

Zur Darstellung der Carnitinbetaine

Von

Erich Strack und Irmgard Lorenz

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Leipzig

(Der Schriftleitung zugegangen am 19. Februar 1966)

(—)-Carnitin $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^\oplus \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2^\ominus]$, und seine optischen Isomeren werden in Forschung und Therapie zunehmend verwendet, wobei man meist vom stark sauer reagierenden, stabilen Hydrochlorid ausgeht.

Viel vorteilhafter in Hinsicht auf biochemische Eigenschaften und Vielseitigkeit des Einsatzes ist jedoch die Betainform. Eine rationelle Darstellung dieses Produktes war deshalb wünschenswert.

Die optischen Isomeren des Carnitinnitrilchlorids¹ kann man durch saures Verseifen in die Carnitinchloride überführen. Verseift man in Alkoholen², so entsteht primär Carnitinnitrilchlorid und Ammoniumchlorid fällt aus. Entfernt man die noch verbliebenen Chlorionen mit Silberoxid, Anionenaustauscher usw., so hinterbleibt beim Eindampfen der wäßrigen Lösung neutral reagierendes Carnitinbetain in fast theoretischer Ausbeute. Einmaliges Umkristallisieren ergibt bereits die gewünschten Reinheitskriterien¹.

Versuche, die verbliebenen Chlorionen durch Ammoniakzusatz sogleich als Ammoniumchlorid mit zu beseitigen, leiden darunter, daß merkliche Anteile Carnitinamid besonders bei Überschuß von Ammoniak entstehen können.

Unser Arbeitsgang ist zeitgünstig, umgeht jegliche Zwischenisolierung und ergibt ein haltbares, reizloses, unter angepaßten Bedingungen sogleich steriles Präparat, das auch in hypertonischer Lösung injiziert werden kann.

Die Betainform ist bequem als Ausgangsstufe für die verschiedenen Salze (Eindampfen mit äquivalenter Menge Säure) und für viele Derivate mit großem biologischen Interesse, z. B. für die lukrative Synthese von *O*-Acylestern der Carnitine³.

In gleich einfacher Weise wie vom Carnitin beschrieben, ist die Betainform anderer Trimethylammonio-carbonsäuren zu erhalten, sofern sie aus ihren Nitrilen dargestellt werden.

Methodischer Teil

Für ein Belegbeispiel wählten wir (—)-Carnitinnitrilchlorid $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^\oplus \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}]\text{Cl}^\ominus$ und Methanol.

Das Nitrilchlorid wurde in der 10fachen Menge etwa 25proz. Salzsäure in Methanol noch 30 Min. weiter gekocht, nachdem sich sichtlich kein Ammoniumchlorid mehr bildete. Dieses wurde kalt abgesaugt und die methanol. Salzsäure weitgehend im Vak. abgedampft. Der sirupöse Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, die Chlorionen mittels Anionenaustauscher (Wofatit L 150) entfernt. Der Austauscher wurde mit Wasser nachgewaschen, bis alkalische Reaktion oder Reineckatfällung negativ war. Das Eluat wurde im Vak. eingedampft, dabei verschwand die alkalische Reaktion, weil sich der Ester selbst verseifte. Der trockene Rückstand war ein weißes kristallines Pulver. Aus Alkoholen oder Alkoholgemischen kristallisierten farblose, flache, 6seitige Platten aus. (Die wäßrige Lösung des Pulvers soll neutral reagieren; blieb sie alkalisch, so war entweder das Nitril nicht vollständig verseift worden, oder es hatte sich Amid gebildet. Beide Stoffe sind

¹ E. Strack u. I. Lorenz, diese Z. **318**, 129 [1960].

² E. Strack, H. Röhnert u. I. Lorenz, Chem. Ber. **86**, 525 [1953].

³ E. Strack u. I. Lorenz, diese Z. **343**, 231 [1966].

mittels acetatgepufferten Kationenaustauschers⁴ (Wofatit CP 300) oder durch Umkristallisieren des Endproduktes zu entfernen. Diese Stoffe sollten nicht anwesend sein, wenn größere Mengen Carnitin zu therapeutischen Zwecken verabreicht werden).

71,4 g Nitrilchlorid ergaben 63 g Carnitinbetain (~ 98% d. Th.), das bei 208—209° schmolz (alle Schmelzpunkte in Kapillaren aus Jenaer Glas durchgeführt; 5°/Min.; 10° unterhalb des Schmelzpunktes eingetaucht) mit $[\alpha]_D^{20}$: —29,2°. Nach einmaligem Umkristallisieren schmolz es wie verlangt² bei 210—212° mit $[\alpha]_D^{20}$: —30,9°. Der Reduktionswert von Kaliumpermanganat zeigte auf Crotonsäurebetain berechnet weniger als 1% an.

Die optisch aktiven Carnitinbetaine² waren in Alkoholen mit zunehmender C-Zahl abnehmend löslich.

DL-Carnitinbetain bildete aus Methanol, Äthanol, *sek.*-Butanol farblose, stark lichtbrechende, vierkantige Säulen, aus Propanol Doppelpyramidenstumpfe. In Wasser sehr leicht, in den homologen Alkoholen zunehmend geringer, in Aceton sehr schwer, in Äther nicht löslich. Schmp. 215° (Zers.); oberhalb 100° entweicht Kristallwasser. Gegenüber den optisch aktiven Betainen enthält DL-Carnitinbetain ein Mol Kristallwasser. Getrocknet bei 64° im Vak. über P₂O₅ und KOH: Ber. H₂O 10,05%, gef. 10,06%.

C₇H₁₅NO₃ (161,2) Ber. C 52,15 H 9,38 Gef. C 52,02 H 9,89

DL-, D- und L-Carnitin sind an der Luft gering hygroskopisch.

4-Trimethylammonio-buttersäure-betain (γ -Butyrobetain)

10 g 4-Trimethylammonio-butyronitril-bromid ergaben 6,8 g (~ 97% d. Th.) trocknes, farbloses, hygroskopisches γ -Butyrobetain. Aus Äthanol Blättchen vom Schmp. 227° (Zers.); (Lit.⁵ etwa 222°).

Summary

The optical isomers of carnitine nitrile chloride are boiled with hydrochloric acid-methanole to give the ester chlorides. After conversion to the hydroxides, these compounds saponify alone on evaporation. The pure carnitine betaines remain in almost the theoretical amount. This method of preparation is very economical.

Prof. Dr. Dr. E. Strack, Doz. Dr. I. Lorenz, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, X 701 Leipzig, Liebigstr. 16.

⁴ V. Assmann, Dissert., Mathematisch-Naturwiss. Fakultät d. Univ. Leipzig, 1960.

⁵ R. Willstätter, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 618 [1902].