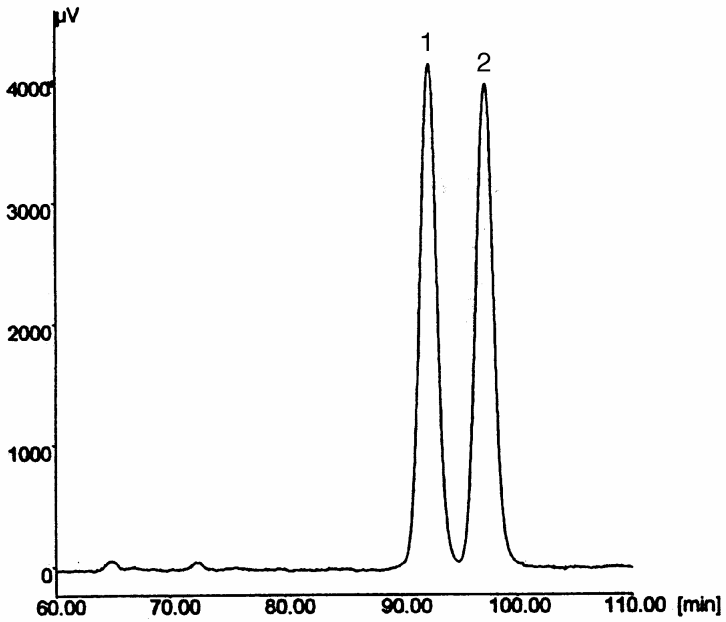
320.141 Spezielle Methoden der Pharmazeutischen Chemie 4:

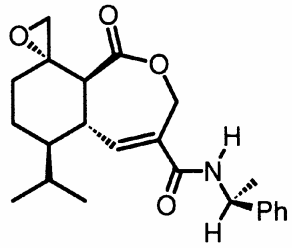
Instrumentelle Methoden zur Diastereomeren- und Enantiomerentrennung

(für Diplomanden und Dissertanten im Fach Pharmazeutische Chemie/Synthese)

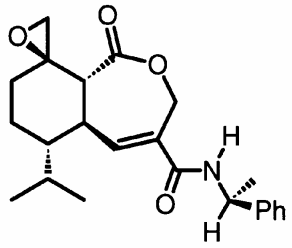
Vorlesung, 2 st, n.Ü.,

Beginn: Mi, 24.3.2010, 15.00-17.00 im Hörsaal 5





1



2

Amide der racemischen Heptelidsäure

Kapiteleinteilung:

1. Chiralität und Arzneistoff

2. Nachweis der Enantiomerenreinheit chiraler Verbindungen
   - durch Polarimetrie
   - durch NMR-Spektroskopie
     - NMR-Spektroskopie mit chiralen shift-Reagenzien
     - NMR-Spektroskopie diastereomerer Derivate
   - durch Gaschromatographie (GC)
     - GC an chiralen Phasen
     - GC diastereomerer Derivate
   - durch Hochdruckflüssigchromatographie
     - HPLC an chiralen Phasen
     - HPLC diastereomerer Derivate
   - durch Kapillarelektrophorese (CE)

3. Präparative Trennungen von Enantiomeren und Diastereomeren

Chiralität und Arzneistoff

Die Antipoden chiraler Arzneistoffe zeigen in biologischen Systemen häufig unterschiedliche Wirkungen, sodaß man folgende Bezeichnungen eingeführt hat:

Eutomer: Enantiomer mit der erwünschten Wirkung

Dystomer: Antipode des Eutomer

Das Phänomen der chiralen Erkennung tritt vorallem dann auf, wenn die Wirkung des Arzneistoffes durch Interaktion mit Rezeptoren zustandekommt.

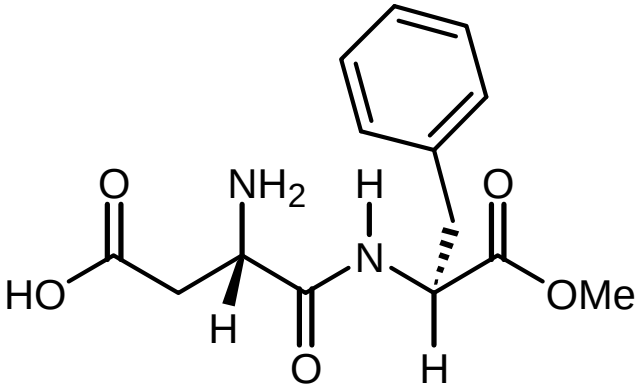
Rezeptoren können aus folgenden Gründen zwischen den Antipoden chiraler Arzneistoffe unterscheiden:

- Am Aufbau von Rezeptoren sind Proteine stets maßgeblich beteiligt.
- Proteine sind aus chiralen Aminosäuren aufgebaut
- daher besitzen Rezeptoren immer asymmetrische Geometrie
- es bilden sich mit den Enantiomeren diastereomere Wirkstoff-Rezeptor-Komplexe

Übersicht:

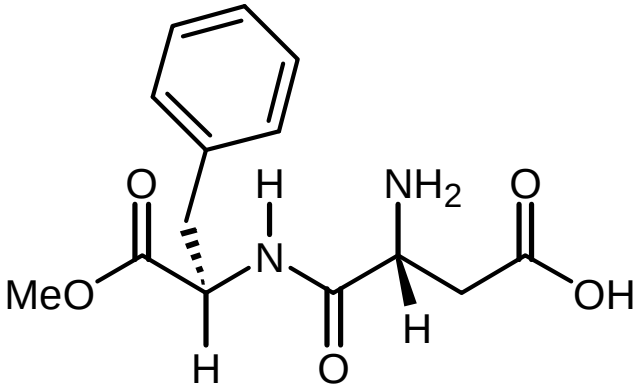
- Beispiele für die Enantioselektivität von Arzneistoffwirkungen
- Eutomer ist Träger der erwünschten Wirkung /
  Dystomer ist inaktiv
- Eutomer ist Träger der erwünschtenWirkung
  Dystomer verursacht toxische Nebenwirkungen
- Enantiomer ist Träger einer erwünschten Wirkung
  Antipode ist Träger einer anderen erwünschten Wirkung
- ein Enantiomer ist Träger einer erwünschten Wirkung (mit hohe Enantioselektivität)
  beide Antipode sind Träger einer anderen erwünschten Wirkung (mit niedriger Selektivität)
- Enantiomer ist Träger einer erwünschten Wirkung
  Antipode ist Träger einer anderen erwünschtenWirkung
  Wirkungen sind synergistisch im Sinne des Therapiezieles
- Entwicklung eines Enantiomers zum Arzneistoff

Aspartam



L-Asp-L-Phe-methylester

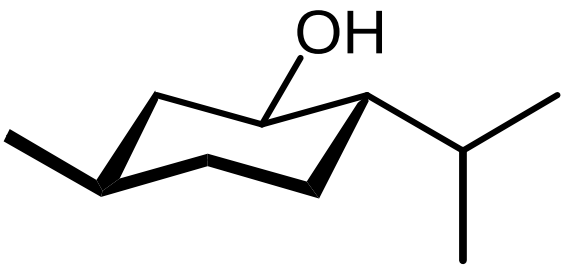
Süßkraft 180

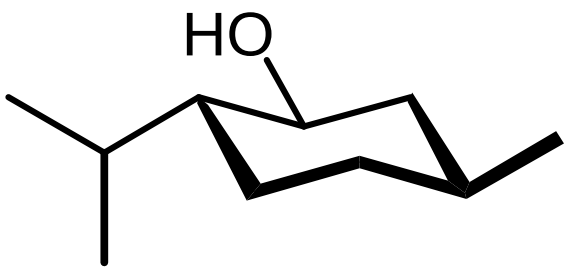


D-Asp-D-Phe-methylester

bitter

Menthol





(-)-Menthol, (1R,3R,4S)

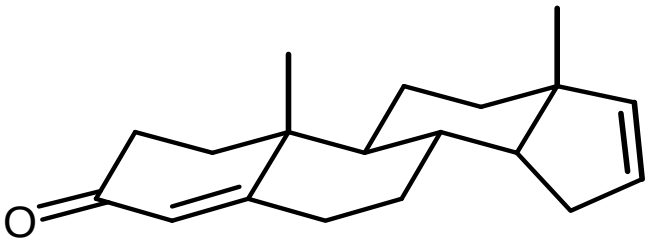
erfrischend, stark kühlend,
süß-minzig

Mundpflegeprodukte

(+)-Menthol, (1S,3S,4R)

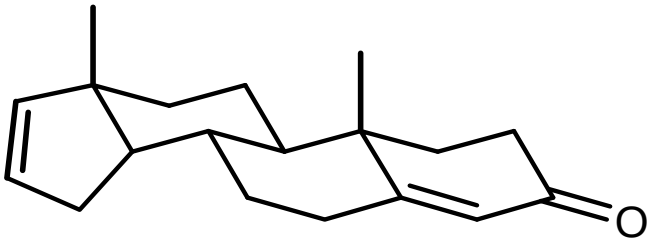
dumpf, muffig, krautig

Androsta-4,16-dien-3-on



(+)-Enantiomer

durchdringender Uringeruch
Entdeckungsschwellwert 1 ppb



(-)-Enantiomer

geruchlos

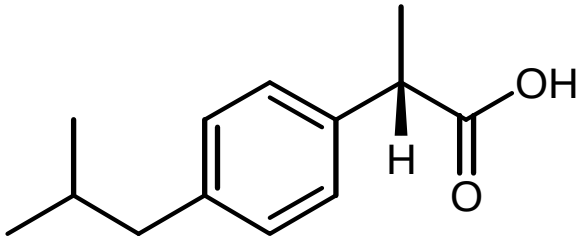
Chiralität und Arzneistoff

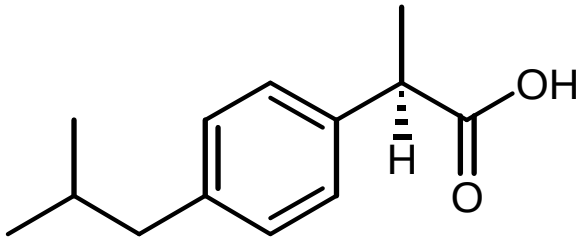
Fall 1:

Eutomer ist Träger der erwünschten Wirkung

Dystomer ist inaktiv

Ibuprofen





(S)-(+)-Enantiomer

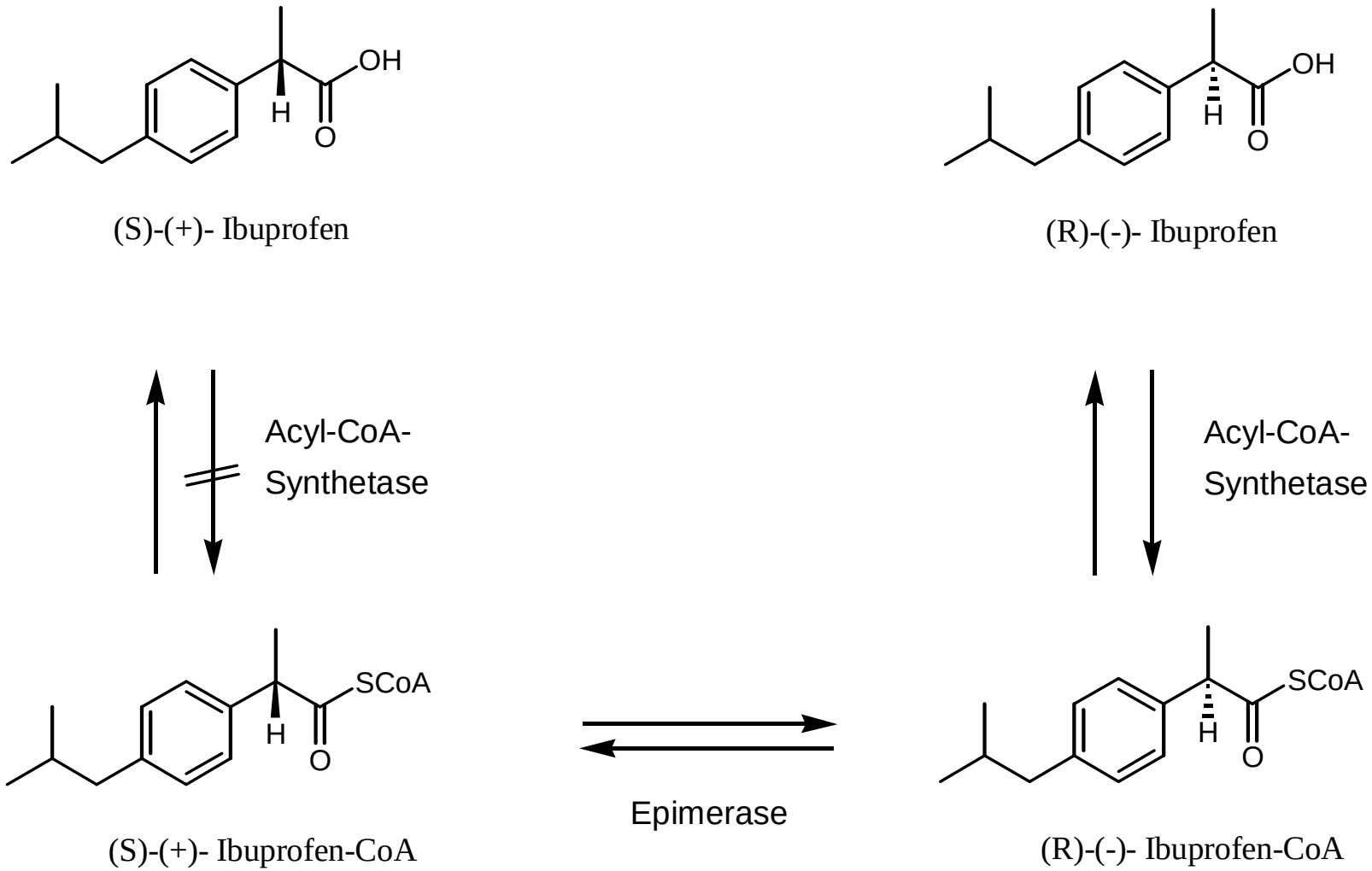
Eutomer : Dystomer = 200:1

(R)-(-)- Enantiomer

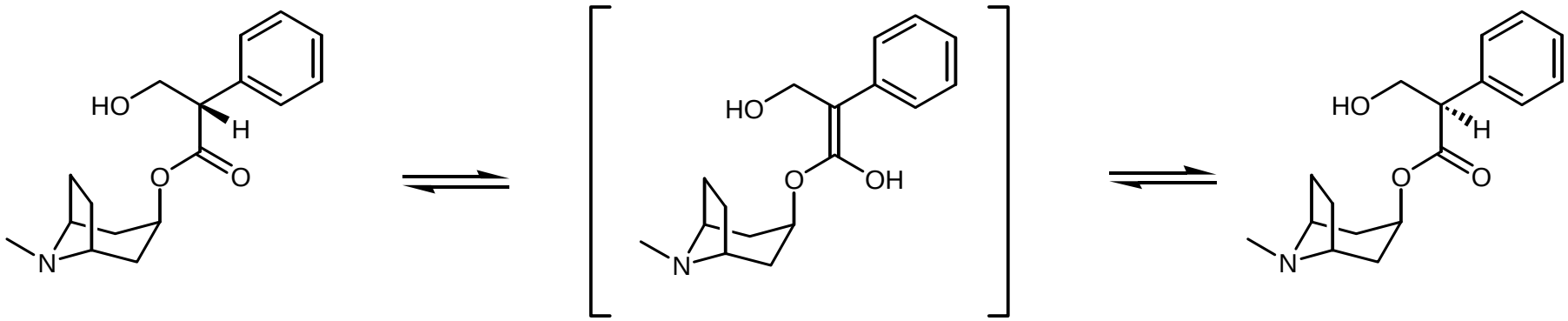
in vitro inaktiv

<u>Dexibuprofen</u>: Actfen ®, Monactil ®, Seractil ®

<u>Racemat</u>: (Avallone ®, Brufen ®, Dismenol ®, Dolgit ®, ...)


OH
H
O
(S)-(+)- Ibuprofen
OH
H
O
(R)-(-)- Ibuprofen
Acyl-CoA-
Synthetase
Acyl-CoA-
Synthetase
SCoA
H
O
(S)-(+)- Ibuprofen-CoA
Epimerase
SCoA
H
O
(R)-(-)- Ibuprofen-CoA

Hyoscyamin



(-)-Hyoscyamin

Enol-Form

(+)-Hyoscyamin

Eutomer:Dystomer = 40:1

Racemat = Atropin

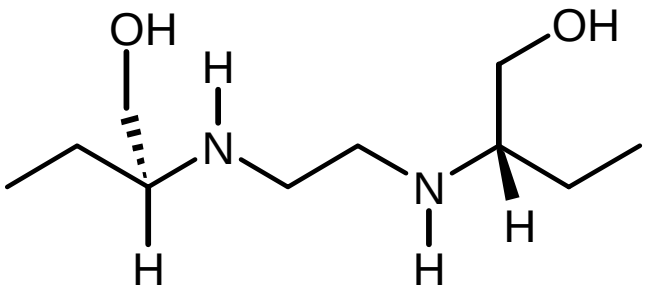
Chiralität und Arzneistoff

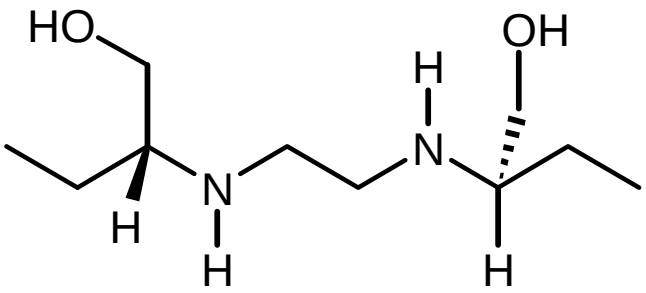
Fall 2:

Eutomer ist Träger der erwünschtenWirkung

Dystomer verursacht toxische Nebenwirkungen

Ethambutol





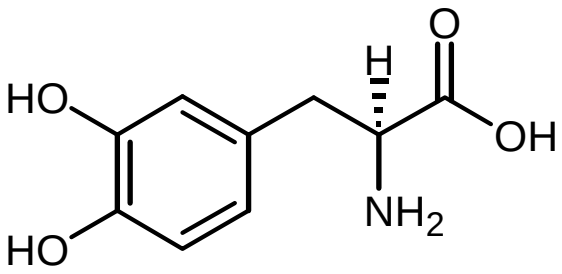
(S,S)-Enantiomer

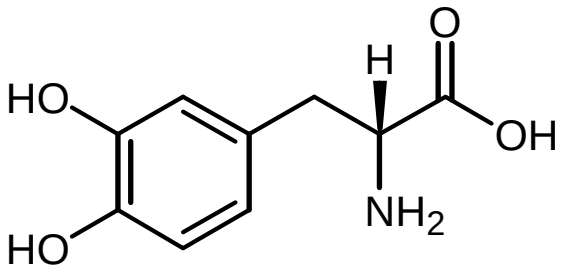
Antituberculoticum
Eutomer : Dystomer = 16:1

(R,R)-Enantiomer

hoch toxisch,
verursacht Opticusneuritis

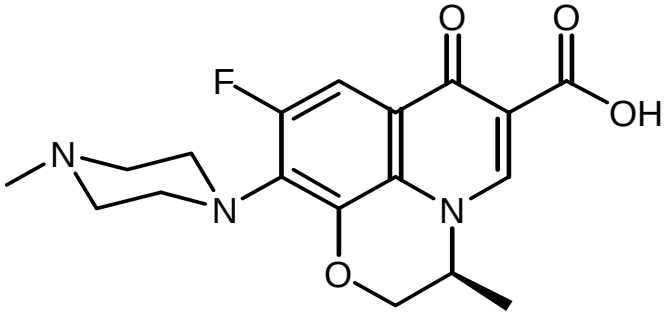
Levodopa

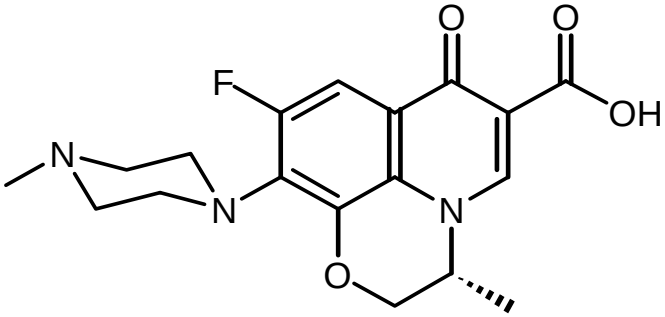




(S)-(-)-Enantiomer	(R)-(+)- Enantiomer
Basistherapeuticum bei Morbus Parkinson	verursacht Granulocytopenie
wird aktiv resorbiert	Resorption durch passive Diffusion

Ofloxacin





(S)-(-)-Enantiomer

besser ZNS-gängig

(R)-(-)-Enantiomer

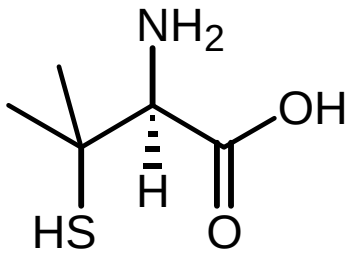
neurotoxisch

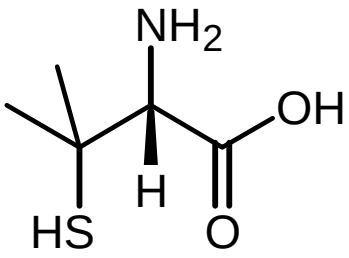
<u>Levofloxacin</u>: Tavanic ®

<u>Racemat</u>: Tarivid ®, Floxel ®

Eutomer : Dystomer = 128:1

D-Penicillamin





(S)-(-)-Penicillamin

Basistherapeuticum bei rheumatischer Arthritis

Antidot bei Schwermetall-Vergiftung (Hg,Cu,Pb,Zn,Co)

(R)-(+)- Penicillamin

stört Proteinsynthese (Einbau statt L-Val und L-Ile)

Vitamin-B6-Antagonist

Mutagen, Muskelspasmen, Gewichtsverlust, allergische Reaktionen

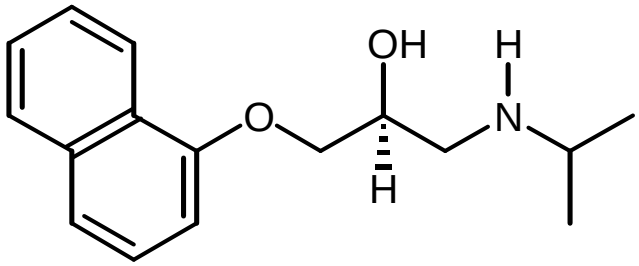
Chiralität und Arzneistoff

Fall 3:

Enantiomer ist Träger einer erwünschten Wirkung

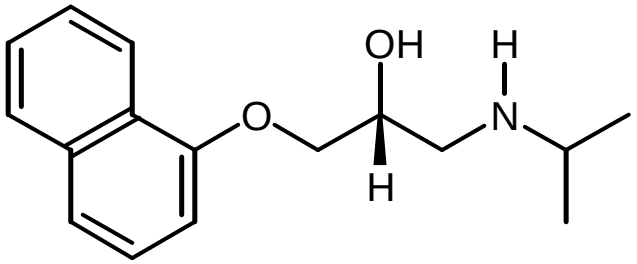
Antipode ist Träger einer anderen erwünschtenWirkung

(S)-Propranolol



β-Adrenorezeptoren-Blocker

(R)-Propranolol

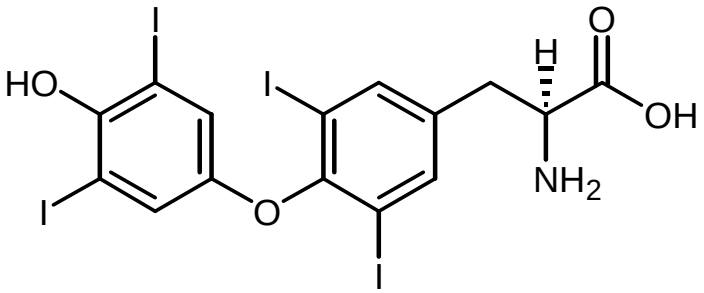


keine Wirkung an β- Rezeptoren

hemmt Deiodase zur Konversion von L-T4 in L-T3

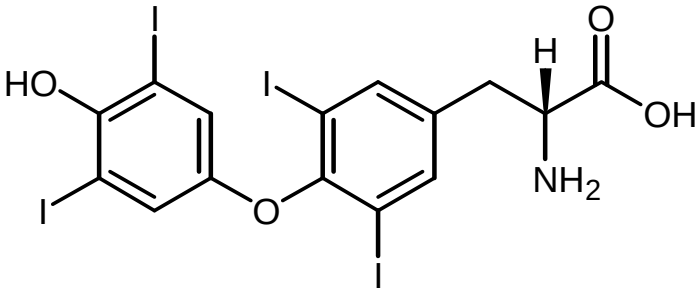
Anwendung bei Thyreoiditis

Levothyroxin



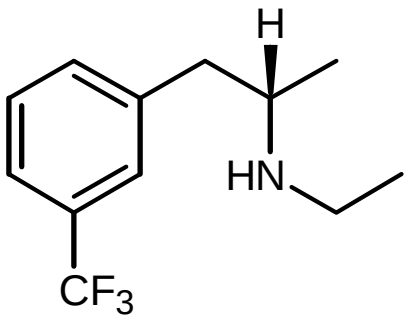
Schilddrüsenhormon L-T4

Dextrothyroxin



Lipidsenker

Dexfenfluramin

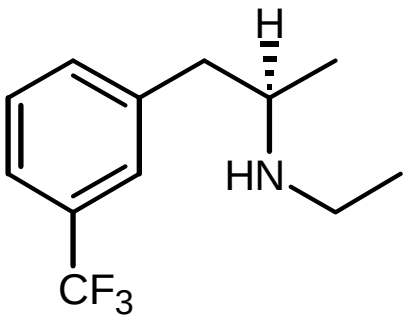


(S)-(+)-Enantiomer

Appetitzügler

serotoninerg durch
5-HT-Freisetzung und
5-HT-reuptake-Hemmung

Levofenfluramin



(R)-(-)-Enantiomer

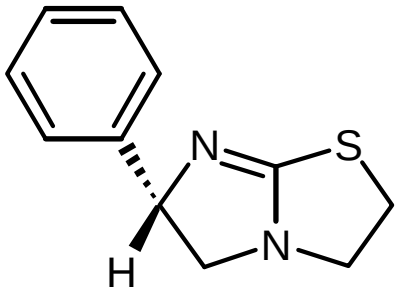
Neurolepticum

Dopamin-Antagonist

Anwendung bei Stereotypien

<u>Dexfenfluoramin</u>: Isomeride ®

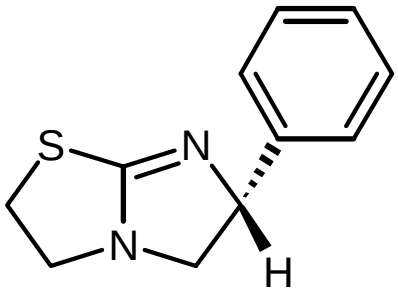
Levamisol



Anthelminticum

Phagocytose und Lymphocytenaktivität stimulierend

Dexamisol



Antidepresivum

Emetikum

<u>Levamisol</u>: Virbac®, Ripercol ®

Chiralität und Arzneistoff

Fall 4:

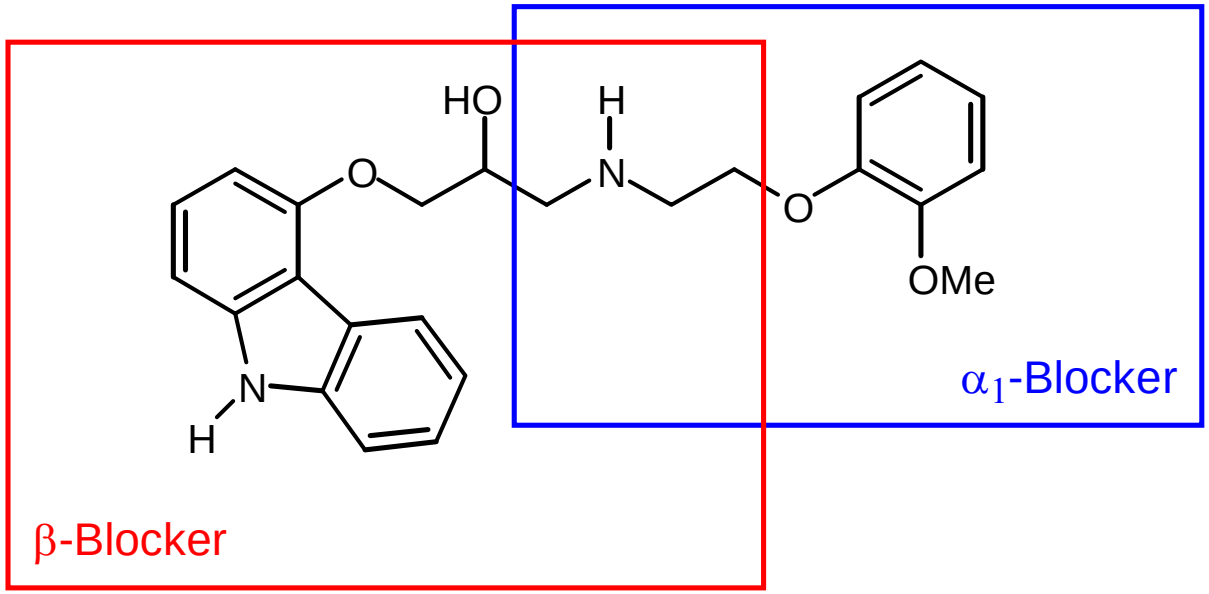
ein Enantiomer ist Träger einer erwünschten Wirkung

(mit hohe Enantioselektivität)

beide Antipode sind Träger einer anderen erwünschtenWirkung

(mit niedriger Enantioselektivität)

Carvedilol

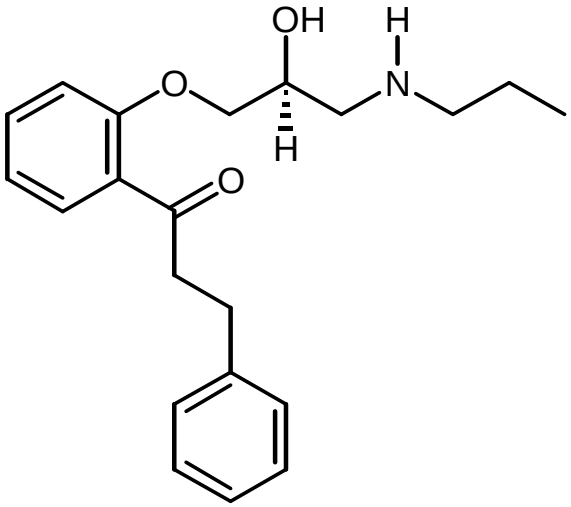


<u>β-Blocker-Wirkung</u>: (-)-(S)-Enantiomer 100x wirksamer

<u>α-Blocker-Wirkung</u>: beide Enantiomere gleich aktiv

<u>Racemat</u>: Dilatrend ®

Propafenon



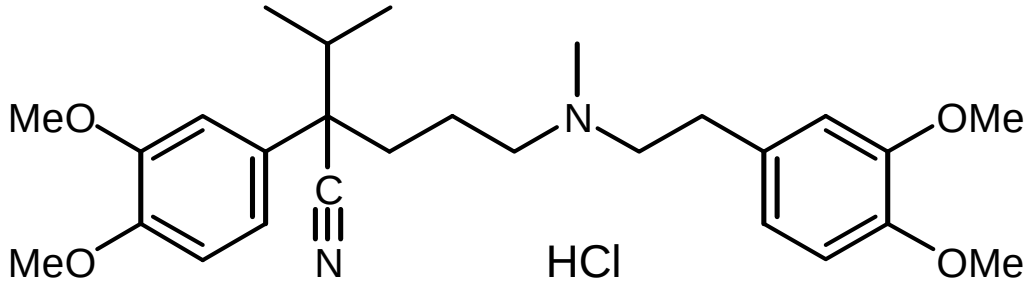
β-Blocker-Wirkung: (+)-(S)-Enantiomer 100x wirksamer

Na-Kanal-Blocker-Wirkung: beide Enantiomere gleich aktiv

MDR-modulierende-Wirkung: beide Enantiomere gleich aktiv

Racemat: Asonacor ®, Metronom ®, Rhythmocord ®, Rhythmonorm ®

Verapamil

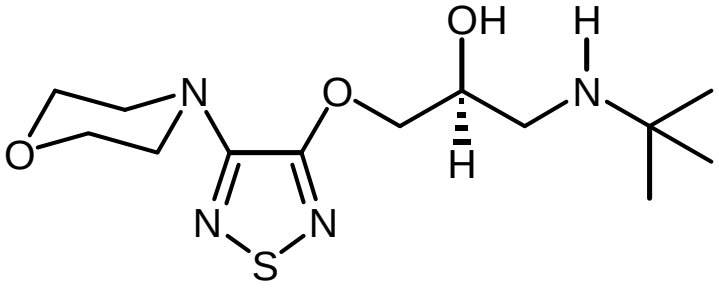


Ca-Kanal-Blocker-Wirkung: (-)-(S)-Enantiomer 20x wirksamer

MDR-modulierende-Wirkung: beide Enantiomere gleich aktiv

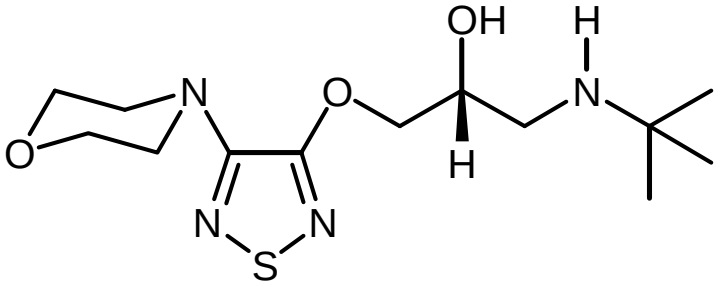
Racemat: Isoptin ®, Verapabene ®, Verexamil ®

(-)-(S)-Timolol



Eutomer zur Behandlung von Hypertonie und Angina Pectoris

(+)-(R)-Timolol



Eutomer zur Glaukom-Behandlung

<u>β-Blocker-Wirkung</u>: (-)-(S)-Enantiomer 100x wirksamer

<u>Verminderung der Kammerwasserproduktion</u>: beide Enantiomere gleich aktiv

<u>Racemat</u>: Blocadren ®, Timoptic ®

Chiralität und Arzneistoff

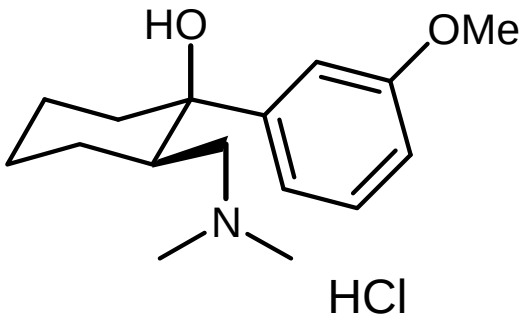
Fall 5:

Enantiomer ist Träger einer erwünschten Wirkung

Antipode ist Träger einer anderen erwünschtenWirkung

Wirkungen sind synergistisch im Sinne des Therapiezieles

(1R,2R)-Tramadol

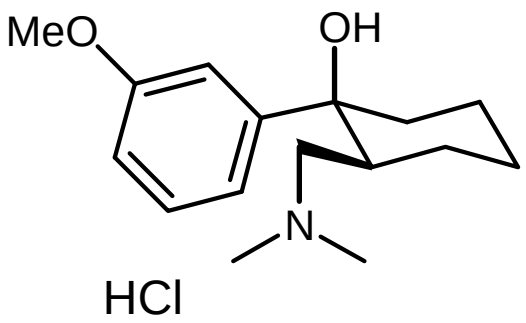


µ-Opioidrezeptor-Agonist

Serotonin-reuptake-Inhibitor

1/5 - 1/10 der Morphinwirkung

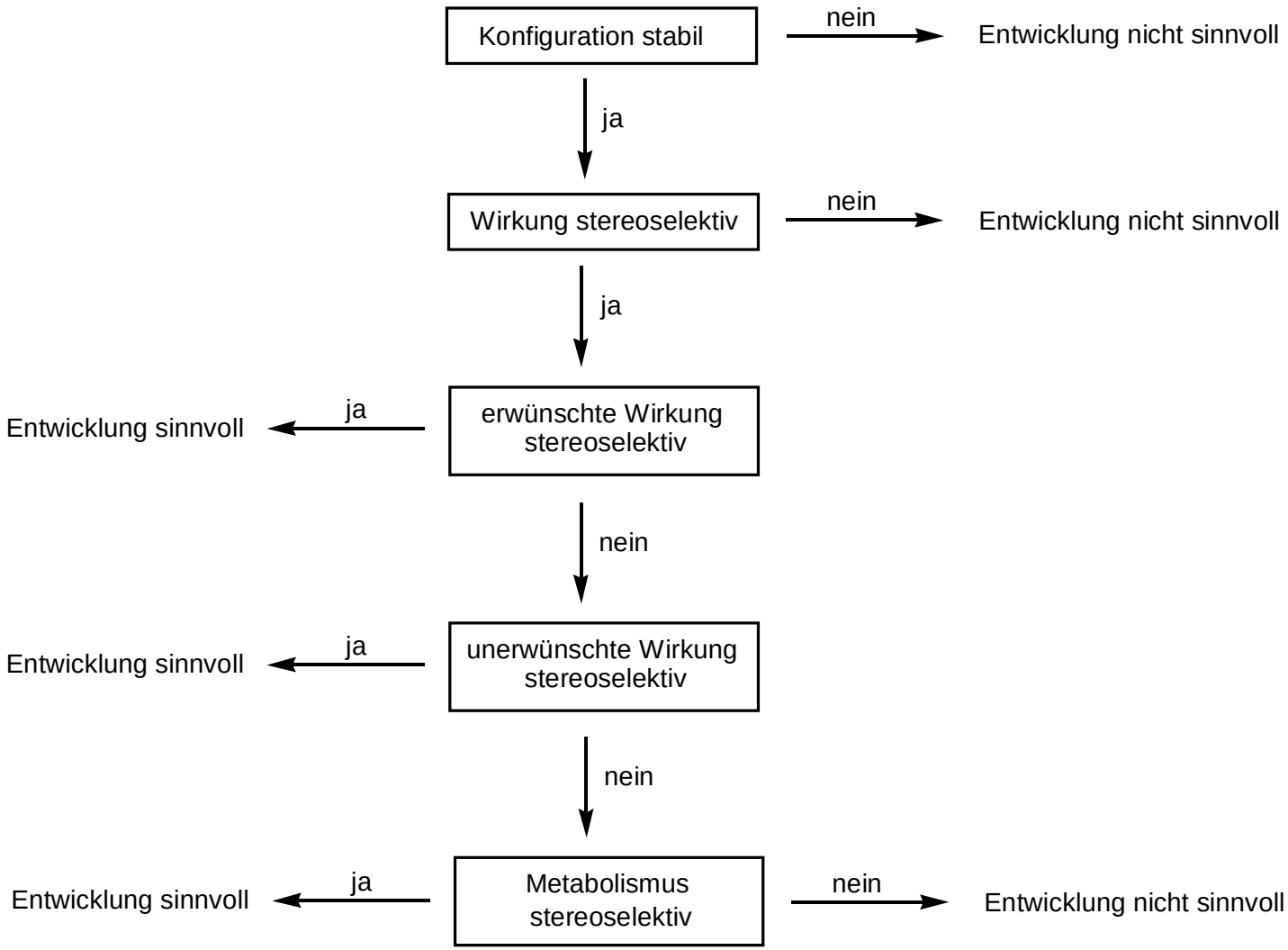
(1S,2S)-Tramadol



keine Wirkung an Opioidrezeptoren

Noradrenalin-reuptake-Inhibitor

Hemmung der Schmerzleitung
in den noradrenergen Bahnen

<u>Racemat</u>: (Tramal ®, Tramabene ®, Nycodol ®, ...)

Entwicklung eines Enantiomers zum Arzneistoff