

I./II. Abschlußbericht des BMBF-Projektes „Life Science Katalyse & Engineering – Katalytische Verfahren für die optimierte Wirkstoffsuche“

Teilprojekt „Katalyse für Wirkstoffderivatisierungen“

Förderkennzeichen: 03C0329A

Berichtszeitraum: 01.07.2001 – 31.12.2003

Projektleiter: Prof. Dr. M. Beller, Leibniz-Institut für Organische Katalyse an der Universität Rostock e.V.

Mitarbeiter: S. Giertz, Dr. D. Gördes, Dr. K. Kumar, W. F. Lo, Dr. D. Michalik, Dr. H. Neumann, Dr. A. Tillack, Dr. A. Zapf

1. Zielsetzung

Ziel des Teilprojektes „Katalyse für Wirkstoffderivatisierungen“ ist die Anwendung von katalytischen Reaktionen zur Modifizierung von Wirkstoffleitstrukturen.

2. Arbeitsprogramm und Ergebnisse

Das synthetische Arbeitsprogramm für den Zeitraum des Projektes beinhaltet die Synthese potentiell biologisch aktiver Verbindungen durch moderne katalytische Reaktionen und Verfahren, die einen entscheidenden Beitrag auf dem Weg zur Entwicklung neuartiger und innovativer Arzneimittel leisten. Neben den im folgenden detaillierter beschriebenen Synthesen wurden auch zahlreiche synthetisch-methodische Entwicklungen im Rahmen des Projektes weiterentwickelt. So gelang es uns beispielsweise verbesserte, generelle Verfahren für Aminierungs- und Cyanierungsreaktionen zu entwickeln, die eine Einführung von Amino- oder CN-Gruppen in Wirkstoffleitstrukturen erlauben (siehe auch Literaturteil). Es ist in zwei Abschnitte gliedert, die sich entsprechend den mit unseren industriellen Kooperationspartnern gemeinsam erarbeiteten und festgelegten Leitstrukturen für diese Verbindungen ergeben.

2.1 Synthese von Phenylethylpiperazinderivaten

Phenylethylpiperazine stellen eine Substanzklasse dar, die für die Pharmaindustrie von großem Interesse ist. Sie verkörpern einen Teil der Grundstrukturen, die in pharmakologisch relevanten β -Arylethylaminen, den Amphetaminen, vorkommen und im Bereich des Zentralnervensystems (ZNS) als Serotonin (5-HT-2A)-Rezeptor Antagonisten wirksam sind. Mit der Darstellung und dem Zugang zu neuartigen Amphetaminklassen wird eine verbesserte und weitreichende medikamentöse Kontrolle und Behandlung von ZNS-Krankheiten wie z.B. Depressionen, Schizophrenie, Parkinson oder auch Alzheimer angestrebt.

Die von uns gemeinsam mit unseren Kooperationspartnern von der Firma Merck KGaA, Darmstadt, favorisierten Leitstrukturen enthalten neben der Amphetamineinheit einen Heterocyclus, der entweder direkt an einen Piperazinring gebunden ist bzw. indirekt über eine Carbonylbrücke (Abb. 1).

Die Synthese von Phenylethylpiperazinen kann klassisch z.B. ausgehend von Phenylethylhalogeniden in mehreren Stufen erfolgen. Wir favorisierten dagegen einen kurzen Weg mit Hilfe moderner

katalytischer Verfahren, der nicht nur eine atomökonomische Variante darstellt, sondern auch auf diese Weise den Zugang zu neuartig substituierten Derivaten eröffnet, die mit den bisher bekannten Methoden nicht zugänglich waren.

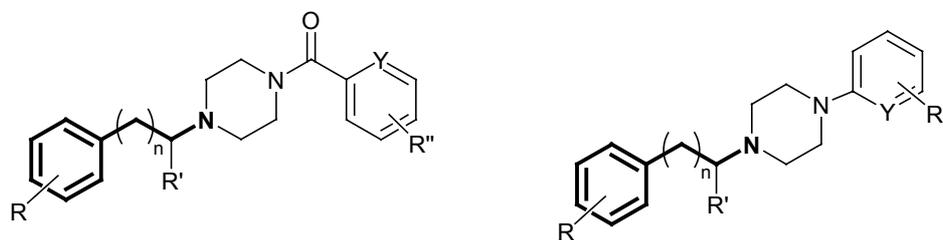


Abb. 1: Phenylethylpiperazine als Leitstrukturen

Mit Hilfe einer dreistufigen Synthese, die sich auf zwei entscheidende, katalytische Reaktionsschritte (die basenkatalysierte Hydroaminierung sowie die Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung) gründet, konnten innerhalb kurzer Zeit umfangreiche Substanzbibliotheken aufgebaut werden, die unseren Industriepartnern für biologische Tests zur Verfügung gestellt wurden. Zu diesem Zweck setzten wir an geeigneter Stelle einen Laborroboter als automatischen organischen Synthesizer ein, um das Potential optimal auszuschöpfen.

Hydroaminierung von Styrolderivaten

Die Hydroaminierung von unterschiedlich substituierten Styrolen stellt in unserem Konzept den ersten katalytischen Schritt dar, die neuen pharmakologisch relevanten β -Arylethylamine zu synthetisieren. Gemäß den bisherigen Arbeiten auf dem Gebiet der Aminierung von Olefinen ist es möglich, innerhalb einer Stufe ausgehend von kommerziell verfügbaren, einfachen Verbindungen atomeffizient zu Vertretern dieser interessanten Verbindungsklasse zu gelangen.



Abb. 2: Basen-katalysierte Hydroaminierung (BCH) von Styrolen mit mono-N-substituiertem Piperazin

Neben der Übergangsmetall-katalysierten Aminierung von Styrolen existiert eine Variante, in der die Reaktion durch den Einsatz von Basen katalysiert wird, die Basen-katalysierte Hydroaminierung (BCH) (Abb. 2).

Diese Reaktion bildet die Basis für die Umsetzungen unterschiedlich substituierter Styrole mit geeigneten Mono-N-substituierten Piperazinen. Außer den in Abhängigkeit von der Temperatur „klassisch“ in Druckrohren oder Schlenkgefäßen durchzuführenden Synthesen, favorisierten wir die automatische und parallele Umsetzung mit Hilfe eines Syntheseautomaten. Mit den im Teilprojekt

bereitgestellten Investitionsmitteln wurde von der Firma „Advanced ChemTech“ (ACT) der Syntheseroboter „Vantage“ erworben. Dieser ursprünglich für Peptidsynthesen konstruierte Laborroboter fällt durch sein einfaches und robust gestaltetes Konzept auf und gestattet es, Reaktionen sowohl in analytischem als auch in präparativem Maßstab unter inerten Bedingungen durchzuführen.

Unsere Aufgabe bestand zunächst darin, mit Hilfe einer Modellreaktion in Screeningexperimenten die notwendigen Bedingungen zu testen und ein Syntheseprotokoll zu erstellen, das den Ansprüchen für die Umsetzung aller geplanten Substrate im Syntheseroboter gerecht wird. Als Substrate kamen Styrol, Benzyl- bzw. BOC-Piperazin und als Base Butyllithium zum Einsatz (Abb. 3).

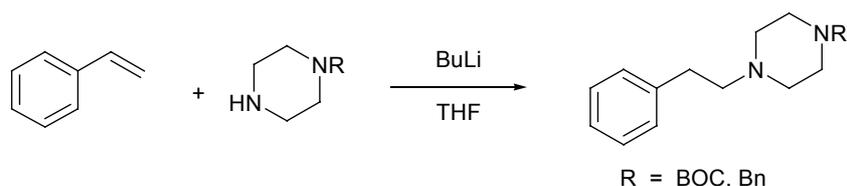


Abb. 3: Modellreaktion zur Basen-katalysierten Hydroaminierung (BCH) von Styrolen

Die Reaktion verläuft mit hohen Ausbeuten und ohne Bildung von Nebenprodukten, wenn Benzylpiperazin bei einer Basenkonzentration von 10 mol% eingesetzt wird. BOC-Piperazin scheidet aus, da die BOC-Schutzgruppe einen negativen Einfluß auf die Reaktion ausübt.

Die Substratvariation erfolgte anschließend durch Umsetzung von substituierten Styrolen in präparativem Maßstab. Die Verbindungen wurden durch Synthese auf dem Laborroboter bzw. manuell erhalten. Bei fast allen Vertretern konnten hohe Umsätze und gute Ausbeuten in Bereichen von 60 bis weit über 90% verzeichnet werden. Nur bei sehr empfindlichen Fluor- und Brom-substituierten Derivaten bleiben die Ausbeuten darunter. Die Substanzbibliothek enthält Verbindungen, deren Strukturen sich durch die Substituenten am Phenylring wie Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy oder t-Butyloxy unterscheiden (s. Abb. 2).

Die so erhaltenen Substanzen bieten auf der einen Seite durch ihre Funktionalisierung die Möglichkeit, höhere Strukturen zu erschließen. Auf der anderen Seite sind sie aber auch für unsere Projektpartner interessant und wurden einer biologischen Testung unterzogen.

Deblockierung der Piperazineinheit

Die im ersten Abschnitt synthetisierten Hydroaminierungsprodukte verschiedener Styrole mit Benzylpiperazin sollten nachfolgend am zweiten Stickstoffatom weiter funktionalisiert werden. Hierzu ist jedoch zunächst die Deblockierung der bisher unbeteiligten Stickstoffeinheit des Piperazinringes notwendig (Abb. 4).

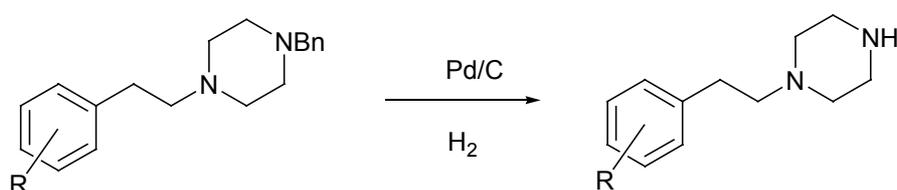


Abb. 4: Debenzylierung der Piperazineinheit

Der Debenzylierungsschritt wurde mit Palladium/Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Diese Umsetzung verläuft unter milden Bedingungen vollständig und weitgehend ohne Bildung von Nebenprodukten bei isolierten Ausbeuten von über 90%. Die so erhaltenen mono-*N*-substituierten Piperazine sind luft- bzw. CO₂-empfindlich.

Palladium-katalysierte Aminierung und Aminocarbonylierung von Halogenaromaten

Die anschließende Funktionalisierung der debenzilierten Derivate erfolgte durch katalytische Reaktionen. Durch unterschiedliche Übergangsmetall-katalysierten Kupplungen sind zwei verschiedenen Produktklassen zugänglich (Abb. 5).

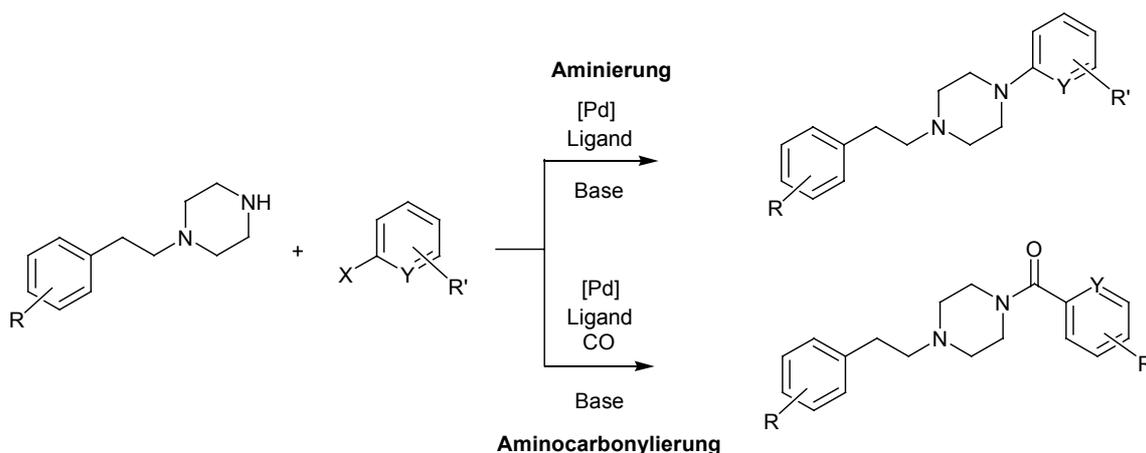


Abb. 5: Pd-katalysierte Aminierung und Aminocarbonylierung

Palladium-katalysierte Aminierung

Die Palladium-katalysierte Aminierung ist ein neuartiger Reaktionstyp, bei dem Amine mit Halogenarenen umgesetzt werden. Durch Kupplung unserer Substrate mit Halogenarenen können Arylphenethylpiperazinen entstehen.

Untersuchungen zur Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen wurden in Screeningexperimenten an der Modellreaktion zwischen Benzylpiperazin und Brombenzol auf dem Laborroboter durchgeführt, wobei Ausbeuten von über 90% erzielt werden konnten (Abb. 6).

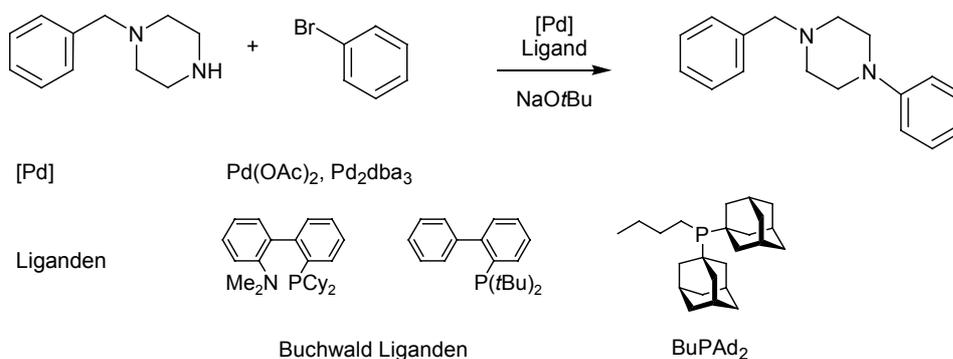


Abb. 6: Modellreaktion zur Pd-katalysierten Aminierung

Neben den kürzlich in der Literatur publizierten Liganden vom Buchwald-Typ wurde erfolgreich *N*-Butyldiadamantylphosphin (BuPAD₂) getestet, das aus unserer Arbeitsgruppe stammt. Als Palladiumquellen kamen Palladiumacetat Pd(OAc)₂ und Palladiumdibenzylidenacetone (Pd₂dba₃) zum Einsatz.

Für die Darstellung in präparativen Mengen wurden zunächst unterschiedliche Halogenarene, wie Mono- bzw. Dichlorpyridine, Chlorpyrazin, Chlorchinoline, Bromindole und Chlormethylnicotinonitril mit Benzylpiperazin auf dem Laborroboter parallel umgesetzt. Die resultierenden Benzylheteroaryl-piperazine konnten in hohen Ausbeuten (um 80%) isoliert werden und stellen entsprechend den vorgegebenen Leitstrukturen interessante Derivate dar, die unseren Industriepartnern zur biologischen Testung übergeben wurden. NH-ungeschützte Verbindungen wie 4- bzw. 5-Bromindol reagieren nicht.

Dieselben Halogenarene wurden mit ausgewählten Phenylethylpiperazinen kombiniert. Aus pharmakologischer Sicht favorisierten unsere Industriepartner besonders (4-Fluorphenyl)ethylpiperazin (Abb. 7).

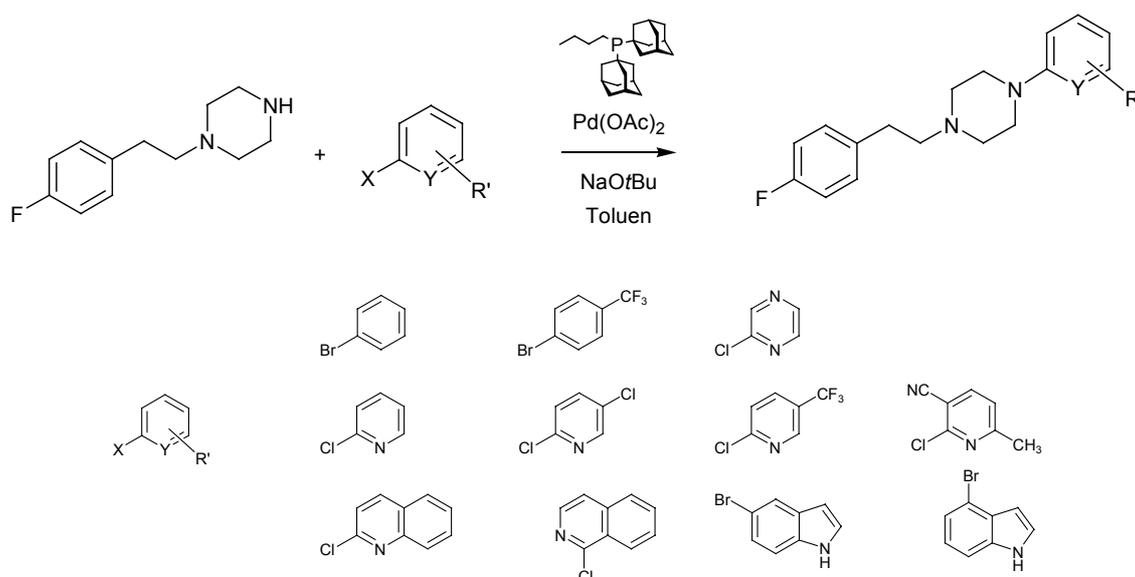


Abb. 7: Aminierung von (4-Fluorphenyl)ethylpiperazin mit ausgewählten Halogenarenen

Diese Reaktionen wurden erneut mit Hilfe des Laborroboters durchgeführt. Die resultierenden Heteroarylphenethylpiperazine konnten in Ausbeuten zwischen 60 und 70% isoliert und in die Testung mit einbezogen werden. 4- bzw. 5-Bromindol reagieren wiederum nicht.

Palladium-katalysierte Aminocarbonylierung

Bei der Palladium-katalysierten Aminocarbonylierung werden Arylhalogenide mit sekundären Aminen und Kohlenmonoxid im Autoklaven sowie Pd(PhCN)₂Cl₂ als Palladiumquelle, DPPF als Ligand und Triethylamin als Base zu Benzoesäureamiden umgesetzt (Abb. 8). Die Reaktion verläuft relativ mild und mit hohen Ausbeuten auch bei empfindlichen Substraten.

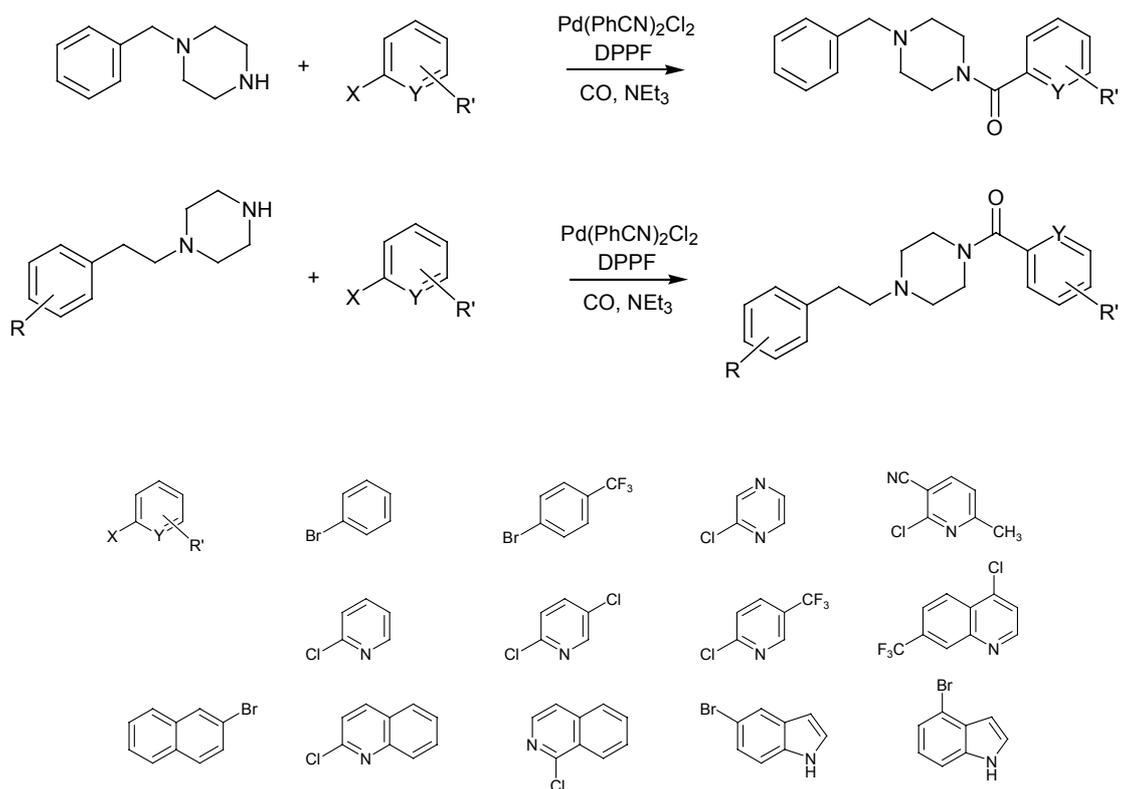


Abb. 8: Palladium-katalysierte Aminocarbonylierung

Analog zur Palladium-katalysierten Aminierung kam N-Benzylpiperazin nicht nur beim Screening der Modellreaktion als Aminkomponente zum Einsatz, sondern wurde auch in präparativem Maßstab mit N-Heteroarylhalogeniden umgesetzt. Hauptaugenmerk lag allerdings auf der Umsetzung der Phenylethylpiperazinderivate mit Halogenarenen, wie Mono- bzw. Dichlorpyridine, Chlorpyrazin, Chlorchinoline, Bromindole und Chlormethylnicotinonitril (Abb. 8). Die Reaktionen verliefen mit hohen Umsätzen und Ausbeuten von 70 bis 90%. Alle Verbindungen wurden in die Substanzbibliothek mit aufgenommen in der notwendigen Menge und Reinheit unseren Projektpartnern für die biologische Testung übergeben.

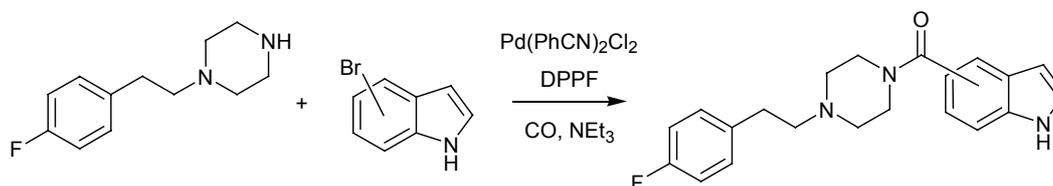


Abb. 9: Serotonin (5-HT-2A)-Rezeptor Antagonisten als Produkte der Aminocarbonylierung

Die Bromindole konnten nicht nur überraschenderweise im Gegensatz zur Aminierung zu den Aminocarbonylierungsprodukten umgesetzt werden (Abb. 9), sondern sie zeigten bei den biologischen Tests auch die höchste Aktivität.

2.2 Multikomponentenreaktionen zu Lycoricidinen

Amaryllidaceae Alkaloide sind eine Naturstoffklasse, die aus Pflanzenextrakten der Familie der Amaryllidaceae gewonnen werden und interessante biologische Aktivitäten wie z.B. antineoplastische, wachstumsregulative, mitogene und antimitogene Wirkungen zeigen. In enger Verwandtschaft zu diesen Alkaloiden stehen die Lycoricidine, Hippadine und Pancratistatine (Abb.10), die Targetmoleküle einiger Totalsynthesen sind.

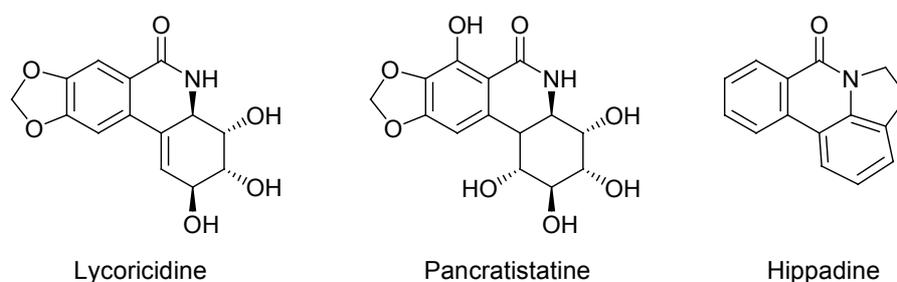


Abb. 10: Alkaloide als Targetmoleküle

Die Totalsynthesen dieser Naturstoffe sind oft sehr komplex und es stellt sich die Frage, ob nicht auch einfachere Syntheserouten, die lediglich das Grundgerüst der Naturstoffe zum Ziel haben, Substanzen mit biologischer Aktivität zugänglich machen.

Mit einer von uns entwickelten Multikomponentenreaktion (MCR), dessen Produkte anschließend in einer Heck-Kupplungsreaktion weiter umgesetzt werden, haben wir eine Synthesemöglichkeit gefunden, in nur zwei Schritten Lycoricidin-analoge Verbindungen zu synthetisieren (Abb. 11).

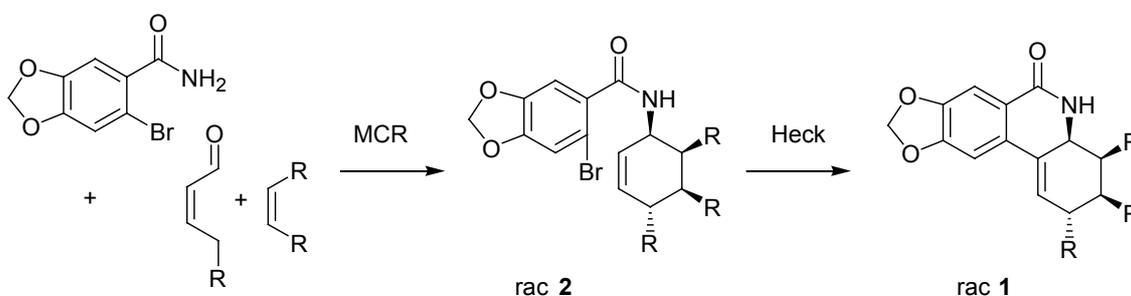


Abb. 11: Multikomponentenreaktion (MCR) mit nachfolgender Heck-Reaktion

Für die MCR wählten wir zunächst die Komponenten Crotonaldehyd, Maleinimid und *o*-Brombenzamid aus und isolierten die Verbindung **2a** in 70% Ausbeute (Abb. 12). In einer Heck-Kupplungsreaktion wurde **2a** weiter umgesetzt und lieferte dabei das regioisomere Heckprodukt **1a** und zwei enantiomere Diastereomerenpaare **1b** (Abb. 12). Diese Heck-Reaktion diente als Modellsystem und wurde von uns optimiert. Mit 5 mol% Pd(OAc)₂, 10 mol% PPh₃, 100 °C, Dioxan und 2 eq. NBU₃ erhielten wir bis zu 62% Ausbeute an **1b** mit einer Selektivität von 70%. Die Selektivität ändert sich zu Gunsten des Isomeres **1a**, wenn anstatt Dioxan das Lösungsmittel DMF verwendet wird. Mit einer Temperaturerhöhung auf 140 °C erhält man das Isomer **1a** sogar in 80% Ausbeute. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangt man bei Verwendung von 1,3-Dioxol verbrückten Brombenzamiden sowohl in der MCR als auch in der Heckreaktion.

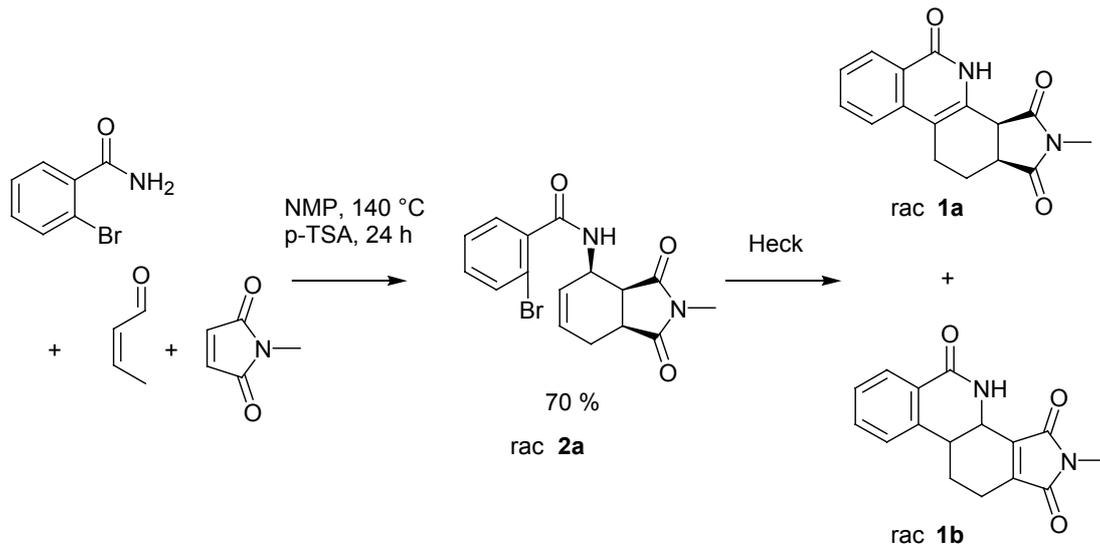


Abb. 12: Multikomponentenreaktion (MCR) mit optimierter Heck-Reaktion

Diese optimierten Bedingungen dienen nachfolgend als Grundlage für die Heckreaktion mit anderen MCR-Produkten. Dazu stellten wir zunächst aus Crotonaldehyd, *o*-Brombenzamid und Maleinsäurediethylester das entsprechende MCR-Produkt her. Diese Reaktion zeigt keine so hohe Diastereoselektivität wie bei der Verwendung von Maleinimid als Dienophil. Wir erhielten Produktmischungen mit *exo/endo* Verhältnissen von 1:1 bis 1:10, die anschließend chromatographisch getrennt werden konnten. In Zusammenarbeit mit unseren Projektpartnern vom „Institut für Automatisierungstechnik“ (IAT, Universität Rostock) wurde diese MCR in Screening-Experimenten im Submillimol-Bereich an einem Zymate XP Roboter systematisch optimiert. Im Vergleich zu dem ACT Vantage Laborroboter erlaubt der Zymate Roboter eine kombinierte automatische Reaktionsführung mit anschließender Online-Analytik.

Es wurde gefunden, daß durch Zudosierung von 3 Äquivalenten Crotonaldehyd während der Reaktion die Ausbeute von 10% auf 40% Produkt (*exo/endo* 1:10) steigt. Desweiteren kann durch die optimierte Reaktionsführung das teurere und bisher im Überschuß eingesetzte *o*-Brombenzamid als Unterschußkomponente eingesetzt werden.

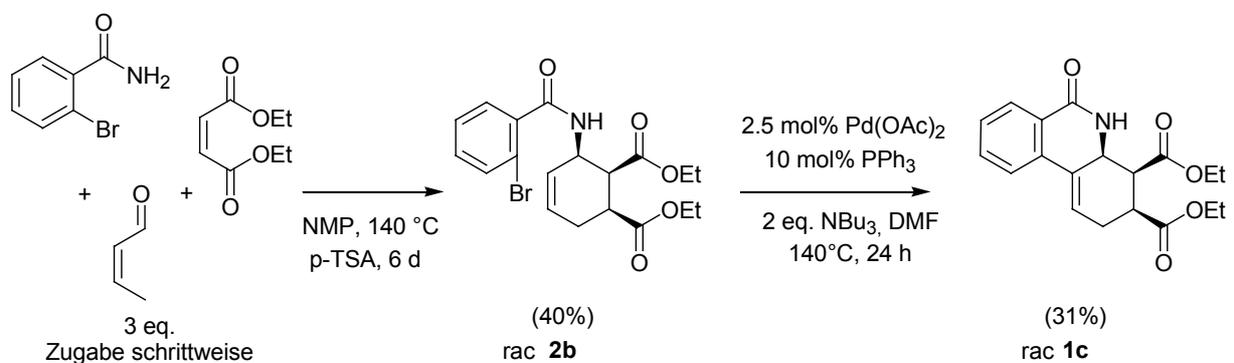


Abb. 13: Optimierte Bedingungen für die Multikomponentenreaktion (MCR)

Bei der anschließenden intramolekularen Heckreaktion entsteht das Produkt **1c** in 31% Ausbeute. Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Heckprodukten verbleibt die Doppelbindung hier, analog zu den Naturstoffen, in Allylstellung zum Stickstoffatom (Abb. 13).

Die neu gefundene Methode des Zudosierens von Aldehyd wurde ebenfalls in einer MCR von 3,3-Dimethylacrolein, *o*-Brombenzamid und Maleinsäurediethylester erfolgreich angewendet. Wir erhielten 78% des endo Produktes, das sich in 28% Ausbeute zum Heckprodukt cyclisieren ließ.

Die Multikomponentenreaktion ist auch mit Crotonaldehyd, *o*-Brombenzamid und Acrylnitril als Dienophil durchführbar. Man erhält das endo-Produkt **2c** in 66% Ausbeute (Abb. 14). Für den Heck-Ringschluß sind abweichend von den optimierten Bedingungen 10 mol% Pd₂(dba)₃ und 20 mol% P(*o*-Tol)₃ als Ligand eingesetzt worden. Man erhält die Isomere **1d** und **1e**.

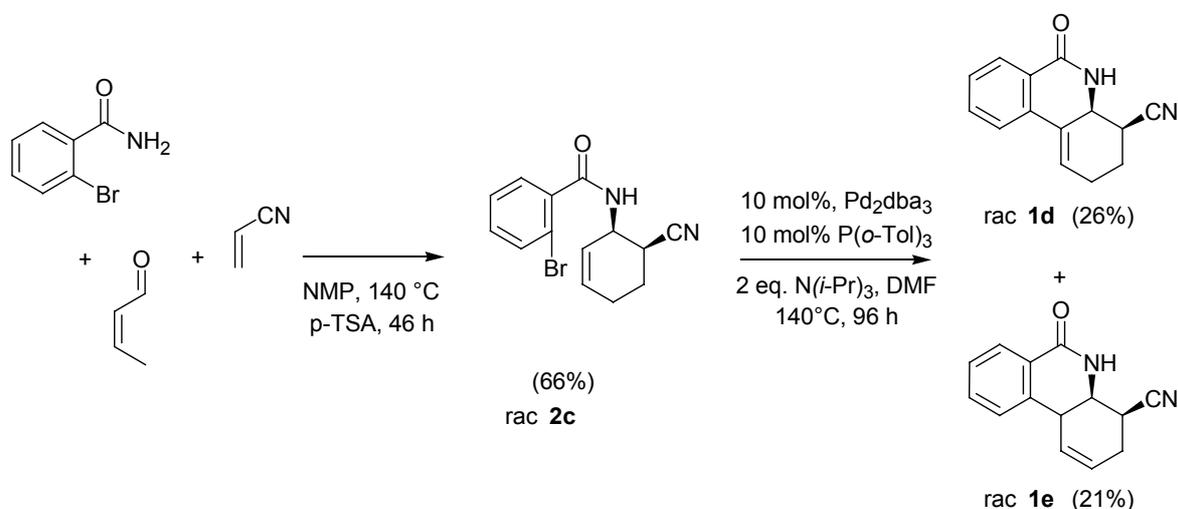


Abb. 14: Multikomponentenreaktion (MCR) mit Crotonaldehyd

Die Multikomponentenreaktion führt zu neuartigen Produkten, wenn neben Crotonaldehyd und *o*-Brombenzamid das Maleinsäureanhydrid als Dienophil eingesetzt wird (Abb. 15). Hier findet während der MCR eine weitere Cyclisierungsreaktion statt, die sich auf die Nucleophilie des Amids und die Ringöffnung des Maleinsäureanhydrids zurückführen läßt. Das MCR Produkt kann am besten isoliert werden, wenn nach Beenden der Reaktion der Reaktionsansatz mit Orthoameisensäureethylester 48 h auf 80 °C erhitzt und anschließend der veresterte Bicyclus **2d** chromatographisch aufreingt wird.

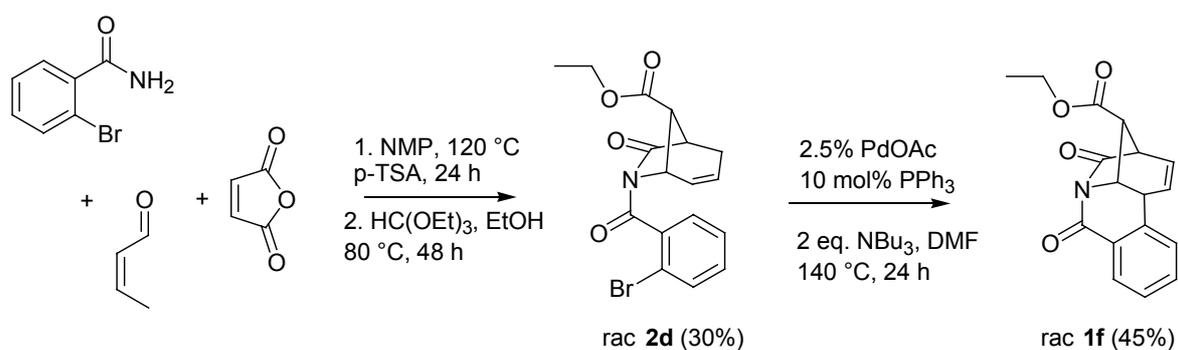


Abb. 15: Neuartige Multikomponentenprodukte

Der Bicyclus **2d** lässt sich mit den optimierten Heck-Bedingungen zu der komplexen Kupplungsverbindung **1f** weiter umsetzen (Abb. 15).

Die Heck-Kupplungsreaktionen verlaufen in Abhängigkeit des jeweiligen MCR-Produktes unterschiedlich ab, da sich die bei der Heck-Reaktion gebildete Doppelbindung in unterschiedlichen Positionen befindet. Es ist bisher noch nicht gelungen, Bedingungen zu finden, die zu einheitlichen Produkten führen.

Mit dieser Synthesestrategie ist eine Reihe von Lycoricidin-analogen Verbindungen zugänglich geworden, die für den Aufbau einer Substanzbibliothek zur Verfügung stehen. Ihre biologischen Eigenschaften werden zur Zeit bei unseren Projektpartnern von der Universität Greifswald getestet.

3. Veröffentlichungen / Patente

- [1] Biologically Active Compounds through Catalysis: Efficient Synthesis of N-(Heteroarylcarbonyl)-N'-(arylalkyl)piperazines; K. Kumar, D. Michalik, I. Garcia Castro, A. Tillack, A. Zapf, M. Arlt, T. Heinrich, H. Böttcher, and M. Beller, *Chemistry a European Journal*, **2004**, *10*, 746-757.
- [2] Palladium-Catalyzed Carbonylation of Haloindoles: No Need for Protecting Groups; K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Arlt, M. Beller, *Organic Letters*, **2004**, *6*, 7-10.
- [3] A short and efficient synthesis of N-aryl- and N-heteroaryl-N'-(arylalkyl)piperazines; D. Michalik, K. Kumar, A. Zapf, A. Tillack, M. Arlt, T. Heinrich, M. Beller, *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 2057-2061.
- [4] Efficient One-pot Synthesis of Tryptamines and Tryptamine Homologues by Amination of Chloroalkylalkynes; V. Khedkar, A. Tillack, M. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3123-3126.
- [5] A New Efficient Synthesis of Substituted Luminols Using Multicomponent Reactions; H. Neumann, S. Klaus, M. Klawonn, D. Strübing, S. Hübner, D. Gördes, A. Jacobi von Wangelin, M. Beller, *Z. Naturforsch. Teil B* **2004**, im Druck.
- [6] From a spin-off to the advantageous use in Diels-Alder reactions: A combined synthetic, spectroscopic and computational approach to N-(dienyl)acylamines; D. Gördes, A. Jacobi von Wangelin, S. Klaus, H. Neumann, D. Strübing, H. Jiao, W. Baumann, M. Beller, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 845-851.
- [7] Unusual Coupling Reactions of Aldehydes and Alkynes: A Novel Preparation of Substituted Phthalic Acid Derivatives by Automated Synthesis; A.J. v. Wangelin; H. Neumann, D. Gördes, S. Klaus, H. Jiao, A. Spannenberg, T. Krüger, C. Wendler, K. Thurow, N. Stoll, M. Beller; *Chemistry a European Journal*, **2003**, *9*, 2273-2281.

- [8] Multi-component coupling reactions of aldehydes and amides with maleic anhydride: Syntheses of 7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-8-carboxylic acids; H. Neumann, A.J. v. Wangelin, D. Gördes, A. Spannenberg, W. Baumann, M. Beller, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2381-2387.
- [9] D. Gördes, H. Neumann, A. Jacobi von Wangelin, C. Fischer, K. Drauz, H.-P. Krimmer, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 510; Synthesis of *N*-Acetyl- α -aminobutyric Acid via Amidocarbonylation: A Case Study.
- [10] H. Neumann, A. Jacobi von Wangelin, S. Klaus, D. Strübing, D. Gördes, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4503-4507; Anilines Made Easily: From Aldehydes to Tri-, Tetra- and Penta-substituted Anilines in Two Steps.
- [11] A. Jacobi von Wangelin, H. Neumann, D. Gördes, S. Klaus, D. Strübing, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4286-4294; Multicomponent Coupling Reactions for Organic Synthesis: Chemoselective Reactions with Amide-Aldehyde Blends.
- [12] M. Sundermeier, M. Sateesh, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1700-1703; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1559-1661; Development of a new general and efficient procedure for cyanation of aryl halides.
- [13] M. Sundermeier, A. Zapf, M. Sateesh, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2003**; *9*, 1828-1836; Progress in the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Chlorides.
- [14] K. Selvakumar, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3901-3906; Synthesis of Monocarbene-palladium(0) Complexes and their Catalytic Behaviour in Cross Coupling Reactions of Aryldiazonium Salts.
- [15] Amines made easy: A Highly Selective Hydroaminomethylation Reaction of Olefins; A. Mobaligh, A. Seayad, R. Jackstell, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10311-10318.
- [16] A New Improved Catalyst for the Palladium-catalyzed Amination of Aryl Chlorides; A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Cat.* **2002**, *182-183*, 515-523.
- [17] Base-Catalyzed Hydroamination of Olefins: An Environmental Friendly Route to Amines; J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795-813.

III. Erfolgskontrollbericht des BMBF-Projektes „Life Science Katalyse & Engineering – Katalytische Verfahren für die optimierte Wirkstoffsuche“

Teilprojekt „Katalyse für Wirkstoffderivatisierungen“

Förderkennzeichen: 03C0329A

Berichtszeitraum: 01.07.2001 – 31.12.2003

Projektleiter: Prof. Dr. M. Beller, Leibniz-Institut für Organische Katalyse an der Universität Rostock e.V.

1. Beitrag der Ergebnisse zu den förderpolitischen Zielen z.B. des Förderprogramms

Das Arbeitsprogramm des Projektes beinhaltet die Synthese potentiell biologisch aktiver Verbindungen durch moderne katalytische Reaktionen und Verfahren, die einen entscheidenden Beitrag auf dem Weg zur Entwicklung neuartiger und innovativer Arzneimittel leisten. Mit den innerhalb unseres Teilprojektes erzielten Ergebnissen auf dem Gebiet der „Katalyse für Wirkstoffderivatisierungen“ wurden die formulierten Ziele des Verbundprojektes „Life Science Katalyse & Engineering“ erreicht und innerhalb des Förderprogramms ein entscheidender Beitrag geleistet.

Entsprechend den Vorgaben zur interdisziplinären Zusammenarbeit ist es uns gelungen, unsere wissenschaftlichen Erfahrungen und technischen Möglichkeiten einzubringen und Synergieeffekte gezielt zu nutzen. Auf dem jungen, anspruchsvollen aber auch vielversprechenden Gebiet der Nutzung katalytischer Methoden zur Stärkung der Life Sciences konnten wir zeigen, daß ein moderner, interdisziplinärer Ansatz möglich und innerhalb eines definierten, überschaubaren Zeitabschnittes erfolgreich durchführbar ist.

2. Wissenschaftlich-technische Ergebnisse, Nebenergebnisse und Erfahrungen

Entsprechend dem vorgegebenen, wissenschaftlichen Arbeitsprogramm, ist es uns gelungen, die mit unseren Projektpartnern festgelegten Leitstrukturen für potentiell biologische Substanzen erfolgreich synthetisch zu bearbeiten. Die dabei eingesetzten chemischen Verfahren beruhen zum größten Teil auf modernen, katalytischen bzw. Multikomponenten-Reaktionen. Das analytische Screening und der Aufbau von Substanzbibliotheken erfolgte zu einem erheblichen Teil mit Unterstützung von Laborautomaten. Es ist uns gelungen, auf dem anspruchsvollen Gebiet der Durchführung von sensiblen, katalytischen Reaktionen entscheidende Erfahrungen zu sammeln und sie gezielt für die Umsetzung der im Projekt definierten Meilensteine einzusetzen. Dabei hat sich gezeigt, daß eine umfassende Kenntnis der Einsatzmöglichkeiten von Laborrobotern notwendig ist, um multiple Ergebnis- und Erfolgswüchse zu erzielen. Das Arbeiten auf diesem neuen Gebiet hat allerdings auch die bislang noch vorherrschenden Grenzen aufgezeigt, mit denen wir uns besonders bei reproduzierbarem Arbeiten mit extrem sensiblen Substanzen, bei Reaktionen mit sehr geringen Katalysatorkonzentrationen und auch beim Upscalen von Screeningergebnissen konfrontiert sahen.

3. Fortschreibung des Verwertungsplans

3.1 Erfindungen und Schutzrechte

Innerhalb des bearbeiteten Projektes wurden Ergebnisse auf folgenden Gebieten erzielt.

- Synthese einer Substanzbibliothek von speziellen Phenylethylpiperazinderivaten als neuartige Amphetaminklasse, die im Bereich des Zentralnervensystems (ZNS) als Serotonin (5-HT-2A)-Rezeptor Antagonisten wirksam ist (Kooperation mit Merck KGaA, Darmstadt).
 - Darstellung von substituierten Phenethylpiperazinen durch parallelautomatische Basen-katalysierte Hydroaminierung von Styrolen.
 - Darstellung von Heteroarylcarbonylphenethylpiperazinen durch Palladium katalysierte Aminocarbonylierung von Phenethylpiperazinen im Autoklaven.
 - Darstellung von Heteroarylphenethylpiperazinen durch parallelautomatische Palladium-katalysierte Aminierung von Phenethylpiperazinen.
- Synthese einer Substanzbibliothek von Lycoricidinderivaten (Kooperation mit der Universität Greifswald und dem Institut für Automatisierungstechnik, IAT, Rostock).
 - Synthese von Lycoricidinprecursoren durch eine neue, von uns entwickelte Multikomponentenreaktionen (MCR), die mit Hilfe automatischer Verfahren gescreent und optimiert wurde.
 - Umsetzung der Lycoricidinprecursoren durch intramolekulare Heck-Reaktion – Aufbau und Test einer Substanzbibliothek

Bisher wurden 4 Patentanmeldungen (*Amidosubstituierte Cyclohexadiene, Verfahren zur Herstellung und deren Verwendung*, DE 101 37 731.2; *Amidosubstituierte Cyclohexene, Verfahren zur Herstellung und deren Verwendung*, DE 101 37 739.8; *Amidosubstituierte Cyclohexadiene, Verfahren zur Herstellung und deren Verwendung*, DE 101 37 740.1; *Neue hochsubstituierte Aniline*, DE 10327715.3) eingereicht.

3.2 Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende

Auf der Grundlage der innerhalb des Projektes erfolgreich verwirklichten Strategie wird zur Zeit eine Ausgründung von Ressourcen und Mitarbeitern aus unserem Institut vorbereitet.

Das Konzept sieht vor, die Darstellung von potentiell biologisch wirksamen Verbindungen mit Hilfe moderner katalytischer Methoden, zum Teil unter Einbeziehung parallelsynthetischer bzw. automatischer Verfahren, zur Grundlage der Ausgründung zu machen. Dieses Konzept orientiert sich besonders an den Gegebenheiten und Erfordernissen, die heutzutage im industriellen Life-Science Bereich vorzufinden sind. Ein ständig wachsender Bedarf an neuartigen Verbindungen, die mit den immer zahlreicher werden Leitstrukturen aus dem medizinisch, biologischen Bereich möglichst gut übereinstimmen, erfordert neue und effizientere Synthesemethoden, um in immer kürzeren Zeiträumen auf die Erfordernisse der potentiellen Kunden zu reagieren.

Hierbei bietet die gezielte Anwendung katalytischer Reaktionen nicht nur die Möglichkeit, die Synthesen atomeffizient und unter eventueller Reduktion der Anzahl von Reaktionsschritten viel schneller und ökonomischer durchzuführen, sondern auch Substanzen herzustellen, die auf klassischem Wege nicht oder nur bedingt zugänglich sind. Das in unserem Hause bestehende Potential im Bereich der organischen Katalyse kann und soll dazu intensiv genutzt werden.

Hierzu wurde basierend auf dem Know-how des vorliegenden Projektes erfolgreich ein EEF-Projekt zur Vorbereitung einer Ausgründung von bis zu fünf Mitarbeitern eingeworben.

3.3 Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende

Die im abgelaufenen Projekt erfolgreich durchgeführten Arbeiten zur Erforschung und Synthese neuer, patentfreier Wirkstoffe stellen einen vielversprechenden Ansatz zur Fortführung der Kooperationen mit unseren bisherigen Projektpartnern dar. Hierbei bilden die Lycoricidine eine interessante Leitstruktur, die für die Darstellung weiterer, modifizierter Derivate kontinuierlich und systematisch weiterbearbeitet werden soll. Die Zusammenarbeit mit unseren Projektpartnern von der Universität Greifswald zeigte bislang erste positive Ergebnisse bei der Durchführung von biologischen Testreihen, die allerdings noch nicht vollständig vorliegen.

Eine besonders enge Kooperation mit unseren Projektpartnern vom IAT (Institut für Automatisierungstechnik, Rostock) zur Parallelisierung und Automatisierung von chemischen und insbesondere katalytischen Reaktionen beschränkt sich nicht nur auf das Gebiet der direkten Wirkstoffsuche, sondern beschäftigt sich darüber hinaus auch mit dem Screening von Katalysatoren und Liganden. Hierbei wird versucht, in enger Zusammenarbeit mit der Industrie, moderne katalytische Reaktionen und Verfahren mit Hilfe von Laborrobotern bzw. -automaten zu testen und zu optimieren, selbst unter besonderen Bedingungen wie z.B. sehr hohem Druck reaktiver Gase.

3.4 Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlußfähigkeit für eine mögliche (notwendige) nächste Phase

Zusammen mit unseren akademischen und industriellen Projektpartnern findet zur Zeit auch nach Ablauf des Förderungszeitraumes eine vertiefte Zusammenarbeit statt, um die gewonnenen Erfahrungen, das erarbeitete Know-how und die erzielten Ergebnisse gemeinsam weiter nutzen zu können. Das äußert sich in konkreten Überlegungen zu weiteren gemeinsamen Projekten, die auch bereits schriftlich fixiert wurden und in Kürze zur Beantragung bzw. Begutachtung anstehen. Ganz konkret ist die bilaterale Kooperation mit den Vertretern der Merck KGaA, Darmstadt, erfolgreich fortgeführt worden. Hier ist es gelungen, ein ausschließlich industriell gefördertes Projekt auf den Weg zu bringen, das bereits bearbeitet wird und sich mit der Darstellung von potentiell biologisch aktiven Verbindungen beschäftigt, deren Testung und Anwendung auf einem aktuellen Gebiet der Krebsmedikamentation angesiedelt ist.

4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Allgemein kann gesagt werden, daß die synthetischen Arbeiten fast ausschließlich zu positiven Ergebnissen führten.

Neben den im Abschlußbericht dargestellten Details ist bei der Durchführung der Hydroaminierungsreaktionen die geänderte Schutzgruppenstrategie für das eingesetzte Piperazinderivat (Benzyl- anstatt BOC-Piperazin) zu erwähnen.

In der Palladium-katalysierten Aminierung reagierten die ungeschützten (NH-freien) Bromindole nicht. Die genannten Beispiele bewegen sich im Rahmen der Risikoabschätzung. Sie führten jedoch nicht zu Problemen, die eine grundsätzliche Änderung der verfolgten Strategie notwendig gemacht hätten.

5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer

Die innerhalb dieses Projektes erzielten Ergebnisse wurden bis dato in 17 Publikationen in renomierten internationalen Zeitschriften veröffentlicht.

6. Die Einhaltung der Ausgaben/Kosten- und Zeitplanung

Die Ausgaben, sowie die Kosten- und Zeitplanung wurde entsprechend dem Antrag und dem Zuwendungsbescheid eingehalten.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart Abschlußbericht	
3a. Titel des Berichts Abschlußbericht des BMBF-Projektes „Life Science Katalyse & Engineering – Katalytische Verfahren für die optimierte Wirkstoffsuche“ Teilprojekt „Katalyse für Wirkstoffderivatisierungen“		
3b. Titel der Publikation		
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname(n)) Beller, Matthias; Giertz, Sandra; Gördes, Dirk; Kumar, Kamal; Lo, Wei Fun; Neumann, Helfried; Tillack, Annegret; Michalik, Dirk	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2003	
	6. Veröffentlichungsdatum	
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorname(n))	7. Form der Publikation	
	8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Leibniz-Institut für organische Katalyse an der Universität Rostock e.V. (IfOK) Buchbinderstr. 5-6 18055 Rostock	
13. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	9. Ber. Nr. Durchführende Institution	
	10. Förderkennzeichen *) 03C0329A	
	11a. Seitenzahl Bericht 13	
	11b. Seitenzahl Publikation	
	12. Literaturangaben	
14. Tabellen -	15. Abbildungen 15	
	16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
18. Kurzfassung Ziel des Teilprojektes „Katalyse“ ist die Anwendung katalytischer Reaktionen für die Synthese potentiell biologisch aktiver Verbindungen zur Modifizierung von Wirkstoffleitstrukturen. 1. Mit Hilfe moderner katalytischer Reaktionen erschlossen wir einen neuartigen und einfachen Zugang zu einer Verbindungsklasse aus dem Bereich der ZNS Forschung und bauten eine Substanzbibliothek auf, die unseren Projektpartnern von der Fa. Merck KGaA, Darmstadt, für biologische Test zur Verfügung gestellt wurde. Die von uns gemeinsam mit der Firma Merck, favorisierten amphetaminartigen Leitstrukturen werden über eine dreistufige Synthese mit zwei entscheidenden, katalytischen Reaktionen dargestellt: einer Basen-katalysierten Hydroaminierung (BCH), die in paralleler Weise auf einem organischen Syntheseroboter (Vantage, Fa. Advanced ChemTech) durchgeführt wurde, und die nach Abspaltung einer Schutzgruppe erfolgten Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen der erhaltenen Zwischenprodukte. Die Kreuzkupplungsreaktionen unterteilen sich erneut in die Palladium-katalysierte Aminocarbonylierung mit Kohlenmonoxid im Autoklaven und in die Palladium-katalysierte Aminierung, die ebenfalls mit Hilfe des Syntheseroboter durchgeführt wurde. 2. Lycoricidine sind Vertreter einer biologisch wirksamen Naturstoffklasse, die bisher ausschließlich über komplexe Synthesen zugänglich waren. Mit einer neuen, von uns entwickelten Multikomponentenreaktion (MCR), und einer anschließenden Heck-Kupplungsreaktion, haben wir eine Möglichkeit gefunden, in nur zwei Schritten zu Lycoricidin-analogen Verbindungen zu gelangen, bei denen ein breites Produktspektrum Anwendung findet. In Zusammenarbeit mit unseren Projektpartnern vom „Institut für Automatisierungstechnik“ (IAT, Universität Rostock) wurde diese MCR in Screening-Experimenten an einem Zymate XP Roboter systematisch optimiert und eine Substanzbibliothek aufgebaut, die unseren Projektpartnern von der Universität Greifswald für biologische Tests zur Verfügung gestellt wurde.		
19. Schlagwörter Parallelsynthese, Multikomponentenreaktion, Katalyse, Lycoricidine, ZNS		
20. Verlag	21. Preis	

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	2. Type of Report Final report	
3a. Report Title Final report of the BMBF project "Life Science Catalyse & Engineering – Catalytical processes for optimised drug discovery " Subproject „Catalysis for drug derivatisation“		
3b. Title of Publication		
4a. Author(s) of the Report (Family Name, First Name(s)) Beller, Matthias; Giertz, Sandra; Gördes, Dirk; Kumar, Kamal; Lo, Wei Fun; Neumann, Helfried; Tillack, Annegret; Michalik, Dirk	5. End of Project 31.12.2003	
	6. Publication Date	
4b. Author(s) of the Publication (Family Name, First Name(s))	7. Form of Publication	
	9. Originator's Report No.	
8. Performing Organization(s) (Name, Address) Leibniz-Institut für organische Katalyse an der Universität Rostock e.V. (IfOK) Buchbinderstr. 5-6 18055 Rostock	10. Reference No. 03C0329A	
	11a. No. of Pages Report 13	
	11b. No. of Pages Publication	
	12. No. of References	
13. Sponsoring Agency (Name, Address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	14. No. of Tables	
	15. No. of Figures 15	
	16. Supplementary Notes	
17. Presented at (Title, Place, Date)		
18. Abstract The application of catalytical reactions for the synthesis of potentially, biologically active compounds is the aim of the subproject "catalysis". 1. Running modern catalytical reactions, we have found a new and simple way to create a library of a special class of compounds attached to CNS research, which was tested by our project partners (Merck KgaA, Darmstadt). Together with our project partners we fixed the leading structures derived from amphetamines, which were found to be accessible by a three step synthesis including two crucial catalytical steps. First, base catalysed hydroamination reactions (BCH) were performed in a parallel manner using an automated organic synthesizer (Vantage, Advanced ChemTech). After cleavage of protecting group, cross coupling reactions of intermediate compounds were performed, namely palladium catalyzed amidocarbonylation with carbon monoxid in an autoclave and palladium catalyzed amination, performed again at the automated organic synthesizer. 2. Lycoricidines belong to a class of biologically active compounds, which could be so far only synthesized via complex syntheses. We have found a two step synthesis to get analogues of lycoricidines using a multicomponent reaction (MCR), which we have developed, followed by a Heck reaction, to achieve a broad spectrum of products. The MCR was optimised systematically running screening experiments at a Zymate XP robot together with our project partners from "Institute of Automation" (IAT, University of Rostock). A library of compounds was created which was submitted for biotests to our project partners at the University of Greifswald.		
19. Keywords parallel synthesis, multicomponent reactions, catalysis, lycoricidine, CNS		
20. Publisher	21. Price	