

Enantioselektiv Syntese af Warfarin – Kristopher Torp, Egaa Gymnasium

Introduktion

Lige siden man blev opmærksom på vigtigheden af chirale lægemidlers stereokemi i forbindelse med thalidomid-skandalen i 1957, har en af kemiens centrale forskningsområder været at udvikle metoder til selektivt at syntetisere lægemidler. I 2003 formåede en forskningsgruppe på Aarhus Universitet ved hjælp af en chiral imidazolidin katalysator selektivt at syntetisere det chirale lægemiddel warfarin, der er det mest anvendte middel mod blodpropper på verdensplan. Den selektive syntese var særdeles anvendelig, da der er stor forskel på, hvor kraftigt warfarins to enantiomerer virker i kroppen samt hvordan de metaboliseres. Anvendelsen af optisk rent warfarin letter derfor bl.a. doseringen af lægemidlet og reducerer bivirkninger.

Baggrund

I artiklen "Asymmetric Michael Addition" i *Angewandte Chemie* af Nis Halland et al. fra 2003 blev der beskrevet en eksperimentel procedure til en selektiv syntese af (R)-warfarin. Syntesen involverer nukleofil addition af 4-hydroxycoumarin til benzylidenacetone med anvendelse af (R,R)-4,5-diphenyl-imidazolidin-2-carboxylsyre som katalysator. Årsagen til syntesens selektivitet blev dog ikke undersøgt, og det vides derfor inden dette projekt ikke med sikkerhed, hvorfor anvendelsen af den chirale katalysator fører til den observerede selektivitet. I artiklen formodes det dog, at selektiviteten skyldes enten et chiralt iminium eller aminor intermedat.

Formål

Projektet har udviklet sig fra en redegørelse for en mulig reaktionsmekanisme med et af de to formodede intermediater til en undersøgelse af, hvorfor anvendelsen af den chirale katalysator reelt fører til den observerede selektivitet. Dette er interessant, da en teoretisk forståelse for allerede udviklede reaktioner er essentiel i udviklingen af nye katalysatorer til enantioselektive syntese, eftersom en sådan forståelse bl.a. kan medvirke til at fokusere og indskrænke screeningsprocesser. Endvidere kan en teoretisk forståelse for selektivitetens årsag bruges til en yderligere optimering af den undersøgte syntese af warfarin. Dette forsøges også i projektet, og et yderligere formål med projektet er dermed blevet en optimering af Halland et al.'s syntese med henblik på at opnå en øget enantioselektivitet.

Hypotese

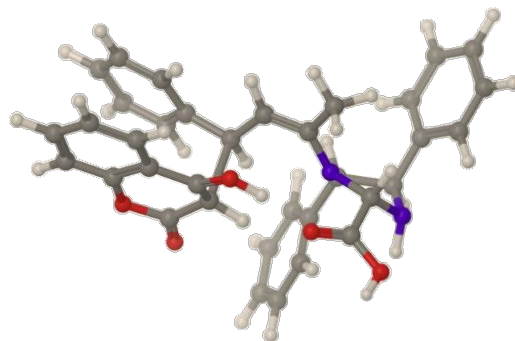
Det formodes, at syntesens selektivitet skyldes et chiralt iminium intermedat, hvor en af katalysatorens benzenringe skærmer for nukleofilt angreb fra den ene side af intermediatet, da et sådant intermedat stabiliseres ved et delokaliseret elektronsystem. Endvidere formodes det, at den tredimensionelle struktur og stabiliteten af det efterfølgende transition state i høj grad er domineret af intramolekylære hydrogenbindinger, hvorfor muligheden for dannelse af hydrogenbindinger kan anvendes i en optimering af syntesen. Syntesen forventes at kunne optimeres ved en modifikation af den anvendte katalysator for at stabilisere det transition state, som reaktionen forløber gennem i dannelsen af (R)-warfarin.

Metoder

Warfarin syntetiseres efter den i artiklen beskrevne forsøgsprocedure, hvilket giver eksperimentelle data til at verificere de teoretiske resultater. Stabiliteten af mulige chirale intermediater samt efterfølgende transition states undersøges vha. kvantemekaniske DFT beregninger for at vurdere, hvilket intermedat reaktionen forløber gennem. Endvidere bestemmes et teoretisk enantiomert overskud til sammenligning med de eksperimentelle resultater. Efterfølgende vurderes det ud fra de fundne transition states, hvordan energien af disse kan minimeres, hvilket bruges i justeringer af den anvendte katalysator med henblik på at optimere syntesen. Hvorvidt det er lykkedes at gøre reaktionen mere selektiv undersøges efterfølgende også ved DFT beregninger på de transition states, der kan dannes med den nye katalysator. Disse resultater kan på sigt verificeres ved yderligere eksperimentelle undersøgelser med den modificerede katalysator.

Resultater

De udførte DFT beregninger viser, at iminium intermediet er 200 kJ/mol mere stabilt end det analoge amination intermediet, og at reaktionen dermed forløber gennem iminium intermediet som forventet. Endvidere viser beregningerne, at det af de efterfølgende transition states med lavest aktiveringsenergi fører til dannelsen af (R)-warfarin som observeret i syntesen. På baggrund af de relative energier af de mulige transition states blev det beregnet, at reaktionen teoretisk set vil resultere i 83,5 % (R)-warfarin. Dette kan sammenlignes med en eksperimentel værdi på 92,9 % i den udførte syntese, hvilket understøtter rigtigheden af de udførte beregninger. Beregningerne viser, at det transition state med lavest aktiveringsenergi har strukturen som ses til højre og fører til dannelsen af (R)-warfarin. Energien af dette transition state blev derfor forsøgt minimeret ved en esterificering af katalysatorens carboxylsyregruppe med en di-terminal diol. Esterificeringen formodes at give mulighed for favorable hydrogenbindinger mellem den nye terminale hydroxy-gruppe og 4-hydroxycoumarins carbonylgruppe uden at forvride transition statets struktur. En sådan esterificering vil derfor potentielt sænke energien af dette transition state i forhold til de transition states, der fører til dannelsen af (S)-warfarin. På nuværende tidspunkt er en computer på kemisk institut i gang med DFT beregninger på de transition states, der vil fremkomme ved esterificering af katalysatoren med propan-1,3-diol, butan-1,4-diol samt pentan-1,5-diol. Resultaterne af disse beregninger kan derfor ikke inkluderes i denne projektbeskrivelse, men vil være tilgængelige og bearbejdede til finalen i Unge Forskere.



Diskussion og konklusion

Det kan på baggrund af de udførte undersøgelser konkluderes, at (R)-warfarin kan syntetiseres særdeles selektivt med anvendelse af (R,R)-4,5-diphenyl-imidazolidin-2-carboxylsyre som katalysator. Selektiviteten skyldes dannelsen af et chiralt iminium intermediet, fra hvilket der er lavere aktiveringsenergi for dannelsen af (R)-warfarin end (S)-warfarin. Dette bekræftes af de eksperimentelle resultater, da afvigelsen på 19 procentpoint i enantiomert overskud blot svarer til en fejl på 1,3 kJ/mol i forskellen på aktiveringsenergi for de dannede transition states, eftersom der er en eksponentiel sammenhæng mellem forskellen i transition state energier og det beregnede enantiomere overskud. Den opnåede viden om de involverede transition states kan bruges til at optimere imidazolidin katalysatoren, og ved esterificering af katalysatoren med en di-terminal diol forventes en mere selektiv reaktion. Denne formodning er baseret på en teori om, at den terminale hydroxygruppe i den nye katalysator kan danne favorable intramolekulære hydrogenbindinger med en carbonylgruppe i det transition state, der i forvejen er lavest i energi, og som dermed stabiliseres yderligere i forhold til andre mulige transition states. Resultaterne af den teoretiske undersøgelse kan på sigt verificeres eller forkastes ved eksperimentelle undersøgelser. Samspillet mellem computerkemi og praktisk syntese kemi danner dermed grundlag for en nuanceret undersøgelse af den behandlede kemiske reaktion med henblik på opnåelse af viden om reaktionen på et molekylært niveau såvel som konkrete forbedringer af syntesen.

Referencer

Halland, Nis et al.: "Asymmetric Michael Addition" i *Angewandte Chemie, International Edition* 42, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. 2003, side 4955-4957

Halland, Nis et al.: "Supporting Information for *Angew. Chem. Int. Ed.* Z52136", WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. 2003, side 1-2

Assoc. Prof. Frank Jensen, Aarhus Universitet (Assistance med kvantemekaniske beregninger)

Prof. Karl Anker Jørgensen, Aarhus Universitet (Stillede laboratoriefaciliteter til rådighed)

PhD Stud. Line Næsborg (Supervision af praktisk syntesearbejde)