

Enantiomerenreines Rimantadin einfach und robust durch Racematspaltung mittels Transaminasen

Ein neuer, einfacher und robuster Weg zur Herstellung von enantiomerenreinem Rimantadin wurde von der Enzymicals AG entwickelt. Für diesen Prozess werden Amintransaminasen (ATA) aus dem internen Portfolio des Unternehmens verwendet.

Obwohl die Isomeren von chiralen Wirkstoffen die gleiche chemische Struktur haben, zeigen sie mitunter gravierende Unterschiede in ihrer biologischen Aktivität wie z.B. den pharmakologischen, toxikologischen, pharmakokinetischen, stoffwechselbezogenen Eigenschaften. Deshalb ist das exakte Wissen über die pharmakologischen Effekte des enantiomerenreinen Wirkstoffes von großer Wichtigkeit und macht die Herstellung der optisch reinen Substanzen erforderlich.

(*R,S*)-1-(1-adamantyl)ethanamin **1** ist bekannt als Wirkstoff mit antiviraler Aktivität gegen den Influenza Virus A und wird auch eingesetzt zur symptomatischen Behandlung bei Morbus Parkinson. Gegenwärtig wird in den zugelassenen Medikamenten ausschließlich das racemische Gemisch verwendet.

Vor kurzem wurden die unterschiedlichen Effekte von (*R*)- und (*S*)-Rimantadin auf den M2 Protonenkanal des Influenza Virus A untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass das (*R*)-Rimantadin das effektivere Enantiomer ist. [1, 2]

Neben der Anwendung als Medikament könnten das enantiomerenreine (*R*)- und (*S*)-1-(1-adamantyl)ethanamin einen interessanten Baustein in der organischen Synthese zur Herstellung chiraler Verbindungen darstellen.

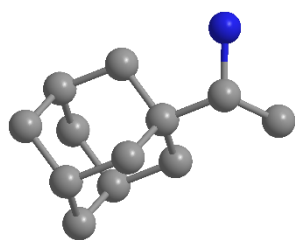


Abbildung 1 Model des (*R*)-Rimantadins

Basierend auf diesen Ergebnissen ergibt sich die Frage nach einem einfachen und robusten Herstellungsweg für beide Enantiomere. Bis jetzt wurden diese durch die Kristallisation der Salze des Diastereomers mit optisch reinen Säuren hergestellt [2]. Eine mehrstufige enantioselektive Synthese wurde zur Herstellung des Deuterium-markierten Rimantadins entwickelt [1]. Verschiedene chromatographische Möglichkeiten zur Trennung des Enantiomerengemisches wurden im analytischen Maßstab beschrieben.

Ein wesentlich bequemerer Weg zur Herstellung ist die Verwendung von Amintransaminasen (ATA) zur Racematspaltung. Durch den Einsatz einer (*S*)-selektiven ATA konnten wir das (*R*)-1-(1-adamantyl)ethanamine (**R**-**2**), ausgehend vom racemischen Gemisch, herstellen. (Bild 2)

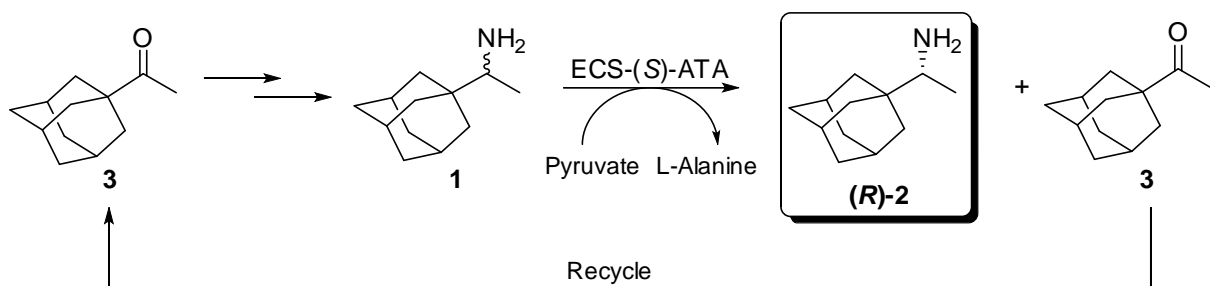


Abbildung 2 Racematspaltung von (R,S)-1-(1-adamantyl)ethanamin unter Verwendung einer S-selektiven Transaminase

Im Transaminase-Portfolio von Enzymicals (ECS-ATAs) wurde eine (S)-selektive ATA identifiziert, welche das (S)-Enantiomer selektiv umsetzt. Auch eine (R)-selektive ATA zur selektiven Umsetzung des (R)-Enantiomers wurde gefunden. Durch den Einsatz dieser Katalysatoren sind wir in der Lage, beide Enantiomere in einer optischen Reinheit von $ee > 99,5\%$ herzustellen. Das erhaltene Keton **3** kann einfach abgetrennt werden und als Ausgangsmaterial in den Prozess zurückgeführt werden. Der Maßstab des Prozesses wurde bisher in den Gramm-Bereich erhöht und Substanzproben stehen auf Anfrage zur Verfügung. Das (R)- und (S)-1-(1-adamantyl)ethanamin werden mit dem nächsten Update in den Katalog aufgenommen.

Gegenwärtig arbeitet das Team an der asymmetrischen Synthese zur Herstellung von enantiomerenreinen Rimantadin direkt ausgehend vom Keton **3**.

Bei Fragen und/oder Interesse am Prozess freuen wir uns über Ihren Kontakt (E-Mail: info@enzymicals.com).

Referenzen

[1] WRIGHT, Anna K., et al. Differential Binding of Rimantadine Enantiomers to Influenza A M2 Proton Channel. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138. Jg., Nr. 5, S. 1506-1509.

[2] FUJII, Isao, et al. Optical separation of rimantadine and in silico prediction of chiral selectivity of M2 protein. *Acta Cryst.* (2008). A64, C380, P05.02.01