

3436902/A

436902

PATENTE DE INVENCIÓN

L.P. 1124

Int. Cl.:	C07C
-----------	------

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE HIDROCLORURO  
DE CARNITINA.

-----

*Solicitante:* LONZA, S.A., entidad suiza, residente en  
Gampel/Wallis, Suiza.

-----

La invención se refiere a un procedimiento para  
la obtención de hidrocloreuro de carnitina.

La obtención de carnitina a partir de éster ace-  
toacético ya es conocida. Aquí se prepara primeramente por  
5 bromación el éster bromoacetoacético, éste se transforma con

NaBH<sub>4</sub> en el éster del ácido β-hidroxi-γ-bromobutírico, éste se hace reaccionar con trimetilamina y el bromuro de éster de ácido γ-trimetilamonio-β-hidroxi-butírico, que se forma, se saponifica al hidrocloreto de carnitina (F.D'Alo y A.Masserini, Chemical Abstracts Vol.60, 10777 g /1964/). Debido a la reducción a realizar aquí con borohidruro sódico, esta síntesis ha de quedar limitada, por razones económicas, sólo a la escala de laboratorio; además, los rendimientos son reducidos.

Asimismo se conoce el emplear la epiclorohidrina como producto de partida. Aquí se procede haciendo reaccionar la epiclorohidrina primeramente con hidrocloreto de trimetilamina, el producto de reacción se transforma con NaCN en el cloruro del nitrilo de carnitina y éste se hidroliza a la carnitina (Patente US- 3,135,788). En este procedimiento se aíslan los productos de todas las etapas intermedias. El rendimiento asciende aproximadamente a un 74 %.

El objeto de la invención es la obtención de un hidrocloreto de carnitina en buenos rendimientos, según un nuevo procedimiento, sin aislar los productos intermedios de las etapas intermedias.

Esto se logra, según la presente invención porque anilidas del ácido γ-halogenoacetoacético se hacen reaccionar con trimetilamina al cloruro de anilida del ácido γ-trimetilamonioacetoacético, este se hidrogena al cloruro de anilida del ácido γ-trimetilamonio-β-hidroxi-butírico y este último se transforma con ácido clorhídrico acuoso en el hidrocloreto de carnitina.

Convenientemente se realiza la reacción de los anilidas de ácido γ-halogenoacetoacético con trimetilamina y la hidrogenación del cloruro de anilida del ácido γ-trimetilamo-

nicetoacético en agua o en un disolvente o agente de suspensión orgánico. Tales disolventes, o bien agentes de suspensión son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, acetonitrilo, sulfoxido de dimetilo, dimetilformamida,

5 Como anilidas del ácido  $\gamma$ -halogenoacetoacético entran convenientemente en consideración los anilidas de ácido  $\gamma$ -bromo-, y especialmente,  $\gamma$ -cloroacetoacético. Naturalmente también se pueden emplear los derivados, tales como anilida de metilo, de etilo, de dietilo, de bencilo del ácido  $\gamma$ -halogenoacetoacético como productos de partida. Con preferencia  
10 se emplea el anilida del ácido  $\gamma$ -cloroacetoacético.

La hidrogenación se efectúa convenientemente en forma catalítica; preferentemente con hidrógeno y platino sobre carbón activo. Las temperaturas que entran convenientemente  
15 en consideración para la reacción del producto de partida con trimetilamina se encuentran entre 20 y 70°C.

Para la hidrogenación se emplean preferentemente temperaturas entre 0 y 50°C y presiones de H<sub>2</sub> entre 5 y 50 atmósferas.

20 El procedimiento de la invención se destaca porque es un así llamado procedimiento de un sólo recipiente, es decir, que los productos de las distintas etapas no necesitan ser aislados. Los rendimientos que se logran según el procedimiento de la presente invención se encuentran entre aproximadamente un 75 y 80 %.

#### 25 Ejemplos

12,82 g (59,97 mmoles) de anilida del ácido  $\gamma$ -cloroacetoacético se suspendieron en un matraz de los cuellos, de 100 cc de capacidad, dotado de agitador magnético, termómetro y refrigerador de reflujo, en 30 cc de metanol y se disolvie  
30

ron con 13,72 g (71,95 mmoles) de trimetilamina, se mezclaron con metanol y se agitó durante 6½ horas a 50°C. Después se trasladó este preparado a un autoclave provisto de agitador y se agregaron 1,3 g de platino/carbón activo y otros 160 cc de metanol. Agitando a una velocidad de 750 rpm. Y una presión de 40 atmósferas se hidrogenó a 40°C durante 6 horas. El catalizador se separó, por filtración, el filtrado se evaporó, se agregaron 30 cc de agua y 20 cc de ácido clorhídrico concn. -  
5 filtrado y se calentó durante 3 horas a 100°C. La mezcla se filtró y en el evaporador rotativo se evaporó a 80°C hasta sequedad. Después se mezcló con 75 cc de isopropanol y 75 cc de etanol y se filtró. Después de una hora en la nevera entre 3 y 5°C se separaron los cristales por filtración, se lavó con isopropanol y se secó en alto vacío. A continuación se realizó una purificación con carbón activo en metanol, obteniéndose el hidrocloreto de carnitina por precipitación con etanol-isopropanol. Punto de fusión: 196,5 - 197°C. El rendimiento ascendió a un 77,5 %.

Hidrocloreto de carnitina a partir de N-metilanilida de -cloroacetato en agua.

22,6 g (10,10 moles) de N-metilanilida de ácido  $\gamma$ -cloroacetico se introdujeron en una solución de 7,09 g (0,12 moles) de trimetilamina en 60 cc de agua destilada y se agitaron a temperatura ambiente con lo que se disolvió el producto de adición. Después de 6 horas se presentó sobre la placa de capa delgada un producto unitario. La trimetilamina en exceso se retiró en el evaporador rotativo y la solución de reacción se hidrogenó en un autoclave de laboratorio sobre 2,4 g de Pt/carbón activo al 5 %, bajo adición de 150 cc de agua destilada durante 6 horas a 10°C y una presión de hidrógeno de 10 at

mósferas. El catalizador se separó por filtración, el filtra-  
do se concentró por evaporación, se mezcló con 35 cc de ácido  
clorhídrico y se hidrolizó durante 3 horas a temperatura de  
ebullición. La solución se filtró y se evaporó en el evapora-  
5 dor rotativo hasta sequedad. El residuo sólido se suspendió  
en 110 cc de etanol a 0- 5°C con lo que se disolvió el hidro-  
cloruro de N-metilanilina y el hidroccloruro de carnitina se  
pudo separar por filtración. El producto cristalino tenía un  
punto de fusión de 197-198, 5°C y era idéntico a una muestra  
10 auténtica. El rendimiento ascendió a un 82 %, referido a la  
N-metilanilida del ácido  $\gamma$ -cloroacetoacético.

Hidroccloruro de carnitina a partir de anilina -cloroacetoacé-  
tica en agua, como disolvente

12,82 g (59,97 mmoles) de anilida del ácido  $\gamma$ -cloroacetoacé-  
15 tico se introdujeron en una solución de 4,25 g (71,95 mmoles)  
de trimetilamina, en 55 cc de agua destilada y se agitó a tem-  
peratura ambiente con lo que se disolvió la anilida. Después  
de 4 a 5 horas se demostró sobre la placa de capa delgada la  
presencia única de cloruro de anilida  $\gamma$ -trimetilemonioaceto-  
20 acético. La trimetilamina en exceso se retiró en el evapora-  
dor rotativo y la solución de reacción se hidrogenó en un au-  
toclave SFS, provisto de agitador, sobre 1,3 g de Pt/carbón  
activo al 5 %, bajo adición de otros 150 cc de agua destila-  
da, durante 6 horas a 10°C y una presión de hidrógeno de 10  
25 atmósferas. El catalizador se separó por filtración, el fil-  
trado se concentró, se agregaron 20 cc de ácido clorhídrico y  
se calentó durante 3 horas a 100°C. La mezcla se separó por  
filtración y en el evaporador rotativo se evaporó a 80°C has-  
ta sequedad. El residuo sólido se suspendió a 0-5°C en 60 cc  
30 de etanol con lo que se disolvió el hidroccloruro de anilina

y el hidrocloreuro de carnitina se pudo separar por filtración.

El producto tenía un punto de fusión de 198-199°C y era idéntico a una muestra auténtica. El rendimiento ascendió a un 84 %, referido a la anilida de  $\gamma$ -cloroacetoacético.

5

NOTA.-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud presentada en Suiza, bajo el No. 5730/74, de fecha 26 de abril de 1974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDROCLORURO DE CARNITINA; caracterizandose por lo siguiente:

10

15

20

25

1.- Procedimiento para la obtención de hidrocloreuro de carnitina, caracterizado porque anilidas del ácido  $\gamma$ -halogenoacetoacético se hacen reaccionar con trimetilaminas al cloruro de anilida del ácido  $\gamma$ -trimetilamonioacetoacético, este se hidrogena al cloruro de anilida del ácido  $\gamma$ -trimetilamonio- $\beta$ -hidroxibutírico y este último se transforma con ácido clorhídrico acuoso en el hidrocloreuro de carnitina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción del producto de partida con trimetilamina y la hidrogenación se efectúan en un disolvente o agente de suspensión orgánico.

30

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,

caracterizado porque la reacción con trimetilamina se efectúa a temperaturas entre 20 y 70°C.

5 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la hidrogenación se efectúa con platino sobre carbón activo a temperaturas de 0 a 50°C y a una presión de H<sub>2</sub> de 5 a 50 atmósferas.

5.- Procedimiento para la obtención de hidrocloreto de carnitina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sólo cara.

Madrid, 24 ABR. 1975

LONZA, S.A.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY

F.º Firmador: L. Gaeta Fernández

