harmadik útvonal" problémáit, azaz a kiindulási termékek költségének problémáját és azt, hogy sztereospecifikus és regiospecifikus reakciókra van szükség annak érdekében, hogy S-(-)-klór-szukcinsavat vagy annak egy származékát L-karnitinná alakítsuk. Az L-karnitint gyakorlatilag tisztán kapjuk, benne a D-karnitin százalékos aránya kisebb, mint 0,2%.

Az itt ismertetett találmány közelebbről L-karnitin belső sójának előállítási eljárására vonatkozik, melynek értelmében egy (I) általános képletű vegyület alkalmas redukálószerrel redukálunk, ahol az (I) általános képletben

X_1 és X_2 jelentése egymástól függetlenül hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, fenoxicssoport, halogénatom; vagy X_1 és X_2 együtt oxigénatomot jelent, és az így kapott vegyület a szukcinsav-anhidrid egy származéka;

Y jelentése halogénatom, meziloxi- vagy toziloxicssoport;

majd a kapott vegyületet bázissal, és ezt követően trimetil-aminnal kezeljük.

Az 1-4 szénatomos alkoxicsoportokra példaként említhetjük a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi- és terc-butoxi-csoportot. Előnyös a metoxi- és az etoxicsoport. A halogénatomokra példaként említhetjük a klór-, bróm- és jódatomot. Előnyös a klóratom.

Az (I) általános képletű vegyület redukcióját alkalmas redukálószerrel hajtjuk végre, amelyet a szakterületen jártas szakember a rendelkezésre álló bázisok közül megválaszthat a szakterületen meglévő általános tudása alapján. A találmány szerinti eljárás megvalósítására alkalmas itt ismertetett redukálószer a hidridek. A hidridekre példaként említhetjük a diboránt, a kevert hidrideket, például lítium- és alumínium-hidridet, lítium- vagy nátrium-borohidridet. Az alkalmas redukálószerket a kezelendő (I) általános képletű vegyülettől függően választjuk meg. Ezt a megválasztást a szakterületen jártas szakember az általános tudása alapján képes elvégezni, így további magyarázatra nincs szükség.

A találmány szerinti eljárást alkalmas reakcióközegben, például szerves oldószerben, előnyösen aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban (THF), dioxánban, etilén-glikolban, dimetil-éterben (DMF) vagy 2-metoxi-etil-éterben (diglim) hajtjuk végre.

A reakció hőmérsékletét, a reaktánsok koncentrációját és minden más, a reakciókörülmények meghatározásához fontos paramétert meghatározhatjuk szokásos szerves kémiai kézikönyvek tanulmányozása útján.

A találmány egy első megvalósítási módjában az (I) általános képletű vegyület S-(-)-klórszukcinsav (X_1 és X_2 jelentése hidroxilcsoport és Y jelentése klóratom). Az említett savat jó hozamokkal előállíthatjuk sztereospecifikus reakcióval, például L-aszparaginsavból [S-(+)-aszparaginsav], [J. A. Frick, J. B. Klassen, A. Bathe, J. M. Abramson és H. Rapoport, *Synthesis*, 7, 621 (1992) és az ott ismertetett hivatkozások], vagy kereskedelmi forgalomban beszerezhetjük.

Ebben az első megvalósítási módban a redukálószer diborán.

A karnitin belső sóját ezután az S-(-)-klórszukcinsav termék redukálásával kapjuk anélkül, hogy bármely közti-terméket el kéne különíteni, vizes nátrium-hidroxiddal és trimetil-aminnal való kezeléssel. A reakció hőmérséklete nem döntő, és alkalmas módon megválaszthatjuk a választott reakcióközeg alapján, a reaktánsok koncentrációjának és a reakció sikeres kihasználásához szükséges egyéb paramétereknek a figyelembevételével. A reakciót például végrehajthatjuk szobahőmérsékleten, de a reakciókörülményekkel összeegyeztethető magasabb hőmérsékleteket is alkalmazhatunk.

A találmány egy második megvalósítási módjában az (I) általános képletű vegyületben X_1 jelentése hidroxilcsoport, X_2 jelentése metoxicsoport, és Y jelentése halogénatom, előnyösen klóratom. Ezt az előnyös vegyületet előállíthatjuk például S-(-)-klórszukcinsavból kiindulva a fentiek szerint, a megfelelő anhidriden keresztül történő át-

alakítás útján. Különféle 2-halogén-szubsztituált szukcinsavakat ismert eljárások szerint állítunk elő.

Az átalakítást úgy hajtjuk végre, hogy S-(-)-klórszukcinsavat dehidratálószerrel, előnyösen acetil-klorid és ecetsav elegyével, vagy ecetsav-anhidriddel kezeljük szobahőmérséklet és 90°C közötti hőmérsékleten. Lehetséges olyan más átalakítási módokat is alkalmazni eltérő reagensekkel, reakcióközeggel és körülményekkel, amelyeket a szakember az általános tudásából képes levezetni. Az így kapott S-(-)-klórszukcinsav-anhidridet megfelelő mennyiségű metanollal kezeljük a kívánt (I) általános képletű vegyület előállítására céljából. (I) általános képletű vegyületeket előállíthatunk a találmány szerinti megoldás egy második megvalósítási módjának különféle változatai szerint, amelyekben X_2 jelentése valamely kitűzött alkoxi- vagy fenoxicsoport, úgy, hogy a kiindulási anhidrid kezelésénél a megfelelő alkoholt vagy fenolt használjuk.

Ebben a második megvalósítási módban a redukálószer egy kevert hidrid, így például lítium-borohidrid vagy lítium- és alumínium-hidrid.

Ezután a karnitin belső sóját közvetlenül kapjuk az 1-metil-hidrogén-(S)-2-klórszukcinát redukciós termékéből anélkül, hogy bármely köztiterméket el kéne különíteni, vizes, nátrium-hidroxiddal és trimetil-aminnal való kezeléssel, az első megvalósítási módnál ismertetettel azonos módon.

A találmány egy harmadik megvalósítási módjában az (I) általános képletű vegyületben X_1 és X_2 jelentése halogén-

atom, előnyösen klóratom, és Y jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, és még előnyösebben X_1 és X_2 és Y egyaránt klóratom. Az S-(-)-klórszukcinsav-dikloridot előállíthatjuk S-(-)-klór-szukcinsavból a savkloridok előállítására ismert reakciókkal. A találmányban előírányzott más halogénszármazékokat is előállíthatunk ugyanezen a módon.

Ebben a harmadik megvalósítási módban a redukálószer nátrium-borohidrid.

Ezután a karnitin belső sóját közvetlenül kapjuk az előző reakció redukciós termékéből, pontosan ugyanolyan módon, ahogyan azt a fenti eseteknél leírtuk.

A találmány egy negyedik megvalósítási módjában az (I) általános képletű vegyületben X_1 és X_2 jelentése hidroxilcsoport, és Y jelentése meziloxicsoport. Az említett vegyületet előállíthatjuk S-almasavból és metánszulfonil-kloridból kiindulva, ismert hidroxisav funkcionálizálási reakciókkal. Az olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése toziloxicsoport, ugyanilyen módon állítjuk elő.

Ebben a negyedik megvalósítási módban a redukálószer diborán. A karnitin belső sóját ezután az előző reakció redukciós termékéből állítjuk elő, pontosan ugyanolyan módon, ahogyan azt a fenti eseteknél ismertettük.

A találmány egy ötödik megvalósítási módjában az (I) általános képletű vegyületben X_1 és X_2 jelentése metoxicsoport, és Y jelentése halogénatom, előnyösen klóratom. Az említett előnyös vegyületet előállíthatjuk például a *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3852-3856 (1952) szakirodalmi

helyen ismertetett módon S-(-)-klórszukcinsavból és diazometánból kiindulva, vagy metanollal és sav katalízissel, előnyösen dehidratálószeres jelenlétében.

Ebben az ötödik megvalósítási módban az előnyös redukálószer egy kevert hidrid, így például lítium-borohidrid vagy lítium- és alumínium-hidrid.

A karnitin belső sóját ezután az előző reakció redukciós termékéből kapjuk pontosan ugyanolyan módon, ahogyan azt a fenti eseteknél ismertettük.

A találmány egy hatodik megvalósítási módjában az (I) általános képletű vegyületben X_1 és X_2 együttes jelentése oxigénatom és Y jelentése halogénatom, vagy meziloxi- vagy toziloxicsoport, előnyösen halogénatom, előnyösen klóratom.

Ezt a hatodik megvalósítási módot az alábbiakban különösen részletesen ismertetjük, mivel ez az előnyös megvalósítási mód, amely S-(-)-klórszukcinsav L-karnitinná való alakítását foglalja magában S-(-)-klórszukcinsavanhidriden keresztül.

E megvalósítási mód szerint az L-karnitin belső sójának előállítását az alábbi lépéseket foglalja magában:

a) az S-(-)-klórszukcinsavat a megfelelő S-(-)-klórszukcinsav-anhidriddé alakítjuk át;

b) az S-(-)-klórszukcinsav-anhidridet kevert hidriddel redukáljuk oldószer jelenlétében, és a kapott vegyületet anélkül, hogy elkülönítenénk, közvetlenül átalakítjuk L-karnitin belső sójává alkáli-hidroxiddal és trimetil-aminnal való kezeléssel.

Ezt az eljárást az 1. reakcióvázlaton illusztráljuk.

Az alábbiakban ismertetjük a találmány szerinti eljárás legelőnyösebb kiviteli alakját.

S-(-)-klórszukcinsav előállítása

Az ipari méretű szintetikus eljárásoknál az egyik fő problémát a reaktánsok és egyéb anyagok, így oldószerek és segédanyagok ára és a végtermék hozama közötti arány jelenti.

A vegyipari technológiában egyre gyakrabban használnak királis vegyületeket, melyeknek tekintélyes mennyiségű piaci előállítását hátrányosan befolyásolják a költségek és az előállítás nehézségei.

Az S-(-)-klórszukcinsavat még mindig egyáltalán nem könnyű beszerezni a kereskedelmi forgalomban, ami felveti azt a gondolatot, hogy gazdaságilag kedvezőbb lehet előállítani a saját szintézis eljárásokon belül, ahol köztiterméként használjuk.

A fentiekben hivatkozott szakirodalmi helyen [J. A. Frick és munkatársai, 1992] az S-(-)-klórszukcinsav előállítását egyszerűen így jellemzik: "S-aszparaginsavat S-klórszukcinsavvá alakítunk át nátrium-nitrittel való kezeléssel sósavban". Az idézett mű 621. oldalán levő diagramban az S-aszparaginsav S-klórszukcinsavvá alakításának lépésében a hozam 70%. A kísérleti részben az egyetlen példa S-brómszukcinsavra vonatkozik 88% hozammal. A brómszukcinsav előállításának körülményei nem egyeznek meg azokkal, amelyeket klórszukcinsavra ismertettek, bár azokat analógia alapján példaként veszik. Ipari szempontból a

brómszukcinsav Frick és munkatársai által ismertetett előállítási eljárása nem túl kedvező gazdasági szempontból. Először is a reakcióelegy nagyon nagy hígítású; például az S-(+)-aszparaginsav 5 vegyes% arányban van jelen a végső reakcióelegyben. Egy külön hátrány lép fel a végtermék extrakció általi izolálásának esetében, amelyhez nagy mennyiségű etil-acetátra van szükség 3 vegyes%-os S-(-)-brómszukcinsav oldat előállításához. Ezenkívül a 88% sztöchiometriai hozammal kapott végtermék nem nagyon tiszta, különösen optikai tisztaság szempontjából (e.e. = 94%).

Az itt ismertetett találmány kifejlesztésének során egy javított eljárást találtunk S-(-)-klórszukcinsav előállítására, amely lehetővé tesz legalább mintegy 80%-os, magasabb hozam elérését, jobb reakciókörülményeket, különösen a reakciótérfogatok tekintetében, és a termék izolálását és a reaktánsok újra felhasználását, így ebből következően az ipari előállítás költségeinek csökkentését.

Tehát az itt ismertetett találmány keretei közé tartozik egy eljárás S-(-)-klórszukcinsav előállítására, melynek értelmében S-(+)-aszparaginsavat és nátrium-nitritet reagáltatunk sósavas vizes közegben nátrium-klorid jelenlétében, és a haladás abban áll, hogy a reakcióterméket kicsapással különítjük el a reakcióelegy hűtése útján.

A találmány tárgya továbbá egy eljárás S-(-)-klórszukcinsav előállítására, melynek értelmében S-(+)-aszparaginsavat és nátrium-nitritet reagáltatunk sósavas vizes közegben, ahol a haladás abban áll, hogy reakciókö-

zégként egy előző előállítási reakció anyaoadatát használjuk fel, ahol az anyaoadatot legalább részben az első eljárásban előírányzott nátrium-klorid és sósav helyettesítőjeként használjuk. Egy második eljárás szerint az előző reakció termékének mosófolyadékát is felhasználjuk az anyaoadaton kívül.

Az S-(-)-klórszukcinsav találmány szerinti előállítási eljárása magában foglalja S-(+)-aszparaginsav reagáltatását nátrium-nitrittel, nátrium-klorid és tömény sósav jelenlétében.

Az S-(+)-aszparaginsav nátrium-kloridhoz viszonyított molaránya 1:0,3 és 1:0,5 közötti, előnyösen 1:0,35 és 1:0,45 közötti. A kicsapást -10°C és -20°C között, előnyösen -15°C -on hajtjuk végre.

Az itt ismertetett találmány szerint az S-(+)-aszparaginsav koncentrációja 15 vegyes%-nál nagyobb, és előnyösen 16 vegyes% a reakcióelegyben.

Ennek a folyamatnak egy első megvalósítási módjában S-(+)-aszparaginsavat szuszpendálunk demineralizált vízben 1 kg/l és 0,5 kg/liter közötti, előnyösen 0,66 kg/liter tömeg/térfogat arányban, nátrium-klorid jelenlétében a fent ismertetett molarányban, és tömény sósavat adunk hozzá úgy, hogy az S-(+)-aszparaginsav és a sósav aránya 0,35 kg/liter és 0,55 kg/liter közötti, előnyösen 0,45 kg/liter legyen. A reakcióelegyet 0°C hőmérséklet alá hűtjük, előnyösen -5°C -ra. A folyamat egy előnyös megvalósítási módjában a reakcióelegyet inert gáz atmoszférával, például nitrogén- vagy argongáz atmoszférával védjük. Ezután adjuk

hozzá a nátrium-nitritet részletekben keverés közben 1,2 és 2,5 közötti, előnyösen 1,78 molarányban. A nátrium-nitritet hozzáadhatjuk szilárd formában vagy megfelelő mennyiségű vízben oldva. Ha a nátrium-nitritet oldat formájában adjuk hozzá, akkor ez utóbbit alkalmas módon az aszparaginsav szuszpenzió előállításához előirányozott víz egy részével állítjuk elő. A nátrium-nitrit hozzáadását a reakcióhőmérséklet ellenőrzése mellett végezzük.

A reakció előrehaladását nyomon követhetjük a fejlődő nitrogéngáz megfigyelésével. Mihelyt a reakció megkezdődött, a nitrogéngáz fejlődése helyettesítheti a fent említett inert atmoszférát.

A reakció teljessé tételének elősegítése céljából ha a nátrium-nitrit hozzáadását befejeztük, a reakció hőmérsékletét növelhetjük akár úgy, hogy hagyjuk magától melegedni, akár úgy, hogy melegítjük az oldatot. A hőmérsékletet előnyösen 0 °C-ra növeljük.

A termék elkülönítését szokásos eljárások alkalmazásával végezzük, de az itt ismertetett találmány vonatkozásában azt találtuk, hogy a végtermék kicsapása hűtéssel, például -15 °C-ra való hűtéssel különösen előnyös, főleg a reakcióelegyben jelen lévő szerves szennyeződések tekintetében (el nem reagált fumársav, almasav és aszparaginsav).

Ipari szempontból a találmány szerinti megoldás előnyös, akár egymást követő ciklusokban, akár folyamatosan alkalmazzuk. Az S-(-)-klórszukcinsav egymást követő ciklusokban történő előállítása tulajdonképpen lehetővé teszi, hogy a reaktánsok egy részét visszanyerjük.

Az anyaoldatokat és adott esetben az első reakció (A REAKCIÓ) mosóoldatait is reakcióközegként felhasználjuk egy további előállításnál (B REAKCIÓ). Előnyösen az A REAKCIÓ anyaoldatait (tulajdonképpen sóoldat) alacsony hőmérsékleten (például -15°C -on) elegyíthetjük a következő reakció (B REAKCIÓ) más komponenseivel, amellyel hűtést spórolunk meg, és lerövidítjük a folyamat idejét. Előnyösen az A REAKCIÓBAN a reakcióközeg tartalmazza a B REAKCIÓ mosófolyadékát is. Az A REAKCIÓBAN a reakcióközeg tartalmazhatja a B REAKCIÓ mosófolyadékait is.

Tehát az itt ismertetett találmány tárgya továbbá egy eljárás S-(-)-klórszukcinsav előállítására, melynek értelmében S-(+)-aszparaginsavat és nátrium-nitritet reagáltatunk sósavas vizes közegben, ahol a haladás abban áll, hogy reakcióközegként az előző előállítási reakció (mint fent) anyaoldatát használjuk, ahol az anyaoldatot legalább részben az első reakciónál előírányzott nátrium-klorid és sósav helyettesítőjeként használjuk. Az anyaoldatokat előnyösen közvetlenül visszaforgatjuk az S-(-)-klórszukcinsav előző reakciónál előírányzott kicsapási hőmérsékletén, így a még hozzáadandó reagensekkel elegyítve a kiindulási elegy hőmérséklete mintegy -5°C , ezzel azonnal elérjük ennek a reakciónak a normális hőmérsékletét. Előnyösen az előző reakcióból származó mosófolyadékokat is alkalmazhatjuk az anyaoldaton kívül.

Alternatív módon a találmány szerinti megoldás magában foglalja S-(+)-aszparaginsav és nátrium-nitrit reagáltatását sósavas vizes közegben, ahol a haladás abban áll, hogy

reakcióközegként az előző előállítási reakció anyaoldatát használjuk, ahol az anyaoldatot legalább részben az előirányzott nátrium-klorid és sósav helyettesítőjeként használjuk, és az S-(-)-klórszukcinsavat extrahálással különítjük el. Ebben az esetben 90% feletti hozamot érünk el bármiféle szervesetlen szennyeződés nélkül.

Az anyaoldatokat előnyösen közvetlenül visszaforgatjuk az S-(-)-klórszukcinsav előző reakciónál előirányzott kicsapási hőmérsékletén, így a még hozzáadandó reagensekkel elegyítve a kiindulási elegy hőmérséklete mintegy -5°C , ezzel azonnal elérjük ennek a reakciónak a normális hőmérsékletét. A találmány szerinti eljárás még előnyösebb, ha L-karnitin előállítási eljárása részként alkalmazzuk, amely az itt ismertetett találmány célja.

Az itt ismertetett kicsapási eljárás szerint kapott S-(-)-klórszukcinsav valójában 15 és 25% közötti arányban nátrium-kloridot tartalmaz, de közvetlenül felhasználhatjuk S-(-)-klórszukcinsav-anhidrid előállítására, ahol a nátrium-klorid tartalmat könnyen eltávolíthatjuk.

Tehát a találmány egy további tárgya egy eljárás S-(-)-klórszukcinsav-anhidrid előállítására, amelynek értelmében S-(-)-klórszukcinsavat és ecetsav-anhidridet reagáltatunk, ahol a haladás abban áll, hogy közvetlenül a fent ismertetett eljárásból származó S-(-)-klórszukcinsavat használjuk fel.

S-(-)-klórszukcinsav-anhidrid előállítása

Az S-(-)-klórszukcinsav-anhidrid, amelyet S-(-)-klórszukcinsavból állítunk elő úgy, hogy a dikarbonsavat an-

hidriddé alakítjuk, egy új termék, ezért az itt ismertetett találmány ezt a vegyületet reakció köztiterméként foglalja magában az itt ismertetett eljárásban. Az átalakítást úgy hajtjuk végre, hogy S-(-)-klórszukcinsavat dehidratálószerrel kezelünk, előnyösen acetil-klorid/ecetsav vagy ecetsav-anhidrid alkalmazásával szobahőmérséklet és 90 °C közötti hőmérsékleten.

A karnitin belső sóját ezután S-(-)-klórszukcinsav-anhidridből állítjuk elő redukálással kevert hidrid, előnyösen nátrium-borohidrid alkalmazásával alkalmas reakcióközegben, így például szerves oldószerben, előnyösen aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban (THF), monoglimben, diglimben, dioxánban, etil- vagy metil-acetátban (EtOAc vagy MeOAc) vagy ugyanezek elegyében, és az így kapott nyersterméket vizes nátrium-hidroxiddal és trimetil-aminnal reagáltatjuk szobahőmérséklet és 120 °C közötti hőmérséklet közötti, előnyösen 60 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten.

Az 1-metil-hidrogén-(S)-2-klórszukcinát, az (S)-2-klórszukcinoil-diklorid és az (S)-metánszulfoniloxi-szukcinsav új vegyületek, és a találmány szerinti eljárás köztitermékeiként igényeljük ezeket.

Az L-karnitin belső sóját savval sóvá alakíthatjuk a 2. reakcióvázlat szerint, ahol X^- jelentése például halogenid ion (előnyösen klorid), savszulfonát, metánszulfonát vagy sav-fumarát; vagy a 3. reakcióvázlat szerint, ahol X_2^- egy dikarbonsav ellenionja, például tartarát ion vagy munkát ion.

Természetesen lehetséges minden lehető sóképzési módszer alkalmas ellenionokkal, általában nemtoxikus savak ellenionjaival, amelyek a gyógyászati, táplálkozási és takarmányozási alkalmazásra elfogadottak, valamint az L-karnitin és származékaik, például acil-karnitinok, karnitin-észterek és acil-karnitin-észterek előírányzott alkalmazásaira elfogadottak.

Az alábbi példákban tovább szemléltetjük az itt ismertetett találmányt.

1. példa

S-(-)-klórszukcinsav "A REAKCIÓ"

200 g (1,50 mol) L-aszparaginsav, 40 g (0,68 mol) nátrium-klorid, 440 ml (523,6 g) 37%-os sósavoldat (193,74 g HCl, 5,32 mol), 200 ml demineralizált víz és 100 ml, a B REAKCIÓban kapott termék mosóoldata (lásd 2. példa) keverékéhez erőteljes keverés közben hozzáadunk 184 g (2,66 mmol) szilárd nátrium-nitritet mintegy 2 óra leforgása alatt -5 °C-on nitrogénsátor alatt. Ugyanezen a hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd a hőmérsékletet +0 °C-ra növeljük mintegy 1 óra alatt, és az elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk még 1 órán át, majd a hőmérsékletet -15 °C-ra csökkentjük. Ezen a hőmérsékleten tartjuk 1,5 órán át, majd az elegyet vákuumszűrésnek vetjük alá Büchner-tölcséren, és vákuumszivattyúval való szívás alatt hagyjuk száradni mintegy fél órán át. Ezután a szilárd anyagot 80 ml vízzel mossuk 0 °C hőmérsékleten, és vákuumszűrőn hagyjuk még 1,5 órán át.

A nyersterméket vákuumban szárítjuk egy kemencében 40 °C-on. Benne mintegy 15-20% nátrium-klorid szennyeződés található.

A jelen lévő szennyezések moláris aránya az NMR spektrum alapján számolva az alábbi:

fumársav	0,1-0,2 tömeg%
almasav	0,1-0,4 tömeg%
aszparaginsav	0,1-0,2 tömeg%.

Az S-(-)-klórszukcinsav hozama 100% tisztasággal számolva 80-81%.

2. példa

S-(-)-klórszukcinsav "B REAKCIÓ"

Az előző reakcióból származó anyaooldat és mosóoldatok elegyéhez (mintegy 650 ml) erőteljes keverés közben hozzáadunk 200 g (1,50 mol) L-aszparaginsavat, 360 ml (428,4 g) 37%-os sósavoldatot (158,51 g HCl, 4,35 mol) és 100 ml demineralizált vizet; majd 184 g (2,66 mol) szilárd nátrium-nitritet mintegy 2 óra leforgása alatt -5 °C-on nitrogén sátor alatt. Ugyanezen a hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd a hőmérsékletet +0 °C-ra növeljük mintegy 1 óra alatt, és az elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk még 1 órán át, majd a hőmérsékletet -15 °C-ra csökkentjük. Ezen a hőmérsékleten tartjuk 1,5 órán át, majd az elegyet vákuumszűrésnek vetjük alá Büchner-tölcséren, és vákuumszivattyúval való szívás alatt hagyjuk száradni mintegy fél órán át. Ezután a szilárd anyagot 80 ml vízzel mossuk 0 °C hőmérsékleten, és vákuumszűrőn hagyjuk még 1,5 órán át.

A nyersterméket vákuumban szárítjuk egy kemencében 40°C-on. Benne mintegy 15-20% nátrium-klorid szennyeződés található.

A jelen lévő szennyezések moláris aránya az NMR spektrum alapján számolva az alábbi:

fumársav	0,1-0,2 tömeg%
almasav	0,1-0,4 tömeg%
aszparaginsav	0,1-0,2 tömeg%.

Az S-(-)-klórszukcinsav hozama 100% tisztasággal számolva 86-87%.

A nyerstermék egy mintájának vízből való további átkristályosítása útján kapott tiszta termék olvadáspontja 180-182 °C.

Az A és B reakció összhozama 83-84%.

3. példa

S-(-)-klórszukcinsav-anhidrid

300 g (1,97 mol) S-(-)-klórszukcinsav, az előző reakcióból maradékként ott maradt 45-80 g nátrium-klorid és 241,5 ml (2,56 mol) ecetsav-anhidrid alkotta szuszpenziót 52-55 °C-on keverjük 3,5 órán át. Az oldhatatlan nátrium-kloridot kiszűrjük, és a tiszta, színtelen oldatot vákuumban bepároljuk és szárítjuk. Az ecetsav és az ecetsav-anhidrid utolsó maradékainak eltávolítására a szilárd maradékot 300 ml vízmentes izopropil-éterrel extraháljuk, a szuszpenziót erőteljesen keverjük 5 percig, majd szűrjük és a szilárd anyagot a szűrőn további 90 ml (66 g) friss izopropil-éterrel mossuk. Vízmentes közegben végzett vákuumszárítás után 251,3 g S-(-)-klórszukcinsav-anhidridet

kapunk [hozam: 95%, olvadáspont: 75-80 °C; $[\alpha]_D = -4,16$ ($c = 1,0$, etil-acetát)].

4. példa

S-(-)-klórszukcinsav-anhidrid

53 g (0,347 mol) S-(-)-klórszukcinsav 38 ml (0,40 mol) ecetsav-anhidriddel készült szuszpenzióját 70 °C hőmérsékleten keverjük, amíg a szilárd anyag teljesen fel nem oldódik, majd az ecetsavat és az ecetsav-anhidrid feleslegét vákuumban desztilláljuk. Ekkor az S-(-)-klórszukcinsavat visszanyerhetjük szűréssel, ciklohexánnal való kezelés után, vagy desztillálással 0,5 Hgmm nyomáson. Minden esetben körülbelül 95% hozamot érünk el (=44,4 g, ee $\geq$ 99%).

A $C_4H_3ClO_3$ összegképletre számolt

elemösszetétel: C% 35,72 H% 2,25 N% 26,36

Mért elemösszetétel: C% 35,62 H% 2,20 N% 26,21.

$[\alpha]_D^{25} = -3,78^\circ$ ($c = 10$, EtOAc).

1H -NMR ($CDCl_3$, δ , ppm): 3,21 (dd, $J = 18,7, 5,2$ (1H, $\underline{CHH}$ -CO), 3,59 (dd, $J = 18,7$), 9,0 (1H, $\underline{CHH}$ -CO), 4,86 (dd, $J = 9,0, 5,2$, 1H, $\underline{CH}$ -Cl).

5. példa

1-Metilhidrogén-(S)-2-klórszukcinát

6,00 g (0,0446 mol) (S)-klórszukcinsav-anhidrid 60 ml kloroformmal készült oldatát etanol nélkül -65 °C-on tartjuk, és lassan hozzáadjuk 1,80 ml (0,0446 mol) metanol 20 ml kloroformmal alkotott elegyét. Az oldatot ugyanezen a hőmérsékleten tartjuk 1 órán át, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni 3 óra leforgása alatt. További 2 óra után az oldatot 10 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldattal mos-

suk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. Oszlopkromatográfiás tisztítás után 5,94 g (80%) cím szerinti vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2,89 (1H, dd, CHHCHCl), 3,00 (1H, dd, CHHCHCl), 3,71 (3H, s, COOCH_3), 4,78 (1H, t, CHCl).

6. példa

(S)-2-klórszukcinoil-diklorid

10,00 g (0,0656 mol) (S)-klórszukcinsav 20,0 ml (0,274 mol) tionil-kloriddal alkotott szuszpenzióját 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Hűtés után az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 90-93 °C hőmérsékleten 10 Hgmm nyomáson desztilláljuk, így 12,56 g (85%) cím szerinti vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3,50 (1H, dd, CHHCHCl), 3,60 (1H, dd, CHHCHCl), 5,20 (1H, t, CHCl).

7. példa

(S)-metán-szulfoniloxi-szukcinsav

8,04 g (0,060 mol) (S)-almasav és 9,2 ml (0,120 mol) metánszulfonil-klorid 60,0 ml THF-fel készült oldatát 10 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Hűtés után az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, így 12,60 g (99%) cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2,41 (3H, s, CH_3SO_3), 2,90 (2H, m, CH_2), 5,47 (1H, t, CHOSO_2).

8. példa

Dimetil-(S)-klórszukcinát

7,04 g (0,046 mol) (S)-klórszukcinsav 60 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 2,0 ml tömény kénsavoldatot.

Szobahőmérsékleten 3 nap elteltével az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. Az oldatot 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, és a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után 7,90 g (94%) cím szerinti vegyületet kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3,00 (1H, dd, CHHCHCl), 3,12 (1H, dd, CHHCHCl), 3,61 (3H, s, COOCH_3), 3,71 (3H, s, COOCH_3), 4,77 (1H, t, CHCl).

9. példa

L-karnitin belső sója (S)-2-klórszukcinsav redukálásával

6,00 g (0,039 mol) (S)-klórszukcinsav 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült, -15°C -on nitrogéngáz alatt tartott szuszpenziójához hozzáadunk 58,5 ml (0,0585 mol), tetrahidrofuránnal készült 1 M borán oldatot 2 óra leforgása alatt. 20 óra elteltével ugyanezen a hőmérsékleten az elegyet 5,5 ml vízzel kezeljük, és szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. 11 ml 6 M nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázishoz hozzáadunk 7 ml 40%-os vízzel készült trimetil-amin oldatot, és az oldatot szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradék oldat pH-ját 37%-os sósavoldattal 5-re állítjuk be. Az oldat bepárlása után szilárd anyagot kapunk, amelyet 30 ml metanollal extrahálunk. Az oldhatatlan rész kiszűrésével kapott oldatot vákuumban bepároljuk és szárítjuk. A nyersterméket ioncserélő oszlopon (Amberlite IR 120 H^+ forma) tisztítjuk

2% NH_4OH eluenssel. A tiszta terméket tartalmazó frakciók bepárlásával 3,14 g (50%) L-karnitint kapunk.

10. példa

L-karnitin belső só 1-metil-hidrogén-(S)-2-klórszukcinát redukálásával

6,50 g (0,039 mol) metil-(S)-2-klórszukcinát 30 ml vízmentes DME-vel készült, $-15\text{ }^\circ\text{C}$ -on nitrogéngáz alatt tartott szuszpenziójához 2 óra leforgása alatt részletekben hozzáadunk 0,87 g (0,040 mol) 95%-os lítium-borohidridet. 20 óra elteltével ugyanezen a hőmérsékleten az elegyet a fenti 9. példában ismertetett módon kezeljük, így 3,45 g (55%) L-karnitint kapunk.

11. példa

L-karnitin belső só (S)-2-klórszukcinoil-diklorid redukálásával

7,39 g (0,039 mol) (S)-2-klórszukcinoil-diklorid 30 ml vízmentes DME-vel készült, $-15\text{ }^\circ\text{C}$ -on nitrogéngáz atmoszféra alatt tartott oldatához hozzáadunk 0,74 g (0,0195 mol) nátrium-borohidridet részletekben, 2 óra alatt. Ezen a hőmérsékleten 20 óra elteltével az elegyet a fenti 9. példában ismertetett módon kezeljük, így 2,83 g (45%) L-karnitint kapunk.

12. példa

L-karnitin belső só (S)-2-metánszulfoniloxi-szukcinsav redukálásával

8,27 g (0,039 mol) (S)-metánszulfoniloxi-szukcinsav 30 ml vízmentes THF-fel készült, $-15\text{ }^\circ\text{C}$ -on nitrogéngáz atmoszféra alatt tartott szuszpenziójához 2 óra leforgása

alatt hozzáadunk 58,5 ml (0,0585 mol), tetrahidrofuránnal készült 1M borán oldatot. 20 óra elteltével ugyanezen a hőmérsékleten az elegyet a fenti 9. példában ismertetett módon kezeljük, így 2,51 g (40%) L-karnitint kapunk.

13. példa

L-karnitin belső só dimetil-(S)-2-klórszukcinát redukálásával

7,04 g (0,039 mol) dimetil-(S)-2-klórszukcinát 30 ml vízmentes DME-vel készült, -15 °C-on nitrogéngáz atmoszférára alatt tartott szuszpenziójához 2 óra leforgása alatt részletekben hozzáadunk 0,69 g (0,030 mol) 95%-os lítium-borohidridet. 20 óra elteltével ugyanezen a hőmérsékleten az elegyet a 9. példában ismertetett módon kezeljük, így 3,32 g (53%) L-karnitint kapunk.

14. példa

S-(-)-klórszukcinsav-anhidrid

53 g (0,347 mol) S-(-)-klórszukcinsav 38 ml (0,40 mol) ecetsav-anhidriddel készült szuszpenzióját 70 °C hőmérsékleten keverjük, amíg a szilárd anyag teljesen fel nem oldódik, majd az ecetsavat és az ecetsav-anhidrid feleslegét vákuumban desztilláljuk. Ekkor az S-(-)-klórszukcinsavat visszanyerhetjük szűréssel, ciklohexánnal való kezelés után, vagy desztillálással 0,5 Hgmm nyomáson. Minden esetben körülbelül 95% hozamot érünk el (=44,4 g, ee ≥ 99%).

A $C_4H_3ClO_3$ összegképletre számolt

elemösszetétel: C% 35,72 H% 2,25 N% 26,36

Mért elemösszetétel: C% 35,62 H% 2,20 N% 26,21.

$[\alpha]_D^{25} = -3,78^\circ$ (c = 10, EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 4,86 (dd, $J = 9,0$, Hz, 5, Hz, 1H, CH-Cl); 3,59 (dd, $J = 18,7$, Hz, 9,0 Hz, 1H, CHH-CO); 3,21 (dd, $J = 18,7$ Hz, 5,2 Hz, 1H, CHH-CO).

L-karnitin belső só

6,13 g (0,162 mol) nátrium-borohidrid 18 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült, 0 °C-on tartott oldatához erőteljes keverés közben hozzáadunk 43,4 g (0,323 mol) S-(-)-klórszukcinsav-anhidridet 90 ml vízmentes tetrahidrofuránban. A szuszpenziót/oldatot 8 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten, majd vízzel kvencseljük, 1 órán át keverjük és 4 N nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá két részletben, először annyit, hogy a szuszpenzió pH-értéke 7,5 legyen, másodszor a szerves oldószer vákuumban való elpárologtatása után annyit, hogy a teljes addíció 0,484 mol nátrium-hidroxid legyen (összesen 121 ml). Az oldathoz hozzáadunk 51 ml (0,337 mol) 40%-os vizes trimetil-amint, és az egészet egy zárt edénybe visszük át és 16 órán át 70 °C-on tartjuk. A reakció végén a maradék trimetil-amint vákuum bepárlással eltávolítjuk, majd hozzáadunk 80,75 ml (0,323 mol) 4 N sósavoldatot. Az L-karnitin belső sóját mintegy 8% szennyezőanyaggal (főként fumársav, almasav, hidroxikrotonsav dikarnitin) és nátrium-kloriddal együtt tartalmazó oldatot elektrodialízissel sómentesítjük, majd vákuumban szárítjuk. 38,5 g nyersterméket kapunk, amelyet izobutil-alkoholból átkristályosítunk, így 31,4 g (60,4%) tiszta L-karnitin belső sót kapunk (ee $\geq$ 99,6%).

A $C_7H_{15}NO_3$ összegképletre számolt

elemösszetétel: C% 52,16 H% 9,38 N% 8,69

Mért elemösszetétel: C% 52,00 H% 9,44 N % 8,59.

$$[\alpha]_D^{25} = -31,1^\circ \quad (c = 12,0, H_2O).$$

1H -NMR (D_2O , δ) ppm: 4,57 (m, 1H, CH-O), 3,41 (d, 2H, CH_2 -COO), 3,24 (s, 9H, $(CH_3)_3$ -N), 2,45 (d, 2H, CH_2 -N).

L-karnitin-klorid

A reakciót megismételjük pontosan úgy, ahogy a fenti-ekben, azzal a különbséggel, hogy a reakció végén egy zárt edényben a hűtés utáni tartalmat vákuumban szárítjuk. A maradékot 53,5 ml (0,646 mol) 37%-os sósavoldattal extraháljuk, és ismét vákuumban szárítjuk. A maradékot etanollal kétszer extraháljuk; először 200 ml-rel, másodszor 60 ml-rel, mindkét esetben ülepitünk és szűrünk. Az egyesített etanolos oldatokat vákuumban töményítjük min-
tegy 50 ml térfogatúra, és ehhez hozzáadunk 600 ml acetont az L-karnitin-klorid kicsapása céljából. Szobahőmérsékle-
ten egy éjszaka elteltével a szilárd anyagot szűrjük, így 47,8 g nyers L-karnitin-kloridot kapunk. Izopropanolból
való átkristályosítás után 38,5 g (60,4%) tiszta L-
-karnitin-kloridot kapunk (ee $\geq$ 99,6%).

A $C_7H_{16}ClNO_3$ összegképletre számolt

elemösszetétel: C% 42,54 H% 8,16 Cl% 17,94 N% 7,09

Mért elemösszetétel: C% 42,40 H% 8,12 Cl% 18,00 N% 7,05

$$[\alpha]_D^{25} = -23,0^\circ \quad (c = 0,86, H_2O).$$

1H -NMR (CD_3OD): δ ppm: 4,58 (m, 1H, CH-O), 3,48 (m, 2H, CH_2 -N), 3,27 (s, $(CH_3)_3$ -N), 2,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_2 -
-COOH).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás L-karnitin belső sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

X_1 és X_2 jelentése egymástól függetlenül hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, fenoxicsoport, halogénatom; vagy X_1 és X_2 együtt oxigénatomot jelent, és az így kapott vegyület a szukcinsav-anhidrid egy származéka;

Y jelentése halogénatom, meziloxi- vagy toziloxicsoport -

egy hidriddel redukálunk, ahol az említett hidridet a kezelendő (I) általános képletű vegyülethez függően választjuk meg,

majd ezt követően a kapott vegyületet bázissal, majd trimetil-ammónium-sóval kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületben X_1 és X_2 jelentése hidroxilcsoport és Y jelentése klóratom, és a redukálást diboránnal hajtjuk végre.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületben X_1 jelentése hidroxilcsoport és X_2 jelentése metoxicsoport, Y jelentése halogénatom, és a redukálást lítium-borohidriddel hajtjuk végre.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületben X_1 és X_2

jelentése halogénatom, Y jelentése halogénatom, és a redukálást nátrium-borohidriddel hajtjuk végre.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületben X_1 és X_2 jelentése hidroxilcsoport, Y jelentése meziloxicssoport és a redukálást diboránnal hajtjuk végre.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületben X_1 és X_2 jelentése metoxicssoport, Y jelentése halogénatom és a redukálást kevert hidriddel hajtjuk végre.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a redukálást lítium-borohidriddel vagy lítium- és alumínium-hidriddel hajtjuk végre.

8. 1-metil-hidrogén-(S)-2-klórszukcinát, mint az 1. vagy 3. igénypont szerinti eljárás köztiterméke.

9. (S)-2-klórszukcinoil-diklorid, mint az 1. vagy 4. igénypont szerinti eljárás köztiterméke.

10. (S)-metánszulfoniloxi-szukcinsav alkalmazása köztitermékként az 1-5. igénypont szerinti eljárásban.

11. Eljárás L-karnitin belső sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) az S-(-)-klórszukcinsavat a megfelelő S-(-)-klórszukcinsav-anhidriddé alakítjuk át;

b) az S-(-)-klórszukcinsav-anhidridet nátrium-borohidriddel redukáljuk oldószer jelenlétében, és a kapott vegyületet anélkül, hogy elkülönítenénk, közvetlenül L-karnitin belső sójává alakítjuk át vízzel való kezeléssel, és ezt követően al-

káli-hidroxiddal és trimetil-aminnal való kezeléssel (lásd 1. reakcióvázlat).

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az átalakítást az a) lépésben dehidratálószerrel végezzük.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett dehidratálószer acetil-klorid/ecetsav és ecetsav-anhidrid közül választjuk meg, és szobahőmérséklet és a reakciót 90 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

14. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a b) lépésben oldószerként aprotikus szerves oldószert vagy szerves oldószerek elegyét használjuk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett aprotikus oldószert tetrahidrofurán, monoglim, diglim, dioxán és etil-acetát közül választjuk.

16. S-(-)-klórszukcinsav a 12-15. igénypontok szerinti eljárások köztitermékeként.

17. Eljárás S-(-)-klórszukcinsav előállítására, azzal jellemezve, hogy S-(+)-aszparaginsavat és nátrium-nitritet reagáltatunk sósavas vizes közegben, ahol az S-(+)-aszparaginsavat demineralizált vízben szuszpendáljuk 1 kg/liter és 0,5 kg/liter tömeg/térfogat arányban, majd tömény sósavoldatot adunk hozzá úgy, hogy az S-(+)-aszparaginsav és a sósav aránya 0,35 kg/liter és 0,55 kg/liter közötti legyen, nátrium-klorid jelenlétében, ahol

az S-(+)-aszparaginsav és a nátrium-klorid molaránya 1:0,3 és 1:0,5 közötti, ahol a haladás abban áll, hogy a reakcióterméket a reakcióelegy -10 és -20 °C közötti hőmérsékletre való hűtése útján történő kicsapással különítjük el.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót -15 °C-on hajtjuk végre.

19. Eljárás S-(-)-klórszukcinsav előállítására, azzal jellemezve, hogy S-(+)-aszparaginsavat és nátrium-nitritet reagáltatunk sósavas vizes közegben, ahol a haladás abban áll, hogy reakcióközegként a 17. igénypontban ismertetett előző előállításból származó anyaoldatot használjuk, ahol az anyaoldatot legalább részben a 17. igénypontban előírányzott nátrium-klorid és sósav helyettesítőjeként használjuk.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett anyaoldatot az S-(-)-klórszukcinsav 17. vagy 18. igénypontban ismertetett eljárásnál előírányzott kicsapási hőmérsékletén használjuk.

21. A 19. vagy 20. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a mosóoldatokat is felhasználjuk az anyaoldaton kívül.

22. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióközeg tartalmazza a 19. igénypont szerinti eljárásból származó mosófolyadékot.

23. Eljárás S-(-)-klórszukcinsav előállítására, azzal jellemezve, hogy S-(+)-aszparaginsavat és nátrium-nitritet reagáltatunk sósavas vizes közegben, ahol a haladás abban áll, hogy reakcióközegként a fenti 17.

igénypontban ismertetett reakcióból származó anyaoldatot használjuk, ahol az anyaoldatot az S-(-)-klórszukcinsav kicsapási hőmérsékletén visszük át a reaktorba, és legalább részlegesen helyettesíti a 17. igénypontban előírányzott nátrium-kloridot és sósavat, és az S-(-)-klórszukcinsavat extrakcióval különítjük el.

24. Eljárás S-(-)-klórszukcinsav-anhidrid előállítására, azzal jellemezve, hogy S-(-)-klórszukcinsavat és ecetsav-anhidridet reagáltatunk, ahol a haladás abban áll, hogy a 17-22. igénypontok bármelyike szerinti eljárásból származó nyers S-(-)-klórszukcinsavat közvetlenül használjuk fel.

25. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alternatív módon az S-(-)-klórszukcinsav közvetlenül a 23. igénypont szerinti eljárásból származik.

26. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az L-karnitin belső sóját ezt követően sóvá alakítjuk.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a só gyógyászatilag elfogadható só.

A meghatalmazott:

1 oldal rajzzal

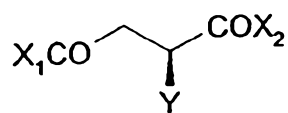
2002. 05. 21

FK

Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.

Kmethy
Kmethy Boglárka

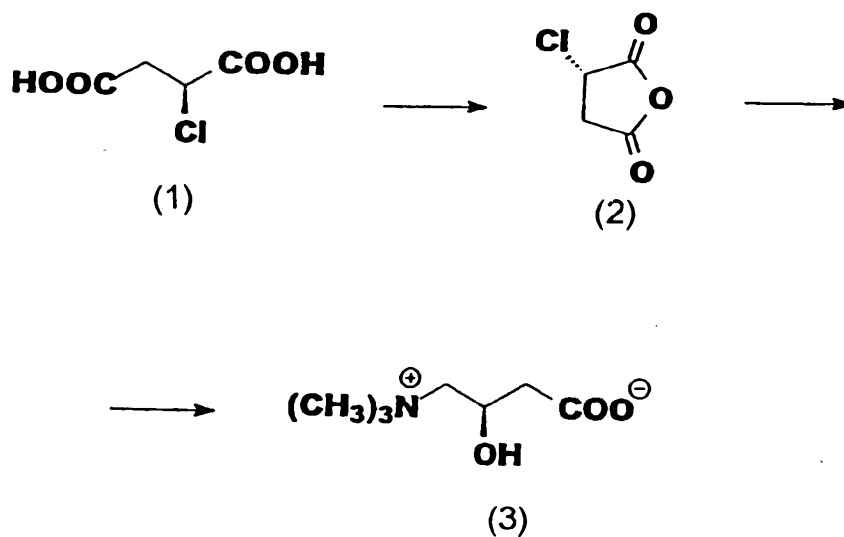
szabadalmi ügyvivőjelölt



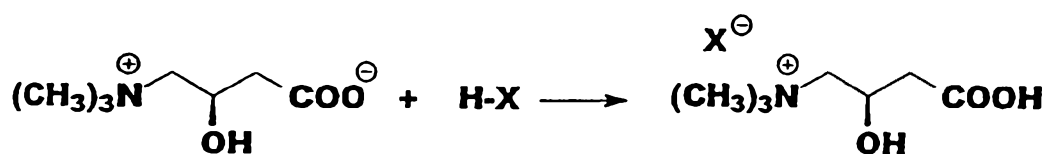
(I)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁ:

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

