

Vollständig enantioselektive Inversion der Konfiguration von (*S*)-(+)-Carnitin

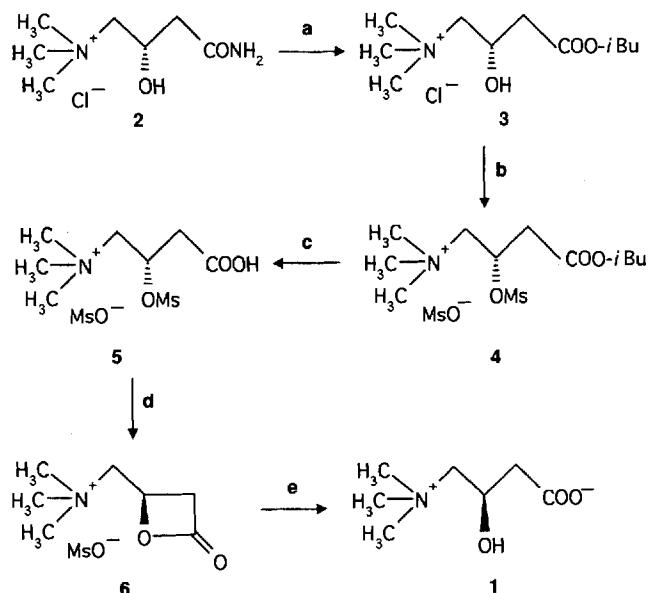
Ida Bernabei, Roberto Castagnani, Francesco De Angelis, Paolo De Witt Scalfaro, Fabio Giannessi*, Domenico Misiti, Sandra Muck, Nazareno Scafetta und Maria Ornella Tinti

Die Bedeutung der Konfiguration biologisch aktiver Verbindungen^[1], im besonderen hervorgehoben durch die Bestimmungen für medizinisch verwendete chirale Verbindungen, zwingt die pharmazeutische Industrie, diese enantiomerenrein anzubieten^[2]. Dies gilt auch für Carnitin, für das sich dieses „chirotechnische“ Problem immer stellte, da nur das (*R*)-(-)-Enantiomer **1** biologisch aktiv^[3] und am Fettsäurestoffwechsel beteiligt ist^[4], während das (*S*)-Isomer ein kompetitiver Inhibitor des (*R*)-Isomers ist^[5].

Bei der industriellen Produktion wird das (*R*)-Isomer ökonomisch und im Viel-Tonnen-Maßstab auf der Stufe des racemischen Carnitinamids durch die traditionelle fraktionierende Kristallisation des diastereomeren Salzes mit *D*-Camphersäure gewonnen^[6]. Die offensichtlichen Nachteile dieses Verfahrens sind die teure Produktion, die anschließende Lagerung oder Entsorgung der Hälfte des Ausgangsmaterials und die daraus resultierende Belastung der Umwelt. Die chemische Racemisierung des unerwünschten Isomers, um das Racemat anschließend wieder fraktionierend zu kristallisieren, war nicht erfolgreich^[7], und die Dehydratisierung mit nachfolgender mikrobieller, stereospezifischer Hydratisierung der Doppelbindung^[8] ist unter industriellen Aspekten nicht vorteilhaft. Bei der asymmetrischen Synthese wären große Mengen an relativ teuren Ausgangsmaterialien, Reagentien oder Katalysatoren erforderlich^[9].

Wir stellen hier einen einfachen und raschen Zugang zu (*R*)-(-)-Carnitin **1** aus enantiomerenreinem (*S*)-(+)-Carnitinamid vor (Schema 1), das als unerwünschtes Nebenprodukt bei der Herstellung des aktiven Enantiomers entsteht^[6]. Der Schlüsselschritt ist dabei eine vollständig enantioselektive Inversion des stereogenen Zentrums über das intermediäre (*R*)- β -Lacton **6**. Dieser β -Lacton-Weg wurde ausgearbeitet, da die klassische Mitsunobu-Reaktion^[10] in unserem Fall versagt. Eine Erklärung dafür ist die innere Instabilität des Intermediates der Mitsunobu-Reaktion infolge der hohen Ladungsdichte an der Trimethylammoniumgruppe. Bei unserer Strategie werden die Vorteile des Methansulfonats **5** genutzt, das sowohl ein elektrophiles β -Kohlenstoffatom als auch eine nucleophile Carboxygruppe hat: So ist eine stereochemische Kontrolle durch Hydroxygruppen-Aktivierung (HGA) möglich^[11].

Das Methansulfonat **5** erhielten wir aus dem Chlorid **2** des (*S*)-(+)-Carnitinamids durch Standardreaktionen: **3** wurde durch Reaktion mit Methansulfonsäureanhydrid im Überschuß in Acetonitril oder vorzugsweise bei 80 °C in der Schmelze sulfonyliert^[12]. Nach der sauren Verseifung von **4** zu **5** wurde dieses mit einem Äquivalent NaHCO₃ in Wasser bei Raumtemperatur

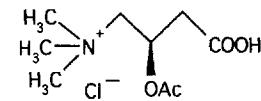


Schema 1. Asymmetrische Synthese von (*R*)-(-)-Carnitin **1** aus enantiomerenreinem (*S*)-(+)-Carnitinamid-Hydrochlorid **2**. a) *i*BuOH, gasförmiges HCl, Rückfluß (90%); b) 3 Äquiv. Methansulfonsäureanhydrid, 80 °C, 24 h (99%); c) 2 M HCl, 55 °C, 20 h (90%); d) 1 Äquiv. NaHCO₃, Raumtemperatur, 20 h; e) 1 Äquiv. NaHCO₃, Raumtemperatur, 20 h (99% über zwei Stufen; >99% ee). Ms = Methansulfonyl.

(20 h) zum Carnitin-Lacton **6** ($[\alpha]_D = -24.7$ ($c = 1$ in MeOH)) umgesetzt, das nicht kristallisiert werden konnte^[13]. Mit einem Äquivalent NaHCO₃ wurde **6** zum erwarteten (*R*)-(-)-Carnitin **1** (>99% ee) quantitativ verseift^[14]. Das Vorzeichen des Drehwertes von **6** deutet – in Analogie zur gesicherten Konfiguration von Acetyl-(*R*)-carnitin **7** ($[\alpha]_D = -27.3$ ($c = 1$ in MeOH)) – eindeutig auf die (*R*)-Konfiguration des β -Kohlenstoffatoms hin. Die Gesamtausbeute der Reaktionsfolge betrug 80 %.

Aus dem stereochemischen Verlauf der Reaktionen folgt eindeutig, daß beide Schlüsselschritte, die Bildung des Lactons **6** und seine nachfolgende Hydrolyse, vollständig stereoselektiv sind. Da die Ausgangsverbindung **5** (*S*)- und das Lacton **6** (*R*)-konfiguriert sind, muß dieses unter Inversion der Konfiguration am stereogenen Zentrum gebildet worden sein. Vermutlich begünstigt die Trimethylammoniumgruppe den intramolekularen Angriff der Carboxygruppe unter Bildung des Lactonrings. Durch den nucleophilen Angriff eines Hydroxid-Ions am Carboxykohlenstoffatom wird der β -Lactonring vollständig regioselektiv geöffnet und optisch reines (*R*)-(-)-Carnitin^[15] erhalten, wie dies beim Bruch einer Sauerstoff-Acyl-Bindung im schwach basischen Medium erwartet wird^[11].

Sowohl das β -Lacton **6** als auch sein Enantiomer scheinen sich für einen allgemeinen Zugang zu stereochemisch reinen Carnitin-Analoga und Derivaten zu eignen. Weiterhin könnten die Mesylierungsreagentien durch andere Reagenzien ersetzt werden, um synthetisch nützliche Verbindungen mit anderen funktionellen Gruppen zu erhalten.



Experimentelles

3: Eine gerührte Suspension von **2** (10 g, 0.05 mol) in Isobutylalkohol (50 mL) wurde auf 4 °C gekühlt und gasförmiges HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Die Reaktionsmischung wurde 1 h unter Rückfluß gekocht und anschließend heiß filtriert, um ausgefallenes NH₄Cl zu entfernen. Nach Konzentrierung des Filtrats im

[*] Dr. F. Giannessi, Dipl.-Chem. I. Bernabei, Dr. R. Castagnani, Dr. P. De Witt Scalfaro, Dr. S. Muck, Dipl.-Chem. N. Scafetta, Dr. M. O. Tinti Dipartimento Ricerca Chimica, Sigma-Tau Via Pontina Km 30.400, I-00040 Pomezia/Rom (Italien) Telefax: Int. + 6/9139-3638

Prof. Dr. F. De Angelis
Dipartimento di Chimica, Ingegneria Chimica e Materiali
Università di L'Aquila (Italien)

Prof. Dr. D. Misiti
Dipartimento di Studi di Chimica e Tecnologia delle Sostanze Biologicamente Attive
Università La Sapienza, Rom (Italien)

Vakuum wurde der Rückstand zweimal in Isobutylalkohol (2×50 mL) aufgenommen und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde anschließend mit Aceton verrieben und ergab nach Filtration **3** (11.6 g, 90%). Schmp. 150 °C (Zers.); $[\alpha]_D = +15.0$ ($c = 1$ in H₂O); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O, 25 °C): $\delta = 4.7$ (m, 1H), 4.0–3.9 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (s, 9H), 2.7 (m, 2H), 2.0–1.9 (m, 1H), 0.9 (d, ³J = 7 Hz, 6H); IR(KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1730 (C=O); MS(FAB): *m/z*: 218 [M⁺]; korrekte C,H,N,Cl-Elementaranalyse für C₁₁H₂₄ClNO₃.

4: Eine Mischung aus **3** (2.5 g, 0.01 mol) und Methansulfonsäureanhydrid (5.2 g, 0.03 mol) wurde 24 h auf 80 °C erhitzt, anschließend in CH₂Cl₂ aufgenommen (20 mL) und **4** durch Zugabe von Et₂O gefällt. Das Produkt wurde dreimal umgefällt, um das Anhydrid vollständig zu entfernen (Ausbeute 3.9 g, 99%). Schmp. 137–140 °C (Zers.); $[\alpha]_D = +24.7$ ($c = 1$ in H₂O); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O, 25 °C): $\delta = 5.5$ (m, 1H), 3.9–3.8 (m, 3H), 3.6 (dd, ²J = 16 Hz, ³J = 1.3 Hz, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 9H), 3.0 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 0.8 (d, ³J = 7 Hz, 6H); IR(KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1731 (C=O), 1341, 1200 (CH₃SO₃⁻); MS(FAB): *m/z*: 296 [M⁺]; korrekte C,H,N,S-Elementaranalyse für C₁₃H₂₅NO₈S₂.

5: Eine Lösung von **4** (3.9 g, 0.01 mol) in 2 N HCl (65 mL) wurde 20 h auf 50 °C erhitzt, anschließend im Vakuum bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand mit Aceton verrieben. Durch Filtration wurde **5** rein erhalten (3.3 g, 90%). Schmp. 148–150 °C (Zers.); $[\alpha]_D = +22.0$ ($c = 1$ in H₂O); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O, 25 °C): $\delta = 5.5$ (m, 1H), 3.9 (dd, ²J = 16 Hz, ³J = 10.6 Hz, 1H), 3.6 (dd, ²J = 16 Hz, ³J = 1.3 Hz, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 9H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H); IR(KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1713 (C=O), 1332, 1200 (CH₃SO₃⁻); MS(FAB): *m/z*: 240 [M⁺]; korrekte C,H,N-Elementaranalyse für C₉H₂₁NO₈S₂.

1: NaHCO₃ (375.5 mg, 4.47 mmol) wurde zu einer Lösung von **5** (1.5 g, 4.47 mmol) in H₂O (25 mL) gegeben, und die Lösung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von NaHCO₃ (375.5 mg, 4.47 mmol) wurde die Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Amberlite IRA-402 (20 g, OH⁻-Form) gegeben und mit deionisiertem Wasser bis pH = 7 eluiert. Das vereinigte Eluat wurde eingeengt (10 mL), auf Amberlite IRC-50 (20 g) gegeben und **1** vollständig eluiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt: 720 mg **1** (>99%).

6: Eine Lösung von **5** (1.5 g, 4.47 mmol) in H₂O wurde bei 5 °C auf Amberlite IRA-402 (30 g, HCO₃⁻-Form) gegeben und mit kaltem Wasser (5 °C) vollständig eluiert. Das Eluat wurde 4 h bei Raumtemperatur stehengelassen und gab nach Entfernen des Wassers im Vakuum ein Rohprodukt, das in CH₃CN aufgenommen und filtriert wurde. Einengen des Filtrats bis zur Trockene gab **6** (0.855 g, 80%) als weißen Feststoff. Schmp. 160 °C (Zers.); $[\alpha]_D = -24.7$ ($c = 1$ in MeOH); ¹H-NMR (300 MHz, D₂O, 25 °C): $\delta = 5.35$ –5.25 (m, 1H), 3.98–3.89 (m, 3H), 3.54–3.46 (dd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 9H), 2.81 (s, 3H); IR(KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1835 (C=O); MS(FAB): *m/z*: 144 [M⁺]; korrekte C,H,N-Elementaranalyse für C₈H₁₇NO₅S.

Eingegangen am 19. Mai 1994 [Z 6952]

- [1] R. Crossley, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8155–8178.
- [2] S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, *70* (39), 46–79; *ibid.* **1993**, *71* (39), 38–65.
- [3] Das natürlich vorkommende L-Carnitin ist (*R*)-konfiguriert: T. Kaneko, R. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 1153–1155.
- [4] I. B. Fritz in *Current Concepts in Carnitine Research* (Hrsg.: A. L. Carter), CRC Press, **1992**, S. 107–119; K. L. Goa, R. N. Brogden, *Drugs* **1987**, *34*, 1–24; S. Di Donato, B. Garavaglia, M. Rimoldi, F. Carrara in *L-Carnitine and its Role in Medicine: from Function to Therapy* (Hrsg.: R. Ferrari, S. Di Mauro, G. Sherwood), Academic Press, **1992**, S. 85–98.
- [5] T. C. Vary, J. R. Neely, *Am. J. Physiol.* **1982**, *242*, H585–H592; R. Bressler, K. Brendel, *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 4092–4097.
- [6] C. Cavazza (Sigma-Tau), BE-B 877609, 1979 [*Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 114973 v].
- [7] Unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] S. Shapiro, M. Bernardini, C. Sih (Sigma-Tau), EP-A1 457735, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 150142 a].
- [9] H. C. Kolb, Y. L. Bennani, K. B. Sharpless, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 133–141; M. Bols, I. Lundt, C. Pedersen, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 319–324; F. D. Bellamy, M. Bondoux, P. Dodey, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7323–7326; H. Takeda, S. Hosokawa, M. Aburatani, K. Achiba, *Synlett* **1991**, *3*, 193–194; P. Renaud, D. Seebach, *Synthesis* **1986**, *3*, 424–426; K. Bock, I. Lundt, C. Pedersen, *Acta Chem. Scand. B* **1983**, *37*, 341–344.
- [10] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, *1*, 1–28; S. E. Ramer, R. N. Moore, J. C. Vederaas, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 706.
- [11] A. Pommier, J. M. Pons, *Synthesis* **1993**, *5*, 441–459.
- [12] a) F. Giannessi, N. Scafetta, I. Bernabei, M. O. Tinti, F. De Angelis, P. De Witt Scalfaro, D. Misiti (Sigma-Tau), RM92A00027, **1993**. b) Der folgende Weg könnte einen alternativen Zugang zu den Methansulfonsäurederivaten von **5** eröffnen: Das Perchlorat des (*S*)-(+)-Carnitins wird in den Benzylester überführt und anschließend mit Methansulfonylchlorid in Pyridin mesyliert. Danach wird der Benzylrest hydrolytisch an Pd/C entfernt: F. Giannessi, M. L. Bolognesi, M. O. Tinti, F. De Angelis, P. De Witt Scalfaro, D. Misiti (Sigma Tau), RM92A000915, **1992**. c) Alternativ könnte Methansulfonylchlorid in Pyridin zur Mesylierung von Isobutylester **3** verwendet werden.

- [13] Die Struktur des Lactons **6** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch an einer analytisch reinen Probe bestimmt (siehe *Experimentelles* zur Isolierung, Reinigung und Charakterisierung): Die chemische Verschiebung des β -H-Atoms ist typisch für Acylcarnitine (zum Vergleich: δ (γ) = 5.6 (β -H) in D₂O).
- [14] Auf die Isolierung des Lactons **6** kann verzichtet werden [12a].
- [15] $[\alpha]_D$ (**1**) = -31 ($c = 10$ in H₂O); einen Vergleichswert gibt die spezifische Rotation des inneren Salzes von (*S*)-(+)-Carnitin, das durch Hydrolyse von (*S*)-(+)-Carnitinamid gewonnen wurde: $[\alpha]_D = +31$ ($c = 10$ in H₂O). Wir konnten keine Spuren des Enantiomers von **1** nachweisen; die Enantiomerenreinheit wurde nach Umsetzung mit (+)-1-(9-Fluorenyl)ethylchlorformiat [(+)-FLEC] HPL-chromatographisch überprüft [16].
- [16] P. De Witt Scalfaro, R. Dejas, S. Muck, B. Galletti, D. Meloni, P. Celletti, A. Marzo, *J. Chrom. Biomed. Appl.* **1994**, *657*, 67–73.

Intramolekulare Photocyclisierung von ω,ω -Diphenyl-(ω – 1)-alken-1-olen über einen Exciplex-Lösungsmechanismus **

Kazuhiko Mizuno*, Toshiyuki Tamai, Toshinori Nishiyama, Kyoko Tani, Mayumi Sawasaki und Yoshio Otsuji

Die photochemische polare Addition von Nucleophilen an Alkene kann durch Anwendung von photoinduzierter Elektronenübertragung erreicht werden^[1–6]. Diese Photoreaktion läuft häufig über Radikalkationen von Alkenen, die durch photoinduzierte Elektronenübertragung von den Alkenen auf einen Elektronenacceptor erzeugt werden; in der Regel ist diese Reaktion in polaren Medien wie Acetonitril recht effizient. Wir fanden, daß die Wirksamkeit der durch 9,10-Anthracendicarbonitril A sensibilisierte Photoaddition von Alkoholen an Arylalkenen deutlich von der Struktur der Alkene und von der Natur der Lösungsmittel abhängt^[5]. Die Photoaddition von Methanol an 1,1-Diphenylpropen gelingt in weniger polaren, aromatischen Lösungsmitteln, z. B. Benzol und Toluol, besser als in Acetonitril. Wir berichten jetzt über die regio- und stereoselektive intramolekulare Photoaddition von ω,ω -Diphenyl-(ω – 1)-alkenolen in Gegenwart des Sensibilisators A^[7]. Ein Teilschritt dieser Photoreaktion ist die Lösung der Arylalken-A-Exciplex durch die endständige OH-Gruppe der Alkene (Schemma 1).

Bestrahlung einer Lösung von 6,6-Diphenyl-5-hexenol **1c** (0.2 mmol) und einer katalytischen Menge von A (0.04 mmol) in Benzol durch eine wäßrige CuSO₄–NH₃-Filterlösung ($\lambda > 400$ nm) ergab 2-(Diphenylmethyl)tetrahydropyran **2c** in 63% Ausbeute (isoliertes Produkt)^[8]. Die intramolekulare Photocyclisierung von **1c** gelingt gut in aromatischen Lösungsmitteln wie Benzol und Toluol sowie in halogenierten Lösungsmitteln wie Dichlormethan, weniger gut in Acetonitril, Propionitril und Ethylacetat^[9]. Die Photoreaktionen von **1b** und **1d** ergaben unter ähnlichen Bedingungen die entsprechenden cyclischen

[*] Dr. K. Mizuno, T. Nishiyama, K. Tani, M. Sawasaki, Prof. Dr. Y. Otsuji
Department of Applied Chemistry, College of Engineering
University of Osaka Prefecture
Sakai, Osaka 593 (Japan)
Dr. T. Tamai
Osaka Municipal Technical Research Institute
1-6-50 Morinomiya, Joto-ku, Osaka 536 (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde zum Teil durch ein Grant-in-Aid for Scientific Research vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert. Dr. Y. Masaki, Dr. C. Pac und Prof. S. Yanagida, Universität Osaka, danken wir für die Messungen der Fluoreszenzlebensdauern von 9,10-Anthracendicarbonitril.