

Pharmazie-relevante enantioselektive Katalysen - von den Modellen zu den Wirkstoffen

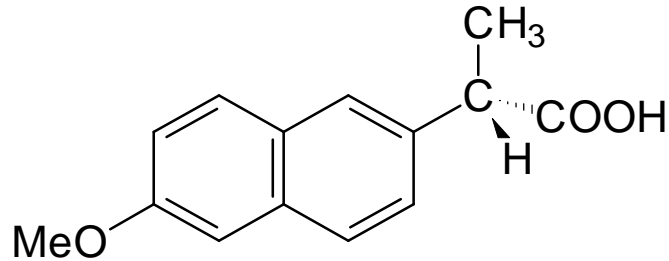
Teilprojekt B2

Prof. Dr. Henri Brunner, Institut für Anorganische Chemie,
Universität Regensburg, D-93040 Regensburg

*Heute werden reine Luft, reines Wasser und reine Nahrungsmittel gefordert.
Morgen werden auch reine Arzneimittel verlangt werden.*

Dabei bezieht sich das „rein“ bei Arzneimitteln auf die Rechts/Links-Problematik, denn auf Qualitätskontrolle wird bei Arzneistoffen von jeher großer Wert gelegt. Die Rechts/Links-Problematik bei Arzneimitteln ist mit der Contergan-Affäre in den frühen 60er Jahren in das Bewußtsein der Öffentlichkeit und des Gesetzgebers getreten. Seitdem spielt die Bild/Spiegelbild-Problematik in der chemischen und pharmazeutischen Industrie bei der Arzneimittelentwicklung eine große Rolle. Im Rahmen des Teilprojekts B2 sollen Beiträge zu den Arzneimitteln Naproxen, Leucovorin und Methohexital erbracht werden, bei deren Herstellung die Stereochemie eine große Rolle spielt.

Naproxen



Antiphlogistikum, Antirheumatikum

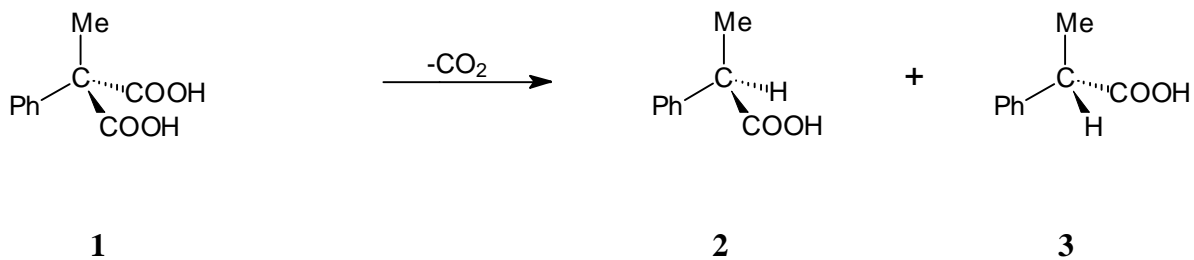
Marktwert: 250 Millionen DM/Jahr

Ziel: Synthese von enantiomerenreinem (S)-Naproxen

Weg: Decarboxylierung von 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-2-methylmalonsäure

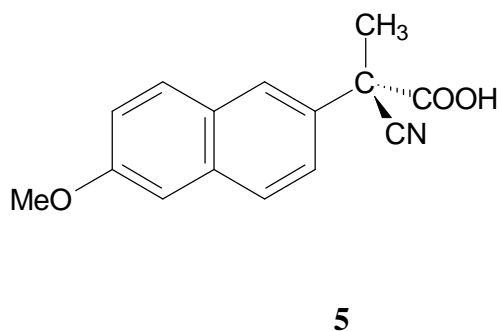
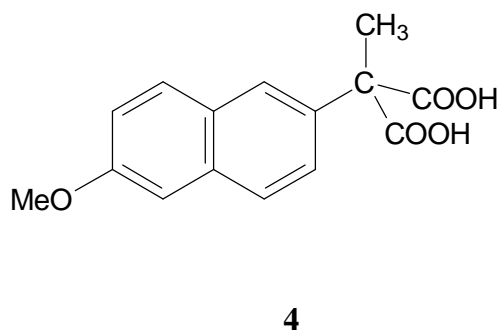
Arylsubstituierte Propionsäuren spielen in der Pharmazie eine zentrale Rolle. Ein Beispiel dafür ist Naproxen, dessen Patent vor kurzem ausgelaufen ist. Es sind in letzter Zeit große Anstrengungen unternommen worden, Naproxen enantioselektiv zu synthetisieren, z.B. durch Hydrierung der entsprechenden α,β -ungesättigten Acrylsäure. Der Nachteil bei diesem Verfahren ist nicht die eigentliche Hydrierung, sondern die schwierige Zugänglichkeit des ungesättigten Vorläufers. Wir wollen für die Synthese von (S)-Naproxen einen anderen Weg gehen.

Das Modellsubstrat für Naproxen ist die prochirale Methylphenylmalonsäure **1**, bei deren Decarboxylierung die chirale 2-Phenylpropionsäure **2/3** entsteht.



Bei der enantioselektiven Decarboxylierung von Methylphenylmalonsäure hatten wir optische Induktionen von 36 % ee erreicht [1]. Als Katalysator wurden dabei Kupferverbindungen und Cinchonin eingesetzt. Dies entsprach früheren Angaben in der Literatur. In der Folge zeigte sich jedoch, daß der Zusatz von Kupferverbindungen, der in der Literatur empfohlen worden war [2], überflüssig ist. Wir konnten beweisen [3], daß es sich bei der enantioselektiven Decarboxylierung von Malonsäuren nicht um kupferkatalysierte Reaktionen, sondern um enantioselektive Protonierungen der bei der Decarboxylierung von Malonaten entstehenden Enolat-Ionen handelt.

Die Synthese der Naproxen-Malonsäure **4**, die bisher in der Literatur nur kurz erwähnt ist, und die Synthese der entsprechenden Cyano-Verbindung **5**, deren Decarboxylierung das Nitril des Naproxens liefert, sind inzwischen ausgearbeitet.



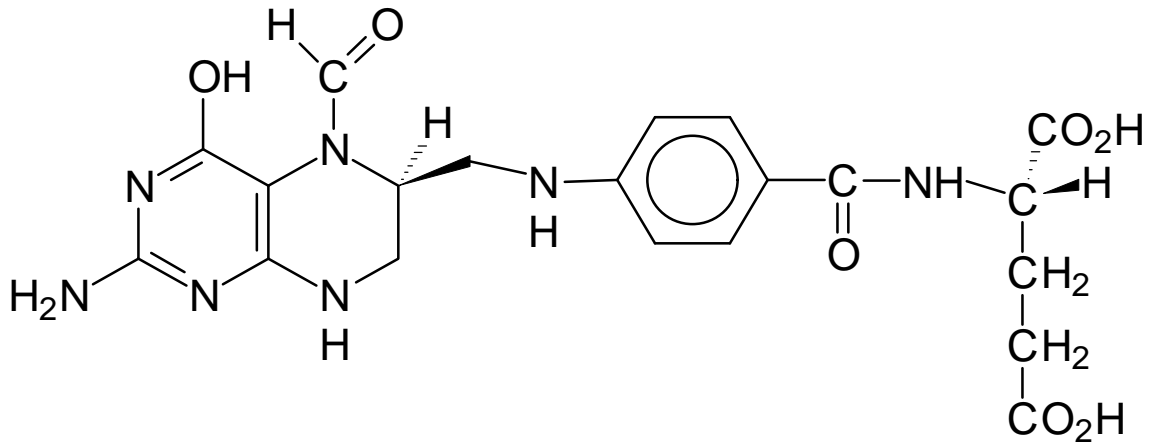
Die prochiralen Naproxen-Vorläufer **4** und **5** sollen der enantioselektiven Decarboxylierung unterworfen werden, wobei die für die optische Induktion verantwortlichen Basen in weiten Grenzen variiert werden sollen. Besonders bewährt haben sich dabei bisher die China-Alkaloide. Die Synthese von optisch aktivem Naproxen durch enantioselektive Decarboxylierung der entsprechenden prochiralen Malonsäure ist bisher nicht in der Literatur beschrieben. Wir hoffen, daß uns dabei die Erfahrungen, die wir am Modellsystem Methylphenylmalonsäure gesammelt haben, zugute kommen.

[1] H. Brunner, M. Kurzward, *Monatsh. Chem.* **123** (1992) 121.

[1] O. Toussaint, P. Capdeville, M. Maumy, *Synthesis* (1986) 1029.

[1] H. Brunner, J. Müller, J. Spitzer, *Monatsh. Chem.* **127** (1996) 845.

Leucovorin



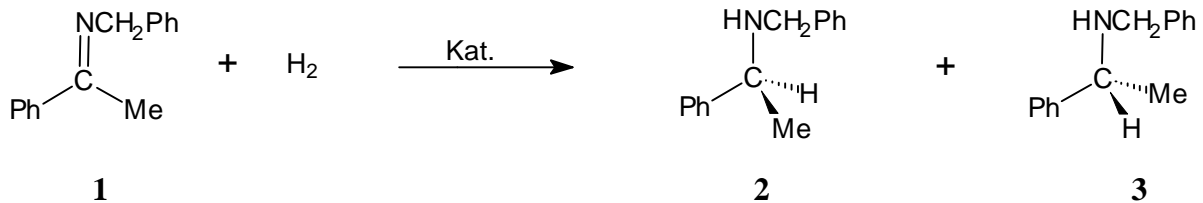
Antikrebsmittel (Knochen-, Darmkrebs)

Marktwert: 300 Millionen DM/Jahr

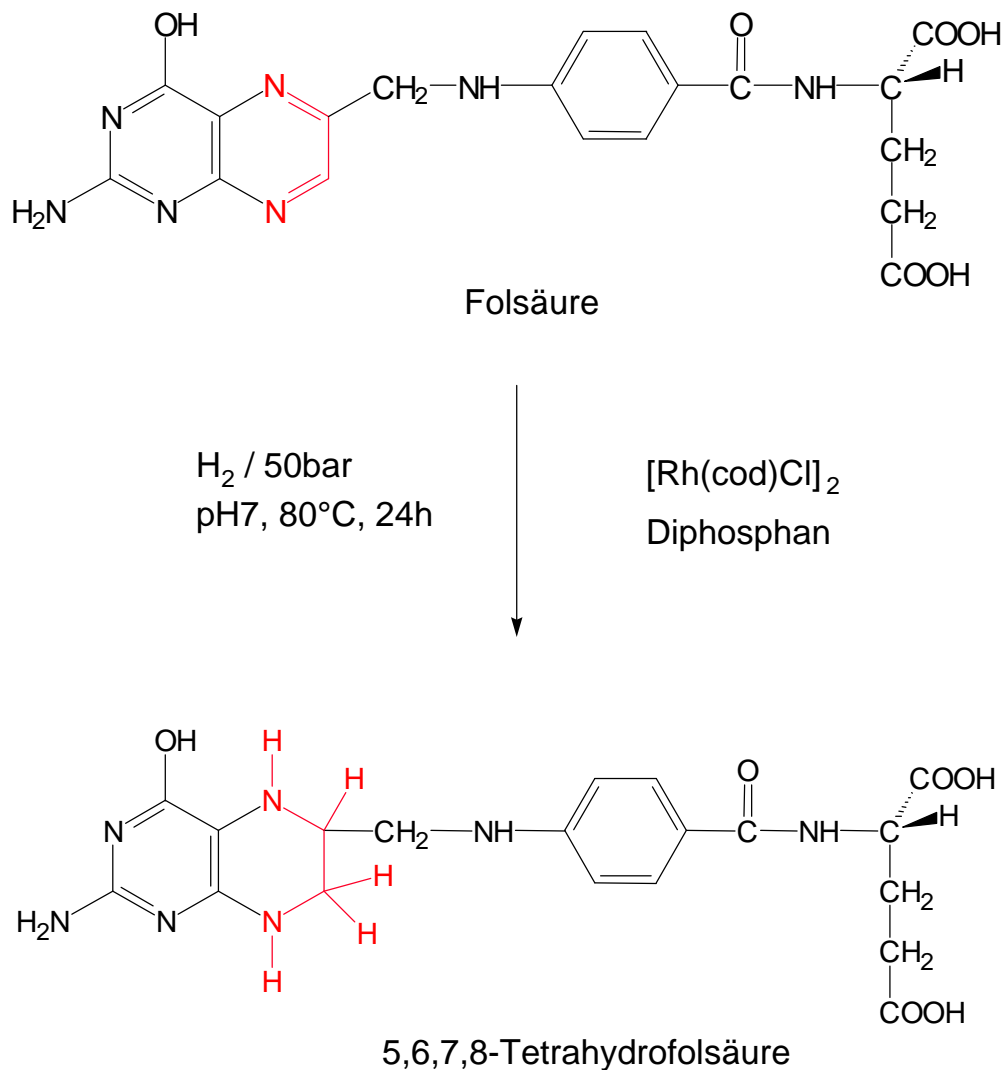
Ziel: Synthese von enantiomerenreinem (6*S,S*)-Leucovorin

Weg: Stereoselektive Hydrierung von Folsäure, Formylierung

Ein Modellsystem für die Hydrierung der Imingruppe in der Folsäure ist die Hydrierung des prochiralen *N*-Benzylacetophenonimins **1** unter Bildung der Hydrierprodukte **2/3**. Unsere Erfahrungen aus diesen Untersuchungen wollen wir bei der enantioselektiven Hydrierung von Folsäure für die Synthese des Medikaments Leucovorin nutzen.



Folsäure ist ein Vitamin, das täglich in geringen Mengen aufgenommen werden muß. Im Körper wird Folsäure enzymatisch in Tetrahydrofolsäure überführt, die im C1-Stoffwechsel eine entscheidende Rolle spielt. Bei dieser Reduktion wird das Diazadien-System zwischen den Positionen 5 und 8 im Pterinteil des Moleküls reduziert. Dabei entsteht in Position 6 ein neues Asymmetriezentrum (Schema 1). Bei der enzymatischen Reduktion bildet sich dieses Asymmetriezentrum ausschließlich in 6S-Konfiguration.



Schema 1

Das Calciumsalz der in 5-Position formylierten Tetrahydrofolsäure wird als Leucovorin bezeichnet. Das Medikament Leucovorin dient in großem Umfang als "rescue agent", wenn Knochenkrebs mit hohen Dosen Methotrexat behandelt wird. In der Therapie von Darmkrebs wird Leucovorin in der Kombination mit 5-Fluoruracil angewendet. Leucovorin wird auch gegen die megaloblastische Anämie, die Psoriasis und die rheumatische Arthritis eingesetzt.

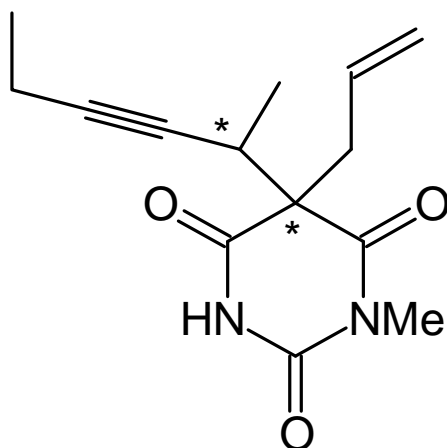
Industriell wird Folsäure durch katalytische Hydrierung in Tetrahydrofolsäure überführt. Bei dieser Hydrierung entsteht das neue Asymmetriezentrum in 6-Position des Pterinsystems in beiden möglichen Konfigurationen (6S und 6R). Die im Molekül bereits vorhandene S-konfigurierte Glutaminsäure entfaltet dabei wegen des großen Abstands praktisch keine optische Induktion. Die beiden Diastereomere 6S,S und 6R,S entstehen daher in etwa gleichen Mengen. Ihre Trennung ist nach wie vor schwierig. Selbst bei erfolgreicher Trennung kann nur die Hälfte des synthetisierten Materials genutzt werden; die andere Hälfte ist unbrauchbar. Weltweit wird auch heute noch überwiegend das Isomerengemisch eingesetzt, obwohl bekannt ist, daß das unnatürliche 6R,S-Isomere nur langsam metabolisiert wird, sich im Zentralnervensystem anreichert und langfristig zu Intoxikationen führt.

Die stereoselektive Hydrierung von Folsäure gelingt mit immobilisierten optisch aktiven Rhodium(I)-Phosphinkatalysatoren [1,2]. Mit Katalysatoren auf Diop- oder BPPM-Basis lassen sich Stereoselektivitäten beim Aufbau des neuen Asymmetriezentrums von etwa 40-50 % zu erreichen. Nachteilig bei diesem Verfahren ist jedoch insbesondere die Tatsache, daß ein Folsäure:Katalysator-Verhältnis von 40:1 nicht überschritten werden kann, wenn vollständige Hydrierung erreicht werden soll. Bei höheren Verhältnissen bleibt ein Teil der Folsäure unhydriert. Wir wollen daher versuchen, Katalysatoren zu entwickeln, die die Hydrierung bei besseren Substrat:Komplex-Verhältnissen erlauben. Außerdem wollen wir prüfen, ob es nicht doch gelingt, die Folsäurehydrierung, die nur in wäßriger Lösung möglich ist, mit homogenen Katalysatoren durchzuführen. Dazu sollen wasserlösliche Rhodiumkatalysatoren mit sulfonierten optisch aktiven Phosphinen eingesetzt werden.

[1] H. Brunner, C. Huber, *Chem. Ber.* **125** (1992) 2085.

[2] H. Brunner, P. Bublak, M. Helget, *Chem. Ber.* **125** (1997) 55.

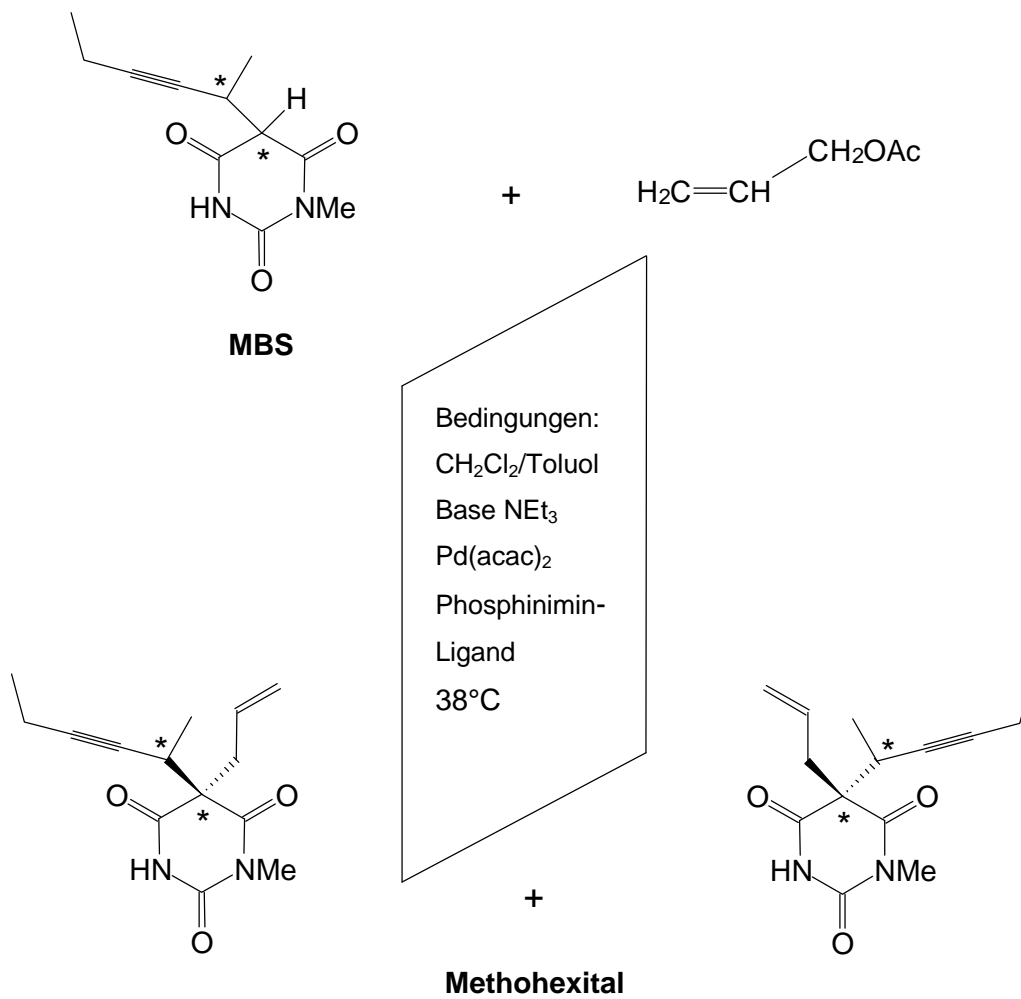
Methohexital



<p>Kurz-narkotikum, Verwendung zur Einleitung von Millionen Narkosen/Jahr Ziel: Synthese der reinen Isomeren von Methohexital (Brevimital) Weg: Allylierung von 1-Methyl-5-(1'-methyl-pent-2'-inyl)barbitursäure</p>
--

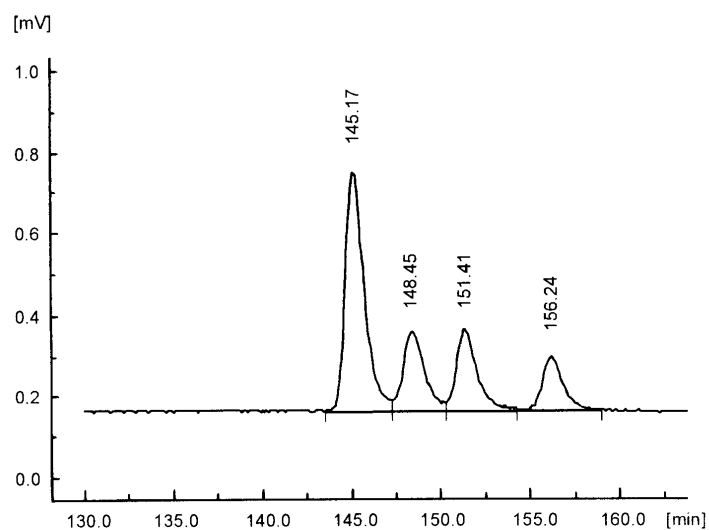
Methohexital (Brevimital) ist ein Injektionsnarkotikum, das zur Einleitung von Narkosen weltweit in großem Umfang eingesetzt wird. Methohexital enthält im Barbituratsechsring ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, das einen Allylrest und eine 2-Hexin-3-yl-Seitenkette trägt, in der sich ebenfalls ein asymmetrisches Kohlenstoffatom befindet. Von Methohexital gibt es daher insgesamt vier Stereoisomere, je zwei zueinander enantiomere Diastereomere. In der Praxis wird Methohexital in Form des sog. α -dl-Racemats eingesetzt, eines der beiden Diastereomerenpaare, das nicht in die Enantiomeren getrennt ist.

Ein Modellsystem für die Synthese von Methohexital ist die Allylierung von 1,5-Dimethylbarbitursäure [1,2]. Bei der publizierten Methohexital-Synthese erfolgt die Allylierung vor dem Aufbau des Barbitursäuregerüsts. Unser katalytischer Ansatz enthält die Allylierung als letzten Schritt. Diese Reaktion ist in Schema 1 dargestellt. Mit der palladiumkatalysierten Allylierung kann Stereoselektivität in die Methohexital-Synthese eingeführt werden. Die Ermittlung der Isomerenzusammensetzung gelingt durch Gaschromatographie.



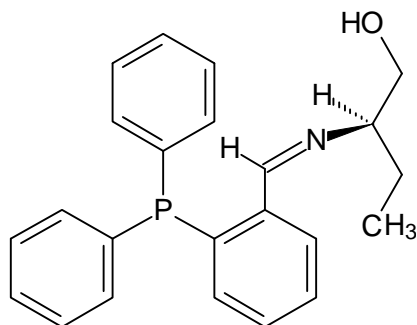
Schema 1

Im Modellsystem der Allylierung von 1,5-Dimethylbarbitursäure hatten sich Triphenylphosphin-Liganden bewährt, die in ortho-Stellung eines Rings durch Schiff-Basenbildung mit optisch aktiven Aminen expandiert sind [2]. Es hatte sich gezeigt, daß am Asymmetriezentrum in der Seitenkette des Liganden eine CH₂OH-Gruppe und eine große Alkylgruppe benötigt werden. Mit den im Modellsystem erfolgreichen Liganden erhielten wir bei der Allylierung der Methohexital-Vorstufe die in Schema 2 dargestellte Anreicherung eines der vier Isomeren im Produkt [3].



Schema 2

Wir wollen die Liganden des Phosphanimin-Typs **1** in der Richtung weiter optimieren, die sich am Modellsystem abgezeichnet hat. So soll z.B. die Alkylgruppe am Asymmetriezentrum des ortho-Substituenten weiter vergrößert werden (Adamantyl, Supermesityl usw.).



1

Gleichzeitig soll die CH₂OH-Gruppe verlängert werden, z.B. durch zusätzliche CH₂-Gruppen. Wir wollen die CH₂OH-Gruppe auch modifizieren, um sie für die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit der NH-Seite der Methohexital-Vorstufe noch spezifischer zu machen (Ethergruppierung, Ketogruppe bzw. Estergruppe anstelle der OH-Gruppe). Des weiteren wollen wir die zwei bisher verwendeten einzähnigen Liganden zu einem zweizähnigen Liganden zusammenfassen. Statt mit dem in der Hexinseitenkette racemischen Ausgangsmaterial, mit dem

die bisherigen Versuche durchgeführt wurden, wollen wir die enantioselektive Allylierung auch mit der enantiomerenreinen Vorstufe durchführen.

[1] H. Brunner, J. Fürst, *Inorg. Chim. Acta*, **220** (1994) 63.

[2] H. Brunner, I. Deml, W. Dirnberger, B. Nuber, W. Reißer, *Eur. J. Inorg. Chem.* (1998) 43.

[3] H. Brunner, I. Deml, W. Dirnberger, K.-P. Ittner, W. Reißer, M. Zimmermann, *Eur. J. Inorg. Chem.* (1999) 51.