

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 723**

51 Int. Cl.:
C07C 227/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08849356 .4**
96 Fecha de presentación: **14.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231587**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE BETAÍNAS.**

30 Prioridad:
16.11.2007 EP 07022273

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2012

73 Titular/es:
**LONZA LTD
MUENCHENSTEINERSTRASSE 38
4002 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**PARADIES, Gesa;
BICKER, Markus;
ZENKLUSEN, Anton y
VEGHINI, Dario**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

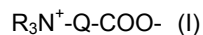
ES 2 372 723 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de betaínas

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de betaínas de fórmula



5 en donde R es alquilo C_{1-4} y Q es alcanodiilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con hidroxilo.

Más concretamente, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de carnitina. La carnitina (I, R = CH_3 , Q = $-CH_2-CHOH-CH_2-$) y en particular el L-enantiómero de carnitina, es una sustancia de tipo vitamina que juega un papel importante en el metabolismo de ácidos grasos.

10 La L-carnitina se puede producir por procedimientos biotecnológicos o químicos. En US 4 708 936 y US 5 187 093 se describe la producción de L-carnitina mediante biotransformación microbiana de butiro-betaína (I, R = CH_3 , Q = $-(CH_2)_3-$). Diversos procedimientos químicos implican la resolución óptica de L-carnitina. Otros procedimientos químicos están basados en la hidrogenación específica de γ -tri-metilamoniacetatoacetatos a ésteres de L-carnitina (EP 0 375 417 A2), o bien en la hidrogenación asimétrica de γ -cloroacetatoacetatos a L- γ -cloro- β -hidroxibutiratos que, en una etapa posterior, se hacen reaccionar con trimetilamina a los correspondientes ésteres de carnitina (US 4 895 979). En ambos casos, los ésteres de L-carnitina se someten a hidrólisis ácida para proporcionar una sal de L-carnitina (por ejemplo, hidrocloreto de L-carnitina) la cual a su vez ha de convertirse (por ejemplo, por intercambio iónico) a la forma de betaína libre de L-carnitina. Estos procedimientos son relativamente tediosos y dan lugar a la formación de grandes cantidades de subproductos de sales que han de ser desechados.

20 La JP-A-60-161952 describe la producción de carnitina a partir de ácido γ -cloro- β -hidroxibutírico o del éster de metilo o propilo de ácido γ -cloro- β -hidroxibutírico y trimetilamina en presencia de un hidróxido alcalino. El recipiente de reacción se carga con el ácido o éster y se añaden trimetilamina e hidróxido alcalino bien de manera consecutiva o bien como una mezcla. Los rendimientos registrados en carnitina están comprendidos entre 44% y 75%.

25 Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento químico mejorado para la producción de L-carnitina y betaínas relacionadas que da lugar a los productos deseados en alto rendimiento y no requiere una etapa de hidrólisis por separado.

De acuerdo con la invención, este objeto ha sido conseguido mediante el procedimiento de la reivindicación 1.

30 Se ha comprobado que el rendimiento y la pureza del producto deseado puede mejorarse de manera significativa si se añade el ω -halocarboxilato a la solución de la amina y la base, en lugar de añadir la amina y la base al ω -halocarboxilato. Esto resulta algo sorprendente puesto que cabría esperar que pudieran predominar reacciones secundarias (por ejemplo, eliminación en lugar de sustitución) si está presente un exceso de base durante la reacción.

De acuerdo con la invención, un ω -halocarboxilato de fórmula



35 en donde Q es alcanodiilo C_{1-4} , R' es alquilo C_{1-4} y X es cloro, bromo o yodo, se hace reaccionar con una amina terciaria de fórmula



40 en donde R es alquilo C_{1-4} , por adición del ω -halocarboxilato (II) a una solución acuosa que contiene la amina terciaria (III) y una base seleccionada entre hidróxidos alcalinos e hidróxidos alcalinotérreos, para obtener una betaína de fórmula



en donde Q y R se definen como anteriormente.

La reacción se puede efectuar a temperaturas relativamente bajas y sin una presión elevada.

Convenientemente, el ω -halocarboxilato se añade lentamente a una solución acuosa agitada que contiene la amina terciaria y la base. El tiempo de adición es habitualmente de 15 minutos a 6 horas, preferentemente alrededor de 3 horas. La temperatura de reacción está comprendida preferentemente entre el punto de congelación de la mezcla de reacción acuosa y +25° C. Más preferentemente, la temperatura de reacción es de +10° C o menos, todavía más preferentemente de +6° C o menos y con suma preferencia de +3° C o menos.

La amina terciaria y la base se emplean preferentemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes cada una de ellas, basado en la cantidad de ω -halocarboxilato. Más preferentemente, la base se emplea en una cantidad de 1 a 2 equivalentes y con suma preferencia de 1,5 equivalentes o menos.

En una modalidad preferida, los sustituyentes R son grupos metilo.

10 En otra modalidad preferida, Q es 2-hidroxiopropano-1,3-diilo (-CH₂-CHOH-CH₂-) y la betaína producida es carnitina. Más preferentemente, la betaína es L-carnitina.

El halógeno X en el ω -halocarboxilato (II) es con preferencia cloro.

El sustituyente R' en el ω -halocarboxilato (II) es con preferencia metilo o etilo.

La base es con preferencia hidróxido sódico o hidróxido potásico.

15 La betaína puede ser aislada y purificada empleando métodos conocidos en la técnica. El alcohol R'OH formado en la reacción y el exceso de amina terciaria R₃N así como parte del agua usada como disolvente, se pueden separar por destilación, preferentemente bajo presión reducida. La amina en exceso puede ser recuperada y reciclada.

La sal subproducto se separa preferentemente por electrodiálisis, convenientemente después de separar los componentes volátiles como se ha descrito anteriormente. Dependiendo de la mitad Q en el material de partida de ω -halocarboxilato, pueden tener lugar cierta deshidrohalogenación (eliminación de haluro de hidrógeno), eliminación de agua y/o hidrólisis en lugar de sustitución, como una reacción secundaria. En particular, cuando se emplea un γ -cloro- β -hidroxibutirato como material de partida, se formará algo de ácido γ -hidroxicrotónico por eliminación de agua e hidrólisis de la función cloro. Este subproducto (no betaínico) también se separa por electrodiálisis. La betaína (I) puede ser aislada por métodos convencionales (por ejemplo separando el agua del diluido, por destilación, obtenido después de la electrodiálisis).

El procedimiento de la invención se puede efectuar de forma discontinua o continua, por ejemplo en un reactor de tanque agitado de forma continua o en una cascada de reactores de tanque agitado de forma continua.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el procedimiento de la invención. A excepción de los rendimientos, todos los porcentajes se ofrecen en porcentaje en peso, salvo que se diga concretamente otra cosa.

30 Ejemplo 1

L-carnitina (I, R = CH₃, Q = -CH₂-CHOH-CH₂-)

Se disolvió hidróxido sódico (17,6 g, 0,44 moles, alrededor de 2 eq.) en agua (240 g). Se añadió con enfriamiento trimetilamina acuosa (25%, 61,3 g, alrededor de 1,2 eq.). La mezcla resultante se enfrió a 0° C y se añadió gota a gota, en el plazo de 3 horas, (R)-4-cloro-3-hidroxibutirato de etilo (contenido 100%, 36 g, 0,216 moles) a la mezcla de reacción agitada. Después de 1 hora más a 0° C, la mezcla de reacción se calentó a +20° C y se analizó por HPLC.

Rendimiento: 80% de L-carnitina.

Ejemplo 2

L-carnitina

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1 empleando 1,2 equivalentes de hidróxido sódico y 2,5 equivalentes de trimetilamina. Se obtuvo L-carnitina esencialmente en el mismo rendimiento (81%).

Ejemplo 3

L-carnitina

Se mezclaron y agitaron a 0° C, agua (1777 g), hidróxido sódico acuoso (50%, 203,7 g, 1,5 eq.) y trimetilamina

acuosa (25%, 807 g, 2,0 eq.). Se añadió gota a gota, durante 3 horas, (R)-4-cloro-3-hidroxitirato de etilo (contenido 91,7%, 307,9 g) y se continuó el procedimiento en la forma descrita en el ejemplo 1.
Rendimiento: 89% de L-carnitina.

Ejemplo 4

5 L-carnitina (procedimiento continuo)

Se alimentó una solución acuosa de hidróxido sódico (3,9%) y trimetilamina (5,7%) al interior del primer tanque agitado de una cascada de cinco reactores de tanque agitado de forma continua y de 250 ml, mientras se alimentaba (R)-4-cloro-3-hidroxitirato de etilo en cantidades iguales al interior de los cuatro primeros reactores. El tiempo de residencia medio en cada reactor fue de aproximadamente 1 hora y tanto la trimetilamina como el hidróxido sódico se emplearon en una cantidad de 1,0 eq., basado en la cantidad total de (R)-4-cloro-3-hidroxitirato de etilo. La temperatura de todos los reactores se mantuvo en 0° C. Una vez establecido un estado del régimen constante, el rendimiento en L-carnitina fue de 80-83%.

Ejemplo comparativo 1

L-carnitina

15 Se agitó a 0° C (R)-4-cloro-3-hidroxitirato de etilo (contenido: 95,5%, 30,0 g, 0,172 moles) mientras se añadía gota a gota, durante 2 horas, una mezcla de trimetilamina (solución acuosa al 25%, 90,7 g, 0,383 moles), hidróxido sódico (contenido: 98,5%, 7,82 g, 0,193 moles) y agua desionizada (136 g). Después de 1 hora más, se determinó por HPLC el contenido en L-carnitina de la mezcla de reacción, siendo de 7,35%, correspondiente a un rendimiento de 70%. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se analizó por ¹H NMR. Se comprobó que contenía algo de ácido γ -hidroxicrotónico y un subproducto olefínico no identificado.

Ejemplo 5

L-carnitina

25 Se disolvió hidróxido sódico (156,1 g, 3,9 moles, 1,4 eq.) en agua (3700 g). Se añadió con enfriamiento trimetilamina acuosa (25%, 649,5 g, 1,0 eq.). La mezcla resultante se enfrió a 0° C y se añadió (R)-4-cloro-3-hidroxitirato de etilo (contenido 91,5%, 500,0 g, 2,75 moles) gota a gota en el plazo de 3 horas, a la mezcla de reacción agitada. Después de 1 hora más a 0° C, la mezcla de reacción se calentó a +20° C y se analizó por HPLC.
Rendimiento: 85% de L-carnitina.

Ejemplo comparativo 2

L-carnitina

30 En un reactor de 250 ml, se agitó (R)-4-cloro-3-hidroxitirato de etilo (contenido 94%, 12,00 g, 67,7 mmoles) con agua (75,04 g) y se enfrió a 0° C. Se añadió de una sola vez, a 0° C, trimetilamina acuosa (25%, 17,71 g, 1,1 eq.), seguido por la adición gota a gota de hidróxido sódico acuoso (25%, 15,30 g, 1,4 eq.) en el plazo de 3 horas. Después de otra hora a 0° C, la mezcla de reacción se dejó calentar a 20° C y se analizó por HPLC.
Rendimiento: 76% de L-carnitina (HPLC/IC).

35 Ejemplo comparativo 3

L-carnitina

Se repitió el procedimiento del ejemplo comparativo 2 con la excepción de que el hidróxido sódico acuoso se añadió de una sola vez, seguido por la adición gota a gota de la trimetilamina acuosa en el plazo de 3 horas.
Rendimiento: 75% de L-carnitina (HPLC/IC)

40 Ejemplo comparativo 4

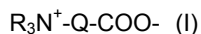
L-carnitina

Se repitió el procedimiento del ejemplo comparativo 2 a excepción de que la trimetilamina acuosa y el hidróxido sódico acuoso se añadieron por separado pero simultáneamente en el plazo de 3 horas.
Rendimiento: 77% de L-carnitina (HPLC/IC).

45

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de una betaína de fórmula



5 en donde R es alquilo C₁₋₄ y Q es alcanodiilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo, por reacción, en solución acuosa, de un ω-halocarboxilato de fórmula



10 en donde Q se define como anteriormente, R' es alquilo C₁₋₄ y X es cloro, bromo o yodo, con una amina terciaria de fórmula



15 en donde R se define como anteriormente, y una base seleccionada entre hidróxidos alcalinos e hidróxidos alcalinotérreos, caracterizado porque el ω-halocarboxilato (II) se añade a una solución acuosa que comprende la amina terciaria (III) y la base.

20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre el punto de congelación de la mezcla de reacción y +25° C.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en donde la reacción se efectúa a una temperatura no mayor de 10° C.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la amina terciaria (III) y la base se emplean en una cantidad de 1,0 a 3 equivalentes cada una de ellas, basado en la cantidad de ω-halocarboxilato.

25 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R es metilo.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Q es 2-hidroxiopropano-1,3-diilo y la betaína (I) es carnitina.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en donde la betaína (I) es L-carnitina.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde X es cloro.

30 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R' es metilo o etilo.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la base es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la betaína (I) se purifica por electrodiálisis.