



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96008 (13) C2
(51) МПК
C07C 227/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ВИСОКОЧИСТОЇ ВНУТРІШНЬОЇ СОЛІ ГІДРОКСИДУ 3-КАРБОКСИ-N,N,N-ТРИМЕТИЛ-1-ПРОПАНАМОНІЮ

1

2

(21) а200908695

(22) 01.11.2007

(24) 26.09.2011

(86) РСТ/ЕР2007/061795, 01.11.2007

(31) Р-06-123

(32) 06.11.2006

(33) LV

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

(72) КАЛВІНЬШ ІВАРС, LV, ЧЕРНОБРОВІЙС АЛЕКСАНДРС, LV, ВАРАЧЕВА ЛАРИСА, LV, ПУГОВІЧ ОСВАЛЬДС, LV

(73) АКЦІЮ САБЕДРІБА "ОЛАЙНФАРМ", LV

(56) BREGOFF ET AL: "Paper chromatography of quaternary ammonium bases and related compounds" J. BIOL. CHEM., vol. 205, 1953, pages 565-574

Y. CHEVALIER, P. LE PERCHEC: "Interchange distance of flexible zwitterionic molecules in solution." J. PHYS. CHEM., vol. 94, 1990, pages 1768-1774

(57) 1. Спосіб синтезу внутрішньої солі гідроксиду 3-карбокси-N,N,N-триметил-1-пропанамонію із солей складних ефірів 3-триметиламоніобутанової кислоти шляхом лужного гідролізу, який **відрізняється** тим, що кінцевий продукт очищають від неорганічних сполук шляхом насичення його розчину у спирті газоподібним ангідридом кислоти і неорганічні солі відокремлюють відомими методами видалення осаду.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сіллю складного ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти є галоїдна сіль.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сіллю складного ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти є метилсульфатна сіль.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сіллю складного ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти є тозилатна сіль.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сіллю складного ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти є трифлатна сіль.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сіллю складного ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти є сіль складного метилового ефіру.

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сіллю складного ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти є сіль складного етилового ефіру.

8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сіллю складного ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти є сіль складного бензилового ефіру.

9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лужний гідролізуючий агент вибирають з групи, що включає оксиди, гідроксиди, карбонати та бікарбонати натрію, калію, літію, цезію, кальцію або магнію.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лужний гідролізуючий агент вибирають з групи, що включає оксиди, гідроксиди, карбонати та бікарбонати натрію, калію, літію, цезію, кальцію або магнію або їх суміші.

11. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лужний агент використовують у молярному співвідношенні 1,05-3,15 відносно солі складного ефіру.

12. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лужним агентом є гідроксид калію.

13. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лужним агентом є гідроксид натрію.

14. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лужним агентом є суміш гідроксиду калію та карбонату калію.

15. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що спирт вибирають з групи, яка складається з метанолу, етанолу та пропанолу-2.

16. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ангідридом кислоти є діоксид вуглецю.

17. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ангідридом кислоти є діоксид сірки.

Винахід відноситься до синтезу фармакологічно активної сполуки, а саме - внутрішньої солі гід-

(13) C2

(11) 96008

(19) UA

роксиду 3-карбокси-N,N,N-триметил-1-пропанамонію, або гамма-бутиробетаїну (далі - GBB), CAS-номер 407-64-7.

GBB відомий як попередник карнітину або біо-синтезу вітаміну В₁₂ в організмі [Ch.J.Rebouche, J.Nutr., 113, 1906-1913, 1983], який використовують або як біологічно активну добавку для запобігання дефіциту карнітину [Nutrition Reviews, 36, 10, 308-309, 1978; US 5030458], або як фармакологічно активну речовину для лікування синдрому дефіциту карнітину [US 4392092].

Синдром дефіциту карнітину було описано у 1973 році Engel та Angelini [Science 179:899-902], які відкрили, що дефіцит карнітину в організмі призводить до міопатії. Наступні дослідження показали, що GBB також має інші важливі фармакологічні властивості, наприклад стимулює утворення антитіл [US 5569457], захоплює гідроксильні радикали [US 5965615] тощо.

Оскільки запобігання дефіциту карнітину потребує великих доз GBB (до 20 мг/кг щодня), важливо розробити зручні та ефективні способи синтезу цієї речовини з фармакологічно прийнятним рівнем чистоти (99,5 % і вище).

Відомий ряд способів синтезу GBB. Вони базуються або на обміні галогеном у складних ефірах гамма-галобутирової кислоти за допомогою триметиламіну, або на метилуванні гамма-амінобутирової або гамма-диметиламінобутирової кислоти. Третя група способів синтезу GBB базується на дегідратації карнітину з наступною гідрогенізацією [Can.J. Chem. 54 (1976), 3310-3311; Synthesis, 1981, 468].

На жаль, більшість відомих способів синтезу GBB передбачає отримання його у вигляді солі GBB, а не в гідратній формі. Однак синтезування GBB високої чистоти є життєво важливим для розробки парентеральних композицій, оскільки солі GBB, особливо з домішками складних ефірів, не підходять для приготування парентеральних композицій. Це пов'язано з токсичністю складних ефірів GBB, яку можна порівняти з токсичністю ацетилхоліну. Рекристалізація солей GBB зі спиртів завжди супроводжується утворенням високотоксичного складного ефіру GBB. Крім того, слід зазначити, що аспекти чистоти солей GBB належним чином не обговорювалися в літературі.

Запропонований L. Andersom, Th. Kuehler та M. Nilsson спосіб синтезу гідрохлориду GBB [Synthesis, 1981, 46], застосовуваний у біотехнології, базувався на метилуванні N,N-диметиламінобутирової кислоти О-метил-N,N-дициклогексилізоосечовиною. На жаль, під впливом соляної кислоти відбувається розкладання проміжної сполуки до GBB, тому GBB, який утворюється в значній кількості (68-78 %), виділяють тільки у вигляді гідрохлориду. Недоліком цього способу є вартість алкілюючої речовини, яку слід спеціально синтезувати з N,N-дициклогексилкарбодііміду. Іншим недоліком є використання 10 %-го надлишку алкілюючої речовини, яка створює додаткові проблеми у промисловому застосуванні, пов'язані з утилізацією відходів виробництва. Спосіб синтезу гамма-N,N-диметиламінобутирової кислоти з N-метилпіролідону є неефективним. Загальний вихід з N-метилпіролідону в цьому способі становить

приблизно 41 %, а цього замало. Все ж головною проблемою при застосуванні такого методу у виробництві фармацевтичних препаратів є те, що очищення GBB у вигляді гідрохлориду шляхом кристалізації з абсолютного етанолу практично неможливе через утворення невеликої кількості високотоксичного складного етилового ефіру GBB під час кристалізації. Тому був запропонований інший метод, що базується на кристалізації цього продукту з диметилформаміду. Однак слід зазначити, що диметилформамід є висококиплячим розчинником, і вилучення його з включень у кристалах до рівня, прийнятного для парентеральних композицій, є важким і дорогим процесом.

Також відомий спосіб синтезу GBB з ізобутилового ефіру гамма-диметиламінобутирової кислоти [Plant. Physiol., 1987, 84, 781; Coll. Czech. Chem. Comm., 1930, 2, 712.], який починають з гамма-диметиламінобутирової кислоти, ацетилхлориду та ізобутанолу. Кватернізацію диметиламінової групи в цьому способі здійснюють метиліодидом у присутності гідрокарбонату калію в метанольному розчині. Ізобутилтриметиламонійбутиратйодид потім екстрагують хлороформом і гідролізують соляною кислотою, видаляючи неорганічні речовини за допомогою Ag₂O та іонообмінної смоли. Цей спосіб не підходить для промислового застосування, оскільки він тривалий, дорогий та неефективний.

В іншому способі синтезу GBB з гамма-амінобутирової кислоти [Zeitschr. Biol., 1927, 86, 187] застосовують метилування диметилсульфатом. Однак не ясно, як отримувати високочистий гідрат GBB з солей, утворених в цьому способі.

Ще один спосіб синтезу GBB [EP 284292] базується на алкілюванні двох еквівалентів триметиламіну складним ефіром гамма-бромомасляної кислоти в ацетоні та наступному гідролізі отриманого в результаті броміду етилового ефіру триметиламінобутанової кислоти при рН 12-12,5 надлишком гідроксиду калію у водному етанолі. Синтез GBB потребує 3-4 днів. Продукт реакції виділяють після нейтралізації реакційної суміші 20 %-ною сірчаною кислотою та випарювання.

На жаль, очищення кінцевого продукту не описане і не охарактеризоване. Продукт, отриманий при подальшому синтезі, описано як добре розчинний у хлороформі (220,3 г продукту розчинилося у 300 г хлороформу). Слід зазначити, що гідрати GBB практично не розчиняються у хлороформі. Застосування цього способу синтезу GBB фармацевтичного рівня чистоти ускладнюється іншим фактом, а саме - відфільтровування KBr з метанольного розчину GBB не забезпечує повного видалення KBr.

Aksnes et al., [J. Chem. Soc, 1959, 103] описали синтез складного метилового ефіру GBB з низьким, 20 %, виходом шляхом кип'ятіння метилгамма-хлорбутирату з триметиламіном у спирті. Цю проміжну сполуку можна розглядати як найбільш зручний синтон для синтезу дигідрату GBB. Однак низький вихід кінцевого продукту у цьому способі ускладнює застосування його у промисловому масштабі.

Аналогічна схема синтезу GBB була запропонована у пат. США № 5087745, використаному як

прототип даного винаходу. Згідно з цим патентом триметиламін алкілюють складним ефіром гамма-хлорбутирової кислоти в етанолі під тиском в автоклаві, складний ефір гідролізують 30 %-ною NaOH і більшу частину NaCl відокремлюють фільтруванням, решту видаляють електродіалізом. Розрахунковий вихід в цьому способі (без добування продукту та очищення) становить 80 %, і кінцевий продукт отримують, як припускають, з чистотою 99,5 %. Однак очищення та кристалізація в згаданому патенті не описані, і вихід продукту обчислений після повної дегідратації GBB.

Головним недоліком цього способу є те, що добування GBB у вигляді внутрішньої солі (моногідрату або дигідрату) та очищення електродіалізом не можна здійснювати на стандартному обладнанні хімічних лабораторій, оскільки електродіаліз потребує спеціального устаткування, а масштаби виробництва потребують експериментального регулювання параметрів електродіалізу, наприклад густини струму та швидкості потоку, мембрани швидко зношуються і створюють технічні труднощі при заміні, електроди мають бути спеціального виготовлення (титанові з платиновим покриттям). Можливий супровідний електроліз води з утворенням вибухонебезпечних газів у приміщенні.

З огляду на викладене вище завданням даного винаходу є розробка способу синтезу внутрішньої солі GBB із солей, отриманих за допомогою складних ефірів гамма-галобутирової кислоти, який би був безпечним і зручним, який можна було б здійснювати на стандартному обладнанні (в реакторах) хімічних лабораторій з високим виходом і високою чистотою кінцевого продукту і який можна було б застосовувати у промисловому масштабі.

Автори несподівано виявили, що в результаті обробки реакційної суміші після лужного гідролізу, а саме - суміші внутрішньої солі гідроксиду 3-карбокси-N,N,N-триметил-1-пропанамонію та неорганічних солей, діоксидом вуглецю або діоксидом сірки в етанольному розчині, подвійні солі руйнуються, а неорганічні солі повністю відокремлюються простою фільтрацією.

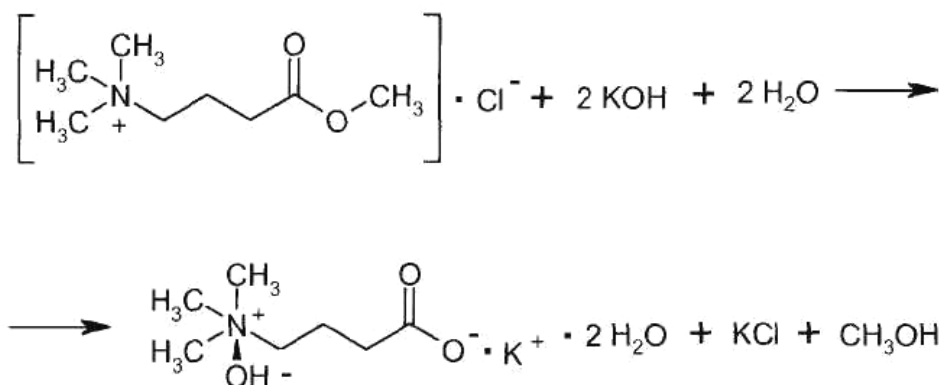
Це було повною несподіванкою, оскільки всі спроби відокремити неорганічні солі від GBB осадженням спиртами без обробки CO₂ або SO₂ не мали успіху, відокремлювали не більше 92 % со-

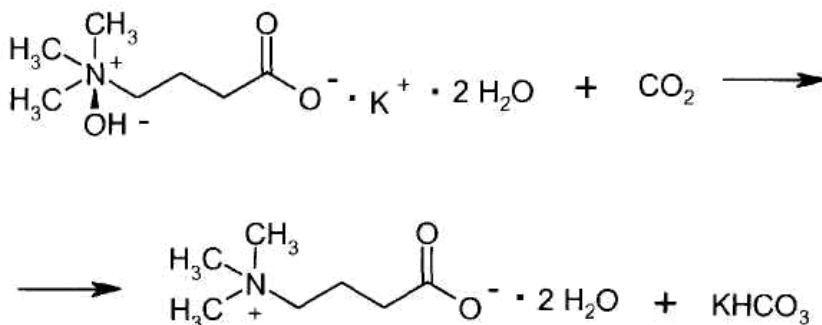
лей. У відповідності із загальними принципами розчинності очікували, що NaCl або KCl, які є практично нерозчинними у спирті, осядуть, коли продукт типу GBB, що містить такі солі, розчиниться у розчиннику, в якому NaCl або KCl не розчиняються. Однак це не так у випадку із сумішшю GBB та неорганічних солей, як NaCl або KCl, оскільки GBB явно утворює досить стабільні і розчинні подвійні солі з цими неорганічними солями. Тому ще більш несподіваним було те, що ці аддукти руйнувалися CO₂ або SO₂ і неорганічні солі можна було відокремлювати від GBB простим фільтруванням, як описано в даному винаході.

Таким чином, запропонований спосіб має значну перевагу порівняно з відомими способами, оскільки для очищення не потрібні ані електродіаліз, ані іоно-обмінна смола. Ця особливість робить масштабування простішим, а добування GBB - набагато легшим і ефективним, ніж у відомих способах, що є значною технологічною перевагою запропонованого способу.

Як вихідний матеріал для цього способу прийнятним є будь-який здатний легко гідролізуватися складний ефір 3-триметиламінобутанової кислоти у вигляді солі, зокрема метиловий, етиловий, пропіловий або бензиловий складний ефір. В цьому способі можна використовувати солі складних ефірів 3-триметиламінобутанової кислоти, наприклад галіди, метилсульфати, гідрогенсульфати, сульфати, фосфати, тозилати та трифлати. Для відокремлення солей можна використовувати такі розчинники, які не розчиняють солей, утворених під час нейтралізації та лужного гідролізу, а також комбінації таких розчинників. Особливо зручними у використанні є такі розчинники, як метанол, етанол, пропанол, пропанол-2. При необхідності можна застосовувати такі розчинники, як ацетон, метилетилкетон або інші відповідні розчинники та їхні комбінації.

Як основні омилювальні речовини можна використовувати оксиди, гідроксиди, карбонати, бікарбонати або сильні органічні основи натрію, калію, літію, цезію, кальцію або магнію. Синтез гамма-бутиробетаїну (GBB) згідно з одним варіантом даного винаходу показаний у наступній схемі реакції:





Описуваний спосіб ілюструється, але не обмежується наступними прикладами.

Приклад 1

Гідроксид калію (20 кг) розчиняли у 96 %-ному етанолі (170 л) і охолоджували до $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Додавали хлорид (30 кг) складного метилового ефіру 3-триметиламінобутанової кислоти та енергійно перемішували впродовж 1-3 годин при $18-23^\circ\text{C}$ до повного омилення (хроматографічний контроль). Реакційну суміш охолоджували до $2-5^\circ\text{C}$, утримували 30-60 хвилин і осад KCl відфільтровували. Осад (KCl, 10,7 кг, ~92 %) промивали етанолом (3×20 л). Фільтрати об'єднували і при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ насичували діоксидом вуглецю до pH -8-8,5 (вимірювали pH-метром), енергійно перемішуючи та охолоджуючи.

Реакційну масу охолоджували до $15-18^\circ\text{C}$, і осад відфільтровували. Осад промивали шляхом суспендування в етанолі (4×20 л). Фільтрати об'єднували та випаровували у вакуумі при $45-50^\circ\text{C}$. Залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (50 л) і випаровували у вакуумі. Цю процедуру повторювали, доки вміст води у видаленому пропанолі-2 не ставав менше 2 %. Сухий залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (300 л), утримували при $1-3^\circ\text{C}$ упродовж 10-12 годин, і осад неорганічних солей (~250 г) відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі при $45-50^\circ\text{C}$, видаляючи приблизно 280 л пропанолу-2. Додавали, помішуючи, ацетон (100 л). Реакційну масу охолоджували до 25°C і утримували приблизно 3-5 годин. Осад відфільтровували, промивали сухим ацетоном (20 л) і висушували у вакуумі при $35-40^\circ\text{C}$. Отримували внутрішню сіль гідроксиду 3-карбокси-N,N,N-триметил-1-пропанамонію (19,4-21,0 кг) з чистотою 99,5 % і вище. Кількість кристалізаційної води (1 або 2 молекули) у кристалічному продукті залежить від умов висушування. При необхідності продукт можна рекристалізувати з пропанолу-2.

Приклад 2

Гідроксид калію (20 кг) розчиняли у 96 %-ному етанолі (170 л) і охолоджували до $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Додавали хлорид (30 кг) складного метилового ефіру 3-триметиламонійбутанової кислоти та енергійно перемішували при $18-23^\circ\text{C}$ до повного омилення (хроматографічний контроль). Реакційну суміш охолоджували до $2-5^\circ\text{C}$, утримували 30 хвилин і осад KCl відфільтровували. Осад (KCl, 10,7 кг, ~92 %) промивали етанолом (3×20 л). Фільтрати об'єднували і при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ насичували діоксидом

сірки до pH ~8-8,5 (вимірювали pH-метром), енергійно перемішуючи та охолоджуючи.

Реакційну масу охолоджували до $15-18^\circ\text{C}$, осад відфільтровували і промивали шляхом суспендування в етанолі (4×20 л). Фільтрати об'єднували та випаровували у вакуумі при $45-50^\circ\text{C}$. Залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (50 л) і концентрували у вакуумі. Цю процедуру повторювали, доки вміст води у видаленому пропанолі-2 не ставав менше 2 %. Сухий залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (300 л), утримували при $1-3^\circ\text{C}$ упродовж 10-12 годин. Осад неорганічних солей (~420 г) відфільтровували, і фільтрат концентрували у вакуумі при $45-50^\circ\text{C}$, видаляючи приблизно 280 л пропанолу-2. До залишку додавали ацетон (100 л), помішуючи. Реакційну масу охолоджували до $2-5^\circ\text{C}$ і утримували приблизно 3-5 годин. Осад відфільтровували, промивали сухим ацетоном (20 л) і висушували у вакуумі при $35-40^\circ\text{C}$. Отримували внутрішню сіль гідроксиду 3-карбокси-N,N,N-триметил-1-пропанамонію (19,0-20,5 кг) з чистотою 99,5 % і вище. Кількість кристалізаційної води (1 або 2 молекули) у кристалічному продукті залежить від умов висушування. При необхідності продукт можна рекристалізувати з пропанолу-2.

Приклад 3

Гідроксид калію (20 кг) розчиняли у 96 %-ному етанолі (170 л) і охолоджували до $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Додавали хлорид (30 кг) складного метилового ефіру 3-триметиламонійбутанової кислоти та енергійно перемішували при $18-23^\circ\text{C}$ до повного омилення (хроматографічний контроль). Реакційну суміш охолоджували до $2-5^\circ\text{C}$, утримували 30 хвилин і при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ насичували діоксидом вуглецю, енергійно перемішуючи та охолоджуючи.

Реакційну масу охолоджували до $15-18^\circ\text{C}$, і осад відфільтровували. Осад промивали шляхом суспендування в етанолі (4×30 л). Фільтрати об'єднували та випаровували у вакуумі при $45-50^\circ\text{C}$. Залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (50 л) і концентрували у вакуумі. Цю процедуру повторювали, доки вміст води у видаленому пропанолі-2 не ставав менше 2 %. Сухий залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (300 л), утримували при $1-3^\circ\text{C}$ упродовж 10-12 годин, і осад неорганічних солей (~230 г) відфільтровували. Фільтрат концентрували в роторному випарнику при $45-50^\circ\text{C}$ у водяній бані, видаляючи приблизно 280 л пропанолу-2, і додавали ацетон (100 л). Реакційну масу охолоджували до $2-5^\circ\text{C}$ і утриму-

вали приблизно 3-5 годин. Осад відфільтровували, промивали сухим ацетоном (20 л) і висушували у вакуумі при 35-40 °С. Отримували внутрішню сіль гідроксиду 3-карбоксі-N,N,N-триметил-1-пропанамонію (19,7-20,8 кг) з чистотою 99,5 % і вище. Кількість кристалізаційної води (1 або 2 молекули) у кристалічному продукті залежить від умов висушування. При необхідності продукт можна рекристалізувати з пропанолу-2.

Приклад 4

Гідроксид калію (20 кг) розчиняли у 96 %-ному етанолі (170 л) і охолоджували до 20±2 °С. Додавали хлорид (30 кг) складного метилового ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти та енергійно перемішували при 18-23 °С до повного омилення (хроматографічний контроль). Реакційну суміш охолоджували до 2-5 °С і при 20±5 °С насичували діоксидом сірки до рН ~8-8,5 (вимірювали рН-метром), енергійно перемішуючи та охолоджуючи.

Реакційну масу охолоджували до 15-18 °С, осад відфільтровували і промивали шляхом суспендування в етанолі (4×30 л). Фільтрати об'єднували та випаровували у вакуумі при 45-50 °С. Залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (50 л) і концентрували у вакуумі. Цю процедуру повторювали, доки вміст води у видаленому пропанолі-2 не становив менше 2 %. Сухий залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (300 л), утримували при 1-3 °С упродовж 10-12 годин. Осад неорганічних солей відфільтровували, і фільтрат концентрували у вакуумі при 45-50 °С, видаляючи приблизно 280 л пропанолу-2. Реакційну масу охолоджували до 2-5 °С і утримували приблизно 3-5 годин. Осад відфільтровували, промивали сухим ацетоном (20 л) і висушували у вакуумі при 35-40 °С. Отримували внутрішню сіль гідроксиду 3-карбоксі-N,N,N-триметил-1-пропанамонію (19,3-20,9 кг) з чистотою 99,5 % і вище. Кількість кристалізаційної води (1 або 2 молекули) у кристалічному продукті залежить від умов висушування. При необхідності продукт можна рекристалізувати з пропанолу-2.

Приклад 5

Гідроксид натрію (14,258 кг) розчиняли у 96 %-ному етанолі та охолоджували до 20±2 °С. Додавали хлорид (30 кг) складного метилового ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти та енергійно перемішували впродовж 1-3 годин при 18-23 °С до повного омилення (хроматографічний контроль). Реакційну суміш охолоджували до 2-5 °С, утримували 30-60 хвилин і осад NaCl відфільтровували. Осад промивали етанолом (3×20 л). Фільтрати об'єднували і при 20±5 °С насичували діоксидом вуглецю до рН ~8-8,5 (вимірювали рН-метром), енергійно перемішуючи та охолоджуючи.

Реакційну масу охолоджували до 15-18 °С, осад відфільтровували і промивали шляхом суспендування в етанолі (4×20 л). Фільтрати об'єднували та випаровували у вакуумі при 45-50 °С. Залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (50 л) і концентрували у вакуумі. Цю процедуру повторювали, доки вміст води у видаленому пропанолі-2 не становив менше 2 %. Сухий залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (300 л), утримували при 1-3 °С упродовж 10-12 годин, і осад неорганічних солей відфільтровували. Фільт-

рат концентрували у вакуумі при 45-50 °С, видаляючи приблизно 280 л пропанолу-2, і додавали, помішуючи, ацетон (100 л). Реакційну масу охолоджували до 2-5 °С і утримували приблизно 3-5 годин. Осад відфільтровували, промивали сухим ацетоном (20 л) і висушували у вакуумі при 35-40 °С. Отримували внутрішню сіль гідроксиду 3-карбоксі-N,N,N-триметил-1-пропанамонію (19,1-20,0 кг) з чистотою 99,5 % і вище. Кількість кристалізаційної води (1 або 2 молекули) у кристалічному продукті залежить від умов висушування. При необхідності продукт можна рекристалізувати з пропанолу-2.

Приклад 6

Гідроксид калію (20 кг) розчиняли у 96 %-ному етанолі (170 л) і охолоджували до 20±2 °С. Додавали хлорид (30 кг) складного метилового ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти та енергійно перемішували при 18-23 °С до повного омилення (хроматографічний контроль). Реакційну суміш охолоджували до 2-5 °С, утримували 30 хвилин і осад KCl відфільтровували. Осад (KCl, 10,7 кг, ~92 %) промивали етанолом (3×20 л). Фільтрати об'єднували і при 20±5 °С насичували діоксидом сірки до рН ~8-8,5 (вимірювали рН-метром), енергійно перемішуючи та охолоджуючи.

Реакційну масу охолоджували до 15-18 °С, осад відфільтровували і промивали шляхом суспендування в етанолі (4×20 л). Фільтрати об'єднували та випаровували у вакуумі при 45-50 °С. Залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (50 л) і концентрували у вакуумі. Цю процедуру повторювали, доки вміст води у видаленому пропанолі-2 не становив менше 2 %. Сухий залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (300 л), утримували при 1-3 °С упродовж 10-12 годин і осад неорганічних солей відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі при 45-50 °С, видаляючи приблизно 280 л пропанолу-2, і додавали ацетон (100 л), помішуючи. Реакційну масу охолоджували до 2-5 °С і утримували приблизно 3-5 годин. Осад відфільтровували, промивали сухим ацетоном (20 л) і висушували у вакуумі при 35-40 °С. Отримували внутрішню сіль гідроксиду 3-карбоксі-N,N,N-триметил-1-пропанамонію (19,4-21,0 кг) з чистотою 99,5 % і вище. Кількість кристалізаційної води (1 або 2 молекули) у кристалічному продукті залежить від умов висушування. При необхідності продукт можна рекристалізувати з пропанолу-2.

Приклад 7

Гідроксид калію (49,264 кг) розчиняли у 96 %-ному етанолі та охолоджували до 20±2 °С. Додавали хлорид (30 кг) складного метилового ефіру 3-триметиламоніобутанової кислоти та енергійно перемішували при 18-23 °С до повного омилення (хроматографічний контроль). Реакційну суміш охолоджували до 2-5 °С, утримували 30-60 хвилин, неорганічний осад відфільтровували і промивали етанолом (3×20 л). Фільтрати об'єднували і при 20±5 °С насичували діоксидом вуглецю до рН ~8-8,5 (вимірювали рН-метром), енергійно перемішуючи та охолоджуючи.

Реакційну масу охолоджували до 15-18 °С, осад відфільтровували і промивали шляхом суспендування в етанолі (4 × 20 л). Фільтрати об'єд-

нували та випаровували у вакуумі при 45-50 °С. Залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (50 л) і концентрували у вакуумі. Цю процедуру повторювали, доки вміст води у видаленому пропанолі-2 не становив менше 2 %. Сухий залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (300 л), утримували при 1-3 °С упродовж 10-12 годин і осад неорганічних солей відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі, видаляючи приблизно 280 л пропанолу-2. Залишок обробляли ацетоном (100 л), охолоджували до 2-5 °С і утримували впродовж ~3-5 годин. Осад відфільтровували, промивали сухим ацетоном (20 л) і висушували у вакуумі при 35-40 °С. Отримували внутрішню сіль гідроксиду 3-карбоксі-N,N,N-триметил-1-пропанамонію (19,6-21,3 кг) з чистотою 99,5 % і вище. Кількість кристалізаційної води (1 або 2 молекули) у кристалічному продукті залежить від умов висушування. При необхідності продукт можна рекристалізувати з пропанолу-2.

Приклад 8

Гідроксид калію (10 кг) розчиняли у 96 %-ному етанолі (170 л) і охолоджували до 20±2 °С. Додавали хлорид (30 кг) складного метилового ефіру 3-триметиламонійбутанової кислоти та енергійно перемішували впродовж 1-3 годин при 18-23 °С до повного омилення (хроматографічний контроль). Реакційну суміш охолоджували до 2-5 °С, утримували 30 хвилин і відфільтровували. Осад проми-

вали етанолом (3×20 л), фільтрати об'єднували і при 20±5 °С насичували діоксидом вуглецю до рН ~8-8,5 (вимірювали рН-метром), енергійно перемішуючи та охолоджуючи.

Реакційну масу охолоджували до 15-18 °С, осад відфільтровували і промивали шляхом суспендування в етанолі (4×20 л). Фільтрати об'єднували та випаровували у вакуумі при 45-50 °С. Залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (50 л) і концентрували у вакуумі. Цю процедуру повторювали, доки вміст води у видаленому пропанолі-2 не становив менше 2 %. Сухий залишок розчиняли в абсолютному пропанолі-2 (300 л) і утримували при 1-3 °С упродовж 10-12 годин. Осад неорганічних солей відфільтровували, і фільтрат концентрували у вакуумі, видаляючи приблизно 280 л пропанолу-2. Залишок обробляли ацетоном (100 л), охолоджували до 2-5 °С і утримували впродовж ~3-5 годин. Осад відфільтровували, промивали сухим ацетоном (20 л) і висушували у вакуумі при 35-40 °С. Отримували внутрішню сіль гідроксиду 3-карбоксі-N,N,N-триметил-1-пропанамонію (19,5-21,05 кг) з чистотою 99,5 % і вище. Кількість кристалізаційної води (1 або 2 молекули) у кристалічному продукті залежить від умов висушування. При необхідності продукт можна рекристалізувати з пропанолу-2.