

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

195764

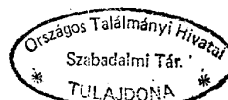
Bejelentés napja: (22) 1985.04.03. (21) (1280/85)

Elsőbbsége: (32) 1984.04.04. (31) (1704/84)
(33) CH

Közzététel napja: (41) (42) 1986.09.29.

Megjelent: (15) 1989.01.16.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO:
C 07 C 87/30



Feltalálók: (72)
dr. Tenud Leander, Visp,
dr. Gosteli Jacques,
Bázel, CH

Szabadalmas: (71)
Lonza AG., Bázel, CH

(54) ELJÁRÁS OPTIKAILAG AKTÍV KARNITIN-NITRIL- -KLORID ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (-)-karnitin-nitril-klorid előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, 5
hogyan

a) optikailag aktív borkósavat adott esetben annak sóját vizes közgben trialkil-ammóniummal reagáltatnak, majd racém 3-klór-2-oxi-propil--trimetil-ammónium-kloriddal 10
oldószerben - előnyösen metanolban - optikailag aktív di-(3-klór-2-oxi-propil--trimetil-ammónium)-tartarátta alakítják, amelyet szokott módon borkósavra és optikailag aktív (-)-3-klór-2-oxi-propil-tri- 15
metil-ammónium-kloridra hasítanak és ez utóbbit oldószerben - előnyösen metanolban - 20-60 °C-on szervesen cianiddal átalakítják, és a végterméket ismert mó-
don izolálják, vagy 20

2

b) optikailag aktív borkósavat trimetil-ammóniummal vizes közgben vagy oldószerben, előnyösen metanolban 0-30 °C hőmérsékleten átalakítanak, majd a keletkezett di-(trimetil-ammónium)-tartarátot 0-40 °C-on epiklórhidrinnel optikailag aktív di-(3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium)-tartarátta reagáltatnak, amelyet szokott módon borkósavra és optikailag aktív 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloridra hasítanak, majd ezt oldószerben - előnyösen metanolban - erős bázissal optikailag aktív glicidil-trimetil-ammónium-kloriddá alakítják, amelyet oldószerben, előnyösen metanolban, 20-50 °C-on szerves cianiddal reagáltatnak és a végterméket ismert módon izolálják.

195764

Jelen találmány tárgya eljárás (-)-karnitin-nitril-klorid előállítására.

Mivel a szabad karnitin racemáthasítása a szabad savcsoportok csekély stabilitása miatt nehézséget okoz, ezért a racemáthasításhoz többnyire a karnitin nitriljeit vagy amidjait használjuk.

Ismert például a 23 217. számú német szabadalmi leírásból, hogy a karnitin-nitril-klorid ezüst-oxiddal végzett kezeléssel hidroxiddá, vagy ezüst-karbonátos kezeléssel karbonáttá alakítható, optikailag aktív savval pedig diasztereomerré alakítható, amelytől a megfelelő diasztereomert elválasztják és ebből a kívánt karnitin-származékot izolálják. A 660 039. számú belga szabadalmi leírás szerint karnitin-amid-hidrokloridból indulnak ki amelyet kámforsavval ezüst(I)-nitrát jelenlétében diasztereomer keverékké alakítanak át. A megfelelő diasztereomert ismét elválasztják és elbontják.

Ezeknek az eljárásoknak sok hátránya van. Ezek közé tartozik a nagy mennyiségben keletkező, nehezen elválasztható szennyeződések, amelyek megnehezítik a racemáthasítást, valamint számos reakciólépés szükséges, hogy a racemáthasításhoz a megfelelő karnitin-amidot illetve karnitin-nitrilt előállítsuk, és mindez túlságosan költségessé teszi a technikai alkalmazást. Ezek a nehézségek még fokozódnak, hiszen az ezüst-só alkalmazása miatt fénykizárással kell dolgozni, hogy a reakciótermék feketedését elkerüljük.

Jelen találmány célja, hogy ezeket a hátrányokat kiküszöböljük és olyan eljárást javasoljunk, amely lehetővé teszi, hogy egyszerű módon (-)-karnitin-nitril-kloridot állítsunk elő.

Ezt optikailag aktív di-(3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium)-tartarát alkalmazásával érjük el. A (-)-karnitin-nitril-klorid előállításához di-[(3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium)-L-(+)-tartarátot (COP tartarátot) alkalmazunk. Ezek a vegyületek újak és szerkezetüket az (I) képlet adja meg.

A COP-tartarátot többféleképpen előállíthatjuk. A COP-tartarátot előnyösen úgy állítjuk elő, hogy vagy a racém 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloridot alakítjuk át L-(+)-borkósavval célszerűen trialkil-aminok jelenlétében, vagy az L-(+)-borkósavat reagáltatjuk trimetil-ammóniummal és ezután átalakítjuk epiklórhidrinrel. Ha az első módszer szerint járunk el, akkor először a racém 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloridot állítjuk elő epiklórhidrinből és a trimetil-aminból és ezt alakítjuk át L-(+)-borkósavval trialkil-aminok jelenlétében a COP-tartaráttá. Trialkil-aminoként előnyösen alkalmazhatjuk a 2-12 szénatomos trialkil-aminokat, így például a trietil-amin, a tributil-amin, a tripropil-amin, a tripentil-amin, a trioktil-amin. Előnyösen alkalmazzuk a tributil-amin.

A COP-tartarátot kristályosítással választjuk el a diasztereomerjétől.

A COP-tartarát találmány szerinti előállításához a továbbiakban megadunk egy előnyös kivitelezési formát. 1 mol jobbra forgató borkósavból kiindulva a diasztereomer keverék előállításához célszerűen 1,6-3 mol, előnyösen 1,8-2,5 mol tri-n-butil-aminat alakítunk célszerűen 1,6-3 mol, előnyösen 1,8-2,2 mol racém 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloriddal.

Előnyösen víz és/vagy vízzel nem elegyedő oldószer jelenlétében dolgozunk, így például metilén-klorid, kloroform - miközben a hőmérséklet 0-30 °C, előnyösen 15-25 °C.

A tri-n-alkil-amin-hidrokloridot közömbös oldószerrel - így például metilén-kloriddal, kloroformmal - végzett extrakcióval elválasztjuk, majd miután a vizes fázist csökkentett nyomáson bepároltuk, előállítjuk a kívánt izomert frakcionált kristályosítással.

A diasztereomer keveréket célszerűen feloldjuk oldószerben, így például vízben vagy kis szénatomszámú alkoholban, így például metanolban, etanolban, előnyösen metanolban.

A kívánt izomernek a COP-tartarátot a kristályosítást úgy valósítjuk meg, hogy célszerűen hígítószert, előnyösen acetont adunk hozzá.

Egy másik módszer szerint úgy járunk el, hogy először az L-(+)-borkósavat, amelyet vízben feloldunk vagy alkoholban, célszerűen metanolban vagy etanolban szuszpendálunk, majd trimetil-ammóniummal semlegesítünk, és a közömbös termékként keletkező di-(trimetil-ammónium)-tartarátot epiklórhidrinrel 17-30 °C hőmérsékleten átalakítjuk a kívánt COP-tartaráttá és ennek diasztereomerjévé. A találmány szerinti COP-tartarát előállításának egyik előnyös kivitelezési formája a következő:

1 mol L-(+)-borkósavból indulunk ki, ezt 200-250 g vízben feloldjuk vagy kis szénatomszámú alkoholban szuszpendáljuk, hozzáadunk 0-30 °C hőmérsékleten 1,6-2,5 mol trimetil-amin, előnyösen 1,8-2,1 mol trimetil-amin.

Az oldat pH-ja célszerűen 6,5-7,5.

Ezután hozzáadunk célszerűen 1,6-3 mol epiklórhidrint és a hőmérsékletet 15-30 °C-on, előnyösen 20-28 °C-on tartjuk. Ha vizet alkalmazunk, akkor egy vizes fázis keletkezik. A víz elpárologtatása után, amelyet célszerűen vákuumban végzünk, olajos maradékot kapunk, amelyből szerves oldószeres, célszerűen metanol/aceton-os kezeléssel ki-kristályosítjuk a kívánt COP-tartarátot és elválasztjuk.

Ha alkohollal, így például metanollal, etanollal dolgozunk, akkor a kívánt COP-tartarát kiválik és elválaszthatjuk.

A COP-tartarát előállításának másik módszere szerint először előállítjuk a borkósav ezüst-sóját ezüst-nitráttal és alkáli-tartarát-

tal és azt az ezüst-tartarátot vízben szuszpendáljuk, és racém 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloriddal átalakítjuk. A kívánt COP-tartarátot kristályosítással kapjuk meg illetve elválasztjuk a diasztereomereitől.

A találmány szerinti eljárásban közbenső termékként alkalmazott di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium]-L-(+)-tartarát tulajdonságai a következők:

Olvadáspont: 159 °C (metanol/acetonból történő átkristályosítás után)

$[\alpha]_D^{24} = -10,8^\circ$ (c=1,04 vízben)

az oldat pH-ja (1%): 7

elemzés: (521.1.4)

számított: C=42.39, H=7.56, N=6.18%;

talált: C=42.36, H=7.99, N=6.36%.

IR (KBr) spektrum: 3,15, 6,30, 7,20, 9,15, 10,35 μ .

A di-[(+)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium]-D-(-)-tartarát előállításában a racémát hasítást D-(-)-borkősavval végezzük el.

Olvadáspont: 159 °C (metanol/acetonból történő átkristályosítás után)

$[\alpha]_D^{24} = +10,8^\circ$ (c=1,04 vízben)

A találmány szerinti eljárással nagyon gyorsan végbemegy a racémát hasítás. Így lehetséges, hogy a karnitin-nitril-klorid és a karnitin előállításáig a további lépéseknél már csak egy antipódust alkalmazzunk, és ezáltal a további reakciókat nem terheljük egyéb antipódussal. Továbbá előrelátható volt, hogy a későbbi reakciókban, amely végülis a karnitinhez vezet, semmiféle racemizálás nem lép fel.

A találmány szerinti di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium]-L-(+)-tartarátot (COP-tartarátot egyszerű módon átalakíthatjuk a (-)-karnitin-nitril-kloriddá és a (-)-karnitinná. Ennek során vagy a COP-tartarátot alakítjuk át először CaCl_2 -dal és a kalcium-tartarátot elválasztjuk majd a (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloridot izoláljuk. Ez utóbbit átalakíthatjuk alkáli-cianiddal (-)-karnitin-nitril-kloriddá. Alkáli-cianidként alkalmazhatunk LiCN -t, KCN -t, NaCN -t, előnyösen NaCN -t.

A COP-tartarát szétbontását, azaz a ketős sóátalakítást is és a cianid-helyettesítési reakciót is egy lépésben elvégezhetjük. Ezután célszerűen alkáliföldfém-cianidot, előnyösen kalcium-cianidot alkalmazunk. A reakció alatt kiválik a borkősav kalcium-só formában és a (-)-karnitin-nitril-kloridot izoláljuk a reakcióoldatból.

Előnyösen a felszabadítást illetve a reakciót, mindegy hogy melyik módszert alkalmazzuk, oldószerben, vízben folytatjuk le.

A találmány egy másik módszere szerint a COP-tartarát felhasítása után izolált optikailag aktív 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloridot átalakíthatjuk erős bázissal, így például alkáli-hidroxiddal, alkáli-alkohollal, alkáli-terc-butillal, (-)-glicidil-trimetil-ammónium-kloriddá és ez utóbbit aceton-cian-

hidrinnel vagy hidrogén-cianiddal L-karnitin-nitril-kloriddá alakíthatjuk át.

Ezt a módszert előnyösen oldószerben, alkoholban folytatjuk le szobahőmérsékleten.

A termék tisztítását hatékonyan oldószerből, így például kis szénatomszámú alkoholból - végzett egyszerű kristályosítással valósítjuk meg.

Így 98% optikai tisztaságú terméket állítunk elő.

Ezzel az eljárással azonban a di-[(+)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium]-D-(-)-tartarátot megfelelő (+)-karnitin-nitril-kloriddá is átalakíthatjuk.

1. példa

A di-(3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium)-tartarát előállítása

50 ml vízben feloldott 7,50 g (50 mmol) L-(+)-borkősavhoz hozzácepegtetünk állandó keverés közben 18,54 g (100 mmol) tri-n-butil-amint, miközben az oldat 30 °C hőmérsékletre melegedett fel. Ezután 100 ml vízben feloldott 18,81 g (100 mmol) 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloridot adtunk hozzá. A tiszta oldatot 8 adag 150-150 ml metilén-kloriddal extraháltuk, és az extraktumot vákuumban bepároltuk; így 21,65 g (97,6% kitermelés) tributil-amin-hidrokloridot állítunk elő. (mindkét utóbbi extraktum összesen már csak 0,14 g anyagot tartalmazott.)

A vizes réteget rotációs bepárlóban szárazra pároltuk; így 23,22 g erősen viszkózus olajat (102,5%) állítottunk elő. Ezt az olajat forrón feloldottuk 30 ml metanolban és lassan zavarosodásig összekevertük 93 ml acetonnal és a zavarosodást néhány csepp metanollal ismét eltüntettük. 72 óra múltán dekantáltuk az anyalúgot, a kristálydarabokat aceton/metanol 3:1 elegyével mostuk és vákuumban megszáritottuk.

Kitermelés: 7,20 g kristályok (31,8%, illetve 63,6% kitermelés),

Olvadáspont: 147-170 °C.

A nyers tartarátot feloldottuk 10 g forró metanolban és apránként 45 ml acetont adtunk hozzá, miközben a kristályosodás azonnal elkezdődött. Egy éjszakán át hűtőszekrényben tartottuk a kristályosító edényt, az anyalúgot ledekantáltuk, a kristályosporácsákat acetonnal mostuk és megszáritottuk.

Így 5,78 g kristályt állítottunk elő. A kitermelés 51% volt.

Olvadáspont: 150-152 °C.

$[\alpha]_D^{24} = -7,5^\circ$ (c=1,04 vízben)

A metilén-klorid maradékhól (nyers tributil-amin-hidroklorid) metilén-kloridban végzett oldással, 1 n nátronlúggal végzett osszerázással és az oldószer vákuumban történő elpárologtatása után 96% kitermeléssel tributil-amint nyertünk vissza.

2. példa

A di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-L-(+)-tartarát előállítás

30 ml vízben feloldott 18,75 g (125 mmol) L-(+)-borkősavhoz állandó keverés közben 10 perc alatt hozzácepegtettünk 39 ml (259 mmol) trimetil-amint. A hőmérsékletet 30 °C-on tartottuk. Az oldat pH-ja 7 volt. Ezután az oldatot 15 °C-ra lehűtöttük és keverés közben hozzácepegtettünk 23,15 g (250 mmol) epiklórhidrint. A reakcióhőmérsékletet 25 °C-on tartottuk és tovább kevertük, egészen addig, míg az elegy már csak egy folyékony fázisból állt.

A reakció végén a vizet vákuumban 40 °C hőmérsékleten elpárologtattuk. így 59,5 g viszkózus olaj keletkezett.

Ezt a maradékot feloldottuk 40 ml forró metanolban és a zavarosodásig fokozatosan hozzáadtunk 135 ml acetont. Az elegyet 72 óráig állni hagytuk szobahőmérsékleten, majd az anyalúgot leöntöttük és a kristályokat aceton/metanol 4:1 arányú elegyével mostuk és vákuumban megszáritottuk.

Így 4,75 g lapszerű kristályokat állítottunk elő. A kitermelés 16,8%.
Olvadáspont: 150-152 °C.
[α]_D²⁴ = -8,1° (c=1, vízben)

3. példa

A di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-L-(+)-tartarát előállítás

150 g (1 mol) L-(+)-borkősavat szuszpendáltunk 200 g metanolban és 20 °C hőmérsékleten egy óra alatt hozzáadtunk 106,2 g (1,8 mól) trimetil-amint és 250 g etanolt. A hőmérsékletet 20 °C-on tartottuk. A borkősavat di-trimetil-ammonium-L-(+)-tartarát képződése közben feloldottuk. Ezután hozzáadtunk 166,5 g (1,8 mol) epiklórhidrint és a hőmérsékletet 20 °C-on tartottuk. Az elegyet két óráig kevertük, miközben ezt a hőmérsékletet tartottuk. A kiváló kristályokat leszűrtük és aceton/metanol 4:1 arányú elegyével mostuk majd vákuumban megszáritottuk.

A 38,9% kitermeléssel előállított (az elméleti hozam 77,8%-a) termék olvadáspontja 157-158 °C.
[α]_D²⁴ = -9,1° (c=1, vízben)

4. példa

A di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-D-(-)-tartarát előállítás

46,25 g (127 mmol) di-ezüst-L-(+)-tarta-

rátot szuszpendáltunk 350 ml vízben és összekevertük 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid vizes odatával. A szuszpenziót 4 óráig kevertük és a keletkezett ezüst-kloridot leszivattuk és (a gyors szárítás érdekében) metanollal és éterrel mostuk és szárítottuk. így 36,21 g ezüst-kloridot állítottunk elő [az elméleti érték 99,5%-a]. A szűrletet teljesen bepároltuk rotációs vákuumpárlóban.

A maradék súlya az olaj-vákuumos bepárlás után (5 óra és szobahőmérséklet) 61,43 g (elméleti: 57,58 g) volt. A kristálypogácsákat feloldottuk 80 ml forró metanolban és a forró oldathoz fokozatosan hozzáadtunk 260 ml acetont. A keletkezett zavarosodást 2 ml metanol hozzáadásával eltüntettük, az edényt lezártuk és lehűtöttük. Néhány perc múltával elkezdődött az edény falánál a kristályosodás. 48 óra elteltével az edényt még 3 óráig hűtőszekrényben (+4 °C) tartottuk és az anyalúgot leöntöttük a kristályszemcsékről. A kristályokat kb. 20 ml aceton/metanol 1:5 arányú elegyével és kevés acetonnal mostuk és vákuumban megszáritottuk.
így 19,33 g kristály keletkezett.
Olvadáspont: 159 °C (az aceton/metanol elegyből végzett átkristályosítás után)
[α]_D²⁴ = +10,8° (c=1,04 vízben)

5. példa

A (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid előállítás

65 ml vízben feloldott 1. példa szerinti 18,35 g (40,5 mmol) tartaráthoz hozzácepegtettünk állandó rázás közben 15 ml vízben feloldott 4,50 g (40,5 mmol) kalcium-kloridot. A kalcium-tartarát kristályosan azonnal kicsapódott. Öt perc múlva jeges fürdőben lehűtöttük a szuszpenziót (az oldat pH-ja 7 volt) és leszivattuk a kalcium-tartarátot. Metanollal mostuk és levegőn megszáritottuk, és így 10,08 g terméket (a tetrahidrátra számított elméleti érték 10,54 g, kitermelés 95,6%) állítottunk elő.

A szűrletet (és a metanolos mosót) rotációs bepárlóban 50 °C fürdőhőmérsékleten bepároltuk. A szilárd maradék 17,0 g (az elméleti: 15,24 g) volt és ezt 25 ml absz. etanollal 70 °C hőmérsékleten digéráltuk. A szuszpenziót jeges fürdőben lehűtöttük és a kristályokat leszivattuk. Etanol/aceton 1:1 arányú elegyével mostuk, majd levegőn megszáritottuk.

Kitermelés: 10,24 g szintelen kristályok = 67,2%-a az elméleti értéknek.

Olvadáspont: 214 °C.
[α]_D²⁴ = -28,76° (c=0,97 vízben).

6. példa

A (-)-karnitin-nitril-klorid előállítása.

A 4. példa szerint előállított 8,61 g (45,78 mmol) terméket feloldottunk 9 ml vízben, és ehhez 50-55 °C hőmérsékletű fürdőben 3 perc alatt hozzásepegtettünk 3,43 g (47,0 mmol) nátrium-cianidot, amelyet előzőleg 8 ml vízben feloldottunk. A reakcióoldatot, amely azonnal megzavarosodott, 20 percig fürdőben hagytuk (pH= 8-9), és ezután a pH-t 5-re állítottuk be 5,5 n sósav oldattal (3,0 ml savra volt szükség). Az oldatot lehűtöttük -10 °C hőmérsékletű fürdővel, majd a néhány perc alatt kivált sötét leszűrtük és jéghideg metanollal mostuk és szárítottuk: 1,89 g só. A szűrletet 40 °C hőmérsékletű fürdőben vákuumban bepároltuk. A sárgás színű szilárd maradékot (10,6 g) feloldottuk 23 g forró metanolban és a 40 °C hőmérsékletű meleg oldatot leszűrtük (0,60 g oldhatatlan anyag eltávolítása). A szűrletet ismét leszűrtük (kb. 0,1 g só eltávolítása) és az oldatot (az oldat súlya 24 g) a kitisztulásig felmelegítettük, majd 0 °C hőmérsékletre lehűtöttük. A kivált kristályokat leszivattuk, kevés metanollal (-10 °C) és éterrel mostuk és megszártottuk.

Kitermelés: 4,62 g szinte teljesen szintelen kristályok = 56,5% az elméleti értéknek. Olvadáspont: 244 °C.

$[\alpha]_D^{24} = -28,3^\circ$ (c=1,06, vízben)

A termék kiindulási anyagot (DC) (vékonyréteg kromatográfiás vizsgálat) tartalmazott.

Etanolból (95%) végzett kétszeres átkristályosítás után hosszú tűk keletkeztek,

Olvadáspont: 256 °C (bomlás).

$[\alpha]_D^{24} = -25,9^\circ$ (c=1,05 vízben)

7. példa

A (-)-glicidil-trimetil-ammónium-klorid [(-)-N,N,N-trimetil-oxiránemetán-amin] előállítása

35 ml metanolban feloldott 9,5 g (50 mmol) (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloridhoz (99,1%)

$[\alpha]_D^{24} = -29,5^\circ$ (c=1, vízben), olvadáspont 212-214 °C), állandó keverés közben hozzásepegtettünk szobahőmérsékleten 45 ml metanolban feloldott 2,05 g NaOH (98%, 50 mmol) oldatot. Az elegyet 3 óráig kevertük, a kivált NaCl-t (2,6 g; 89%) leszűrtük és kétszer mostuk 5-5 ml etanollal. A szűrletet és az etanolos mosót bepároltuk.

A nyers terméket (8,95 g, 117%) feloldottuk 50 ml kloroformban, és a termék, egy kevés NaCl-kivételével rázással fokozatosan feloldódott. Ezt az oldhatatlan NaCl-t (0,60 g, 20%) leszűrtük.

A kloroform bepárlása után 7,6 g (99,3%) (-)-glicidil-trimetil-ammónium-kloridot kaptunk. A termék kiindulási anyagot (DC) tartalmazott.

talmazott.

Olvadáspont: 121-123,5 °C.

$[\alpha]_D^{24} = -27,0^\circ$ (c=1, vízben)

IR (KBr): 3440 s, 3030 w, 2980 w, 2940 w, 1630 m, 1485 s, 1420 w, 1270 w, 1150 w, 1100 w, 980 m, 935 s, 900 m, 870 m, 805 w, 770 w.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO):

2,69 [dd, 1H, J=5 és 3 Hz, H-C(3)]

2,93 [dd, 1H, J=5 és 5 Hz, H-C(3)];

3,22 [dd, 1H, J=13 és 8 Hz, H-C(1)];

3,23 [s, 9H, -N(CH₃)₃];

3,57 [dddd, 1H, J=8/5/3 és 3 Hz, H-C(2)];

4,04 [dd, 1H, J=13 és 3 Hz, H-C(1)].

8. példa

A (-)-glicidil-trimetil-ammónium-klorid [(-)-N,N,N-trimetil-oxiránemetán-amin] előállítása

35 ml metanolban feloldott 9,5 g (50 mmol) (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammónium-kloridhoz (99,1%) $[\alpha]_D^{24} = -29,5^\circ$ (c=1, vízben), olvadáspont: 212-214 °C, szobahőmérsékleten állandó keverés közben hozzásepegtettünk 20 ml metanolban feloldott 5,8 g KOTBu-t (97%, 50 mmol). Az elegyet 3 óráig kevertük és leszűrtük a kivált KCl-t (3,95 g, 105%) és kétszer mostuk 5-5 ml etanollal. A szűrletet és az etanolos mosót bepároltuk.

A nyers terméket 9,15 g, 119%) feloldottuk 50 ml kloroformban, és a termék kevés KCl kivételével a rázás alatt fokozatosan feloldódott. Ezt az oldhatatlan KCl-t (0,05 g, nyomokban) leszűrtük.

A kloroform bepárlása után 7,5 g (98%) (-)-glicidil-trimetil-ammónium-kloridot kaptunk.

A termék kiindulási terméket (DC) tartalmazott.

Olvadáspont: 119-121 °C

$[\alpha]_D^{24} = -27,1^\circ$ (c=1, vízben)

9. példa

Az L-karnitin-nitril-klorid előállítása

10 ml metanolhoz hozzáadtunk 4,35 g acetone-cianhidrint (98%, 50 mmol) és 7,9 g (50 mmol) (-)-glicidil-trimetil-ammónium-kloridot. Az elegyet 20-25 °C hőmérsékleten kevertük, amíg teljesen feloldódott minden anyag. Ezután az oldatot fél óra alatt 45 °C hőmérsékletre melegítettük fel és 4 óráig (vékonyrétegekromatográfia) ezen a hőmérsékleten tovább kevertük (egy fél óra múlva 50 °C hőmérsékleten elkezdődött a termék kiválása). Az elegyet 20 °C hőmérsékletre lehűtöttük, a fehér kristályokat leszivattuk, háromszor mostuk 6-6 ml acetonnal és megszártottuk.

Kitermelés: 7,5 g (81,6% elméleti értéknek)

Olvadáspont: 246 °C (bomlik)

$[\alpha]_D^{24} = -25,6^\circ$ (c=1, vízben)

A termék tisztasága 97,3%-os volt (HPLC) és még 2,4% (-)-glicidil-trimetil-ammonium-kloridot tartalmazott. Etanolból (95%) végzett átkristályosítás után hosszú kristályokat kaptunk.

Olvadáspont: 256 °C (bomlik)

$[\alpha]_D^{24} = -25,8^\circ$ ($c=1$, vízben).

10. példa

A di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-L-(+)-tartarát előállítás

18,7 g (125 mmól) L-(+) -borkósavat feloldottunk 10 ml víz és 60 ml izopropanol elegyében, majd állandó keverés közben 10 perc alatt hozzásepegtettünk 35,2 ml (250 mmól) trimetil-amint (45%-os vizes oldat). Az elegy hőmérsékletét 30 °C hőmérsékleten tartottuk. Az oldat pH-értéke 7 volt. Ezután az elegyet 40 °C hőmérsékletre hevítettük és állandó keverés közben hozzásepegtettünk 23,15 g (250 mmól) epiklór-hidrint. A reakcióhőmérsékletet 40 °C-on tartottuk és tovább kevertük. A keverést 40 °C hőmérsékleten 6 óráig folytattuk, majd az oldatot 20 °C hőmérsékletre hűtöttük és 60 ml izopropanolt adtunk hozzá. A kicsapódó kristályokat leszűrtük és acetón/metanol (4:1) eleggyel mostuk és vákuumban megszáritottuk. A 30,2% (60,4% elméleti) kitermeléssel előállított termék (17,1 g) Olvadáspontja 152-153 °C. $[\alpha]_D^{24} = -7,6^\circ$ ($c=1$ vízben)

11. példa

(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid előállítása

228,3 g (0,5 mól) di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-L-(+)-tartarátot szobahőmérsékleten feloldottunk 315 ml víz és 135 ml etanol elegyében. Az összekevert oldathoz két perc alatt 38,2 g (0,5 mól) szilárd KCl-ot adtunk. A KCl 2-3 perc alatt feloldódott. Ehhez az oldathoz 10 perc alatt hozzásepegtettünk 49,4 g (37% vízben) (0,5 mól) sósav oldatot.

Az adagolás során kivált a K,H-tartarát és a pH 3,2-re csökkent.

A reakcióelegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd 4 °C-ra hűtöttük és alkohol/víz eleggyel mostuk és levegőn szárítottuk.

Kitermelés: 94,2 g (100,1%).

$[\alpha]_D^{24} = 31,5^\circ$ ($c=1$, 1 m NaOH).

A szűrletet (és a mosóoldatot) 50 °C hőmérsékletű fürdőben rotációs bepárlóval addig töményítettük, amíg elkezdődött a (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid kiválása. Ezután az elegyet szobahőmérsék-

letre hűtöttük. A (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid kristályokat leszűrtük és etanol/víz eleggyel mostuk és szárítottuk. Kitermelés: 88,5 g (47,0%)

5 $[\alpha]_D^{24} = -29,7^\circ$ ($c=1$, H₂O)

Az anyalúgot és a mosóoldatot szárazra pároltuk. A maradékot 70 °C hőmérsékleten 160 ml abs. etanollal digeráltuk. A szuszpenziót jégfürdőben lehűtöttük. A (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid kristályokat leszivattuk, etanol/acetón eleggyel mostuk és szárítottuk.

Kitermelés: 83,6 g (44,5%)

$[\alpha]_D^{24} = -29,3^\circ$ ($c=1$, H₂O)

12. példa

(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid előállítása

228,3 g (0,5 mól) di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-L-(+)-tartarátot szobahőmérsékleten 315 ml H₂O és 135 ml etanol elegyében feloldottunk. Az összekevert oldathoz 8 perc alatt 88,9 g (37 t% vízben /0,9 mól) HCl oldatot csepegtetünk, majd 28,1 g KOH (0,5 mól)-nak 30 ml vízben készített oldatát 10 perc alatt hozzásepegtettük. A K,H-tartarát rögtön kikristályosodott. A pH-értéket 9,8 g (37% vízben, 0,1 mól) HCl oldattal 3,2-3,5-re beállítottuk. A reakcióelegyet egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, majd 4 °C hőmérsékletre hűtöttük és a K,H-tartarátot leszivattuk, etanol/víz eleggyel mostuk és levegőn megszáritottuk.

Kitermelés: 94,6 g (100,8%)

$[\alpha]_D^{20} = -31,3^\circ$ ($c=1$, 1 m NaOH).

A (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-kloridot a 11. példa szerint elválasztottuk.

13. példa

(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid előállítása

A 11. példa szerint 228,3 g (0,5 mól) di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-L-(+)-tartarátból K,H-tartarátot készítettünk és leszűrtük.

Ezután a szűrletet és a mosóoldatot rotációs bepárlóval 350 g-ra sűrítettük. 600 ml toluol hozzáadása után a maradék vizet azeotroposan ledesztilláltuk.

Kb. 150 g víz ledesztillálása után a (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid kikristályosodott. A heterogén elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük és leszivattuk. A kristályokat 25-25 ml etanol/acetón 1:1 eleggyel kétszer mostuk és megszáritottuk.

Kitermelés: 17,65 g (93,6%) (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-klorid.

$[\alpha]_D^{24} = -29,8^\circ$ ($c=1$, H_2O).

14. példa

(-)-karnitinnitrilklorid előállítása

8,61 g (45,78 mmol) 4. példa szerinti előállított terméket feloldunk 9 ml metanolban és 1 ml vízben, majd 20 °C hőmérsékleten 3 perc alatt 8 ml-ben oldott 3,43 g (47,0 mmol) nátrium-cianiddal elegyítjük. A reakcióoldat lassan megzavarosodik. Ezután 30 perc alatt 8-9 pH-n keverjük, majd az elegy pH-ját 5,5 n sósav oldattal 5-re beállítjuk (3,0 ml sósav szükséges). A reakcióelegyet -10 °C hőmérsékletű fürdővel néhány perc alatt lehűtjük és a kiváló sötét leszűrjük, majd jég-hideg metanollal mossuk és szárítjuk, így 1,87 g sötét kapunk.

A szűrletet 40 °C hőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A maradékot, amely sárga szilárd anyag (10,7 g) 25 g forró metanolban szuszpendáljuk, majd a 40 °C meleg oldatot leszűrjük (0,70 g oldhatatlan anyagot távolítunk el). A szűrletet ismét szűrjük (kb. 0,1 g sötét választunk el) és addig melegítjük, amíg az oldat kitisztul (az oldat tömege: 25 g) majd 0 °C-ra hűtjük. A kiváló kristályokat leszivatjuk, kevés alkohollal (-10 °C) és éterrel mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 4,60 g szintelen kristályos termék (az elméleti értéknek 56,2%-a).

Op.: 243-244 °C.

$[\alpha]_D^{24} = -28,20^\circ$ ($c=1,07$ vízben)

A termék kiindulási anyagot is tartalmaz (DC vizsgálat alapján).

Etanolból (95%) kétszer átkristályosítjuk, így hosszú tűkristályokat kapunk.

Op.: 256 °C (bomlik)

$[\alpha]_D^{24} = -25,7^\circ$ ($c=1,04$ vízben)

15. példa

(-) karnitin-nitril-klorid előállítása

8,61 g (45,78 mmol) 4. példa szerint előállított terméket feloldunk 9 ml metanolban és 1 ml vízben, majd 60 °C hőmérsékletű vízfürdőn 3 perc alatt cseppenként 8 ml vízben oldott 3,43 g (47,0 mmol) nátrium-cianiddal elegyítjük. A reakcióoldat rögtön zavaros lesz. Ezután az elegyet 15 percig a fürdőben hagyjuk (pH = 8-9), és az oldat pH-ját 5,5 n sósav oldattal 5-re beállítjuk (3,0 ml sósav szükséges). A reakcióelegyet -10 °C hőmérsékletű fürdővel néhány perc alatt lehűtjük, és a kiváló sötét leszűrjük és jég-hideg metanollal mossuk és szárítjuk. Így módon 1,90 g sötét kapunk.

A szűrletet 40 °C hőmérsékleten vízfürdőn vákuumban bepároljuk.

A maradékot, amely sárga szilárd anyag (10,8 g) 22 g forró metanolban szuszpendáljuk, majd a 40 °C hőmérsékletű oldatot leszűrjük (0,75 g oldhatatlan anyagot távolítunk el). A szűrletet ismét leszűrjük (kb. 0,1 g sötét választunk el), majd az oldatot addig melegítjük, amíg kitisztul (az oldat tömege 26 g) és 0 °C-ra hűtjük. A kiváló kristályokat leszivatjuk, kevés metanollal (-10 °C) és éterrel mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 4,63 g szintelen kristályos termék (az elméleti érték 56,6%-a)

Op.: 244 °C

$[\alpha]_D^{24} = -28,40^\circ$ ($c=1,08$ vízben)

A termék kiindulási vegyületet is tartalmaz (DC vizsgálat alapján).

Etanolból (95%) kétszer átkristályosítjuk, így hosszú tűkristályokat kapunk.

Op.: 256 °C (bomlik)

20 $[\alpha]_D^{24} = -25,8^\circ$ ($c = 1,06$ vízben)

16. példa

(-)-karnitin-nitril előállítása

15,2 g (0,1 mol) (-)-glicidil-trimetil-ammónium-kloridot (99,4%), $[\alpha]_D^{24} = -27,0^\circ$ ($c=1$, vízben) Op.: 121-123 °C) feloldunk 16 ml vízben és lehűtjük 10 °C-ra. Ezután 30 percen belül 50 t%-os vizes hidrogén-cianid oldatot (HCN, 0,1 mol) adunk hozzá és három órán keresztül 20-25 °C hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet rotációs vákuumbepárlóban betöményítjük és metanolból átkristályosítjuk.

Íly módon 15,5 g L-karnitin-nitrilt (86,8%) szintelen kristályként állítunk elő.

Op.: 253 °C (bomlik)

40 $[\alpha]_D^{24} = -25,9^\circ$ ($c=1$, vízben)

17. példa

L-karnitin-nitril-klorid előállítása

10 ml metanolhoz adunk 4,35 g acetón-cianhidrint (98%, 50 mmol) és 7,9 g (50 mmol) (-)-glicidil-trimetil-ammónium-kloridot. A reakcióelegyet 20-25 °C hőmérsékleten keverjük, amíg az összes komponens feloldódik.

Ezután az oldatot 8 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tovább keverjük. A keverést addig végezzük, amíg megindul a termékkiválás. A fehér kristályokat leszivatjuk, 6-6 ml acetonnal háromszor mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 7,4 g (az elméleti érték 80,5%-a)

Op.: 246 °C (bomlik)

60 $[\alpha]_D^{24} = -25,6^\circ$ ($c=1$, vízben)

A 9. példa szerint végzett átkristályosítással 256 °C olvadáspontú terméket kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (-)-karnitin-nitril-klorid előállítására, azzal jellemezve, hogy
- a) optikailag aktív borkósavat, adott esetben annak sóját, vizes közegben trialkil-aminnal reagáltatunk, majd racém 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-kloriddal oldószerben - előnyösen metanolban - optikailag aktív di-(3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium)-tartaráttá alakítjuk, amelyet szokott módon borkósavra és optikailag aktív (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-kloridra hasítunk, és ez utóbbit oldószerben - előnyösen metanolban - 20-60 °C-on szervetlen cianiddal átalakítjuk és a végterméket ismert módon izoláljuk, vagy
- b) optikailag aktív borkósavat trimetil-aminnal vizes közegben/vagy oldószerben, előnyösen metanolban, 0-30 °C hőmérsékleten átalakítunk, majd a keletkezett di-(trimetil-ammonium)-tartarátot 0-40 °C-on epiklórhidrinnel optikailag aktív di-(3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium)-tartaráttá reagáltatjuk, amelyet szokott módon borkósavra és optikailag aktív 3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-kloridra hasítunk, majd ezt oldószerben - előnyösen metanolban - erős bázissal optikailag aktív glicidil-trimetil-ammonium-kloriddá alakítjuk, amelyet oldószerben, előnyösen metanolban, 20-50 °C-on szerves cianiddal reagáltatunk és a végterméket ismert módon izoláljuk.
2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, az-

zal jellemezve, hogy a L-(+)-borkósavval végzett racemáthasítást 1-4 szénatomos trialkil-amin jelenlétében folytatjuk le.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy a 2. igénypont szerinti eljárás (-)-karnitin-nitril-klorid előállítására, azzal jellemezve, hogy L-(+)-borkósavat vizes közegben tri-n-butil-aminnal reagáltatunk, majd a terméket racém-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-kloriddal oldószerben, előnyösen metanolban racemáthasítást végzünk és az így keletkezett di[(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-L-(+)-tartarátot borkósavra és (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-kloridra hasítunk és ez utóbbit metanolban 20-60 °C-on szervetlen cianiddal átalakítjuk és a végterméket ismert módon izoláljuk.

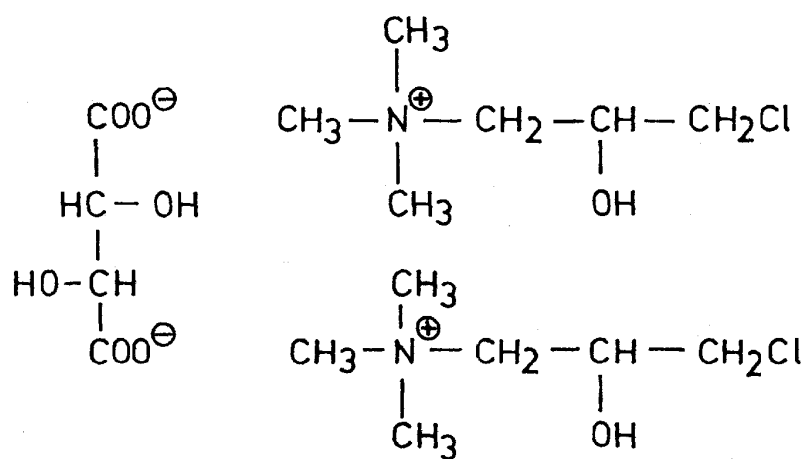
4. Az 1. igénypont szerinti a) 2. vagy a 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a racemáthasításban az optikailag aktív borkósav sójaként a L-(+)-borkósav ezüstsóját alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás (-)-karnitin-nitril-klorid előállítására azzal jellemezve, hogy L-(+)-borkósavat vízben feloldunk vagy metanolban szuszpendálunk, majd trimetil-aminnal, 0-30 °C-on átalakítunk és ezután 10-35 °C-on epiklórhidrinnel di-[-(-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium]-L-(+)-tartaráttá reagáltatjuk, amelyet borkósavra és (-)-3-klór-2-oxi-propil-trimetil-ammonium-kloridra hasítunk és ez utóbbit metanolban erős bázissal (-) glicidil-trimetil-ammonium-kloriddá alakítjuk, amelyet aceton-cianhidrinnel vagy hidrogén-cianiddal reagáltatunk és a végterméket ismert módon izoláljuk.

1 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.926.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató



(1)