

60. Ein einfacher Zugang zu PQQ

von Pierre Martin

Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

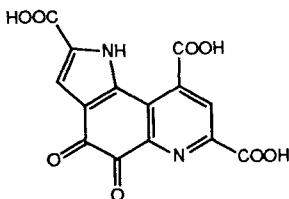
(8.1.93)

An Easy Access to PQQ

A novel and short synthesis of PQQ, the cofactor of quinoproteins and maybe a vitamine, starting from the known cumarin **6** without any chromatographic purification of the intermediates is described.

Einleitung. – PQQ (= Pyrroloquinoline-quinone; 4,5-Dihydro-4,5-dioxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure) ist ein organischer Redox-Cofaktor in verschiedenen bakteriellen Dehydrogenasen (sog. Quinoproteine) [1]. PQQ stimuliert das Wachstum von Bakterien [2] und soll auch beim Säuger Vitamin-Eigenschaften besitzen [3]. Ferner hemmt PQQ die Aldose-Reduktase [4] und Reserve-Transkriptasen (inkl. HIV-1) [5].

Für die chemische Derivatisierung von PQQ und die biologische Untersuchung dieser Derivate suchten wir nach Zugängen zu PQQ, die einerseits in kurzer Zeit und ohne Aufwand g-Mengen, andererseits im (halb-)technischen Massstab kg-Mengen an PQQ liefern sollten.

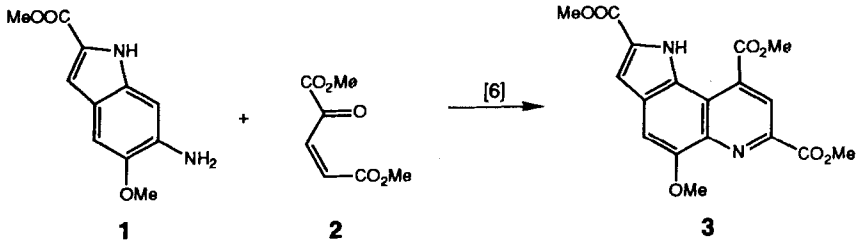


PQQ

Synthese. – Die sechs bisher beschriebenen Synthesen [6–11] für PQQ sind ausser jener von Corey und Tramontano [6] alle zu lang (12–16stufig) und für die Herstellung von PQQ in grösseren Mengen nicht geeignet. In der Coreyschen Synthese wird das Chinolin-System **3** auf elegante Art und Weise mittels der Döbner-van-Miller-Annelierung von Indol-Derivat **1** mit dem 2-Oxoglutakonsäure-dimethylester (**2**) aufgebaut (vgl. Schema 1).

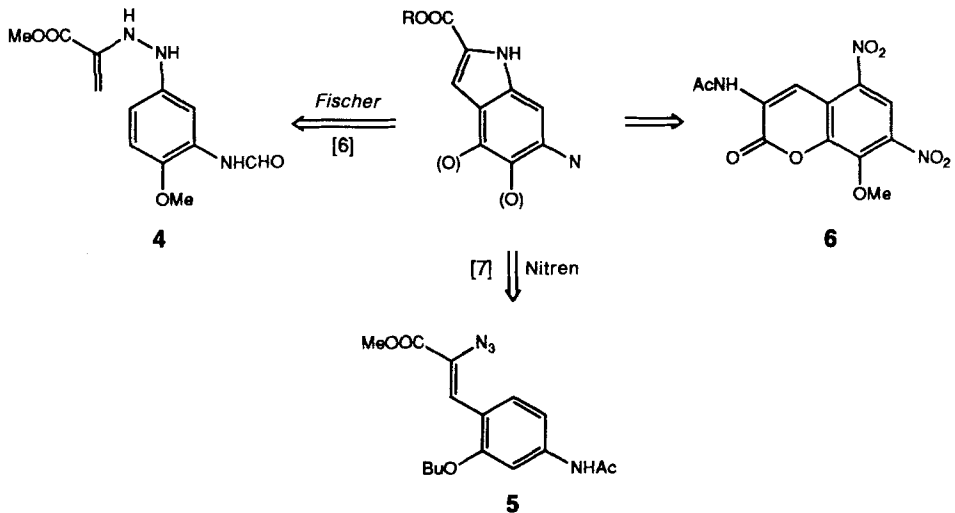
Das dazu benötigte 6-Aminoindol wurde mittels einer Japp-Klingemann-Reaktion mit anschliessender Fischer-Indolisierung aus **4** synthetisiert. Rees und Mitarbeiter [7] bauten ihr 6-Aminoindol via Nitren-Insertion des Azidozimtsäure-Derivates **5** auf

Schema 1



(Schema 2). In beiden Fällen muss das zweite O-Atom des chinoiden PQQ-Systems später oxidativ eingeführt werden. Wir suchten nach einer Synthese, die beide O-Atome vor der Döbner-van-Miller-Reaktion schon mitbringen sollten.

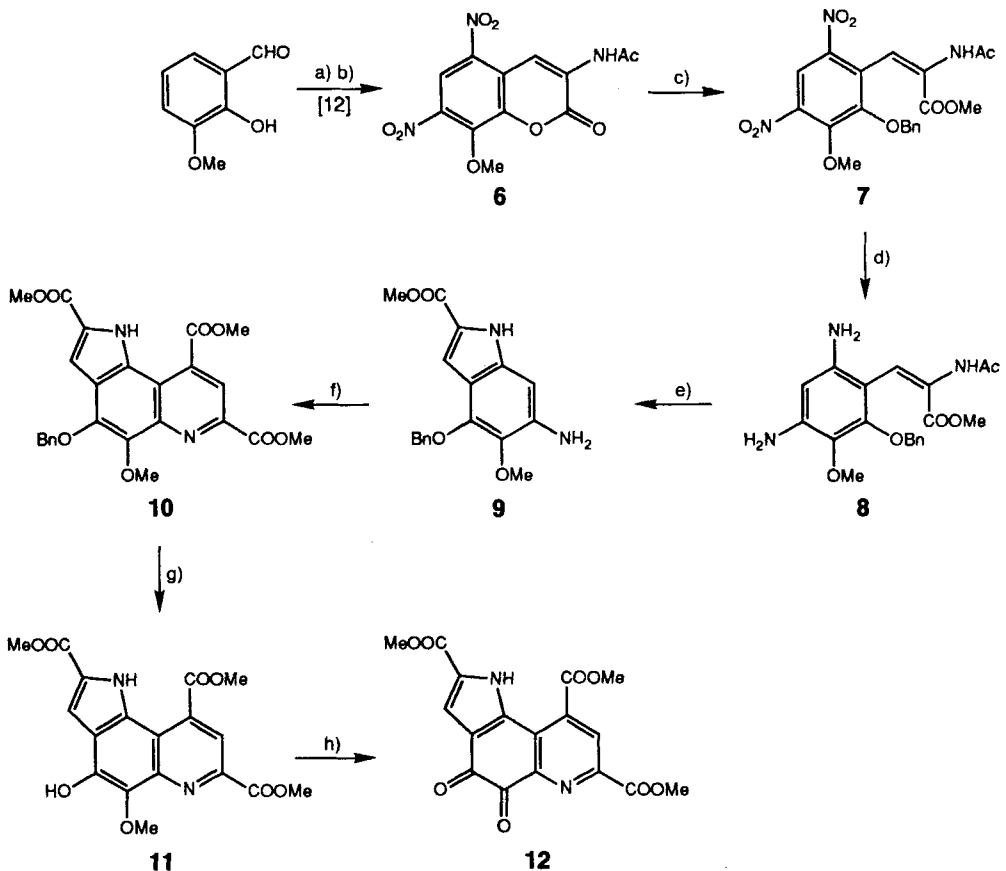
Schema 2



Im leicht zugänglichen Cumarin **6** [12] fanden wir ein Zwischenprodukt, in dem sowohl beide N-Atome, beide O-Atome als auch die C₃-Kette (im späteren Pyrrol-Teil) des herzustellenden PQQ's in richtiger Position angeordnet sind.

Die Ring-Öffnung des Cumarins **6** mit MeOH und anschliessender Benzylierung der phenolischen OH-Gruppe im gleichen Topf führte in mässiger Ausbeute zum α -Aminozimtsäure-Derivat **7** (Schema 3). Nach Reduktion der beiden NO₂-Gruppen mit Raney-Ni (unter Erhalt der PhCH₂-Gruppe und der C=C-Bindung) zum Diamino-Derivat **8** erfolgte die Deacetylierung und der Ringschluss zum gewünschten Indol **9** mit HCl in MeOH in hoher Ausbeute. Die nachfolgende Annelierung mit dem Ketoglutakonsäure-dimethylester **2** (die H₂O-Abspaltung und Aromatisierung zum PQQ-Grundgerüst er-

Schema 3



a) Glycin/Ac₂O. b) HNO₃/H₂SO₄. c) 1. KOH/MeOH; 2. PhCH₂Br. d) H₂/Ra-Ni, THF. e) MeOH, HCl.
 f) 1. 2, CH₂Cl₂; 2. HCl(g), Luft, CH₂Cl₂. g) H₂/Pd, THF. h) HNO₃, AcOH.

folgte mittels Nachbehandlung mit HCl und Luft) lieferte kristallines **10** in über 80% Ausbeute. Die Abspaltung der PhCH₂-Schutzgruppe mit H₂/Pd/C zu **11** und die Oxidation mit HNO₃ in Eisessig zum Chinon **12** erfolgten problemlos. Die beschriebene [7] Verseifung der Ester-Gruppen führt zu PQQ, respektive zu PQQ-Salzen. Das Ansäuern dieser (Alkali-)Salze ergibt hydratisierte Metall-Komplexe von PQQ. Zur Herstellung von metallfreiem, dehydratisiertem PQQ vgl. [13].

Zusammenfassung. – Mit der vorliegenden Synthese ist ein einfacher Zugang zu PQQ resp. PQQ-Triester aufgezeigt, der ohne chromatographische Reinigung der Zwischenprodukte auskommt und im Multigramm-Bereich durchgeführt werden kann.

Die gezeigte Überführung eines Nitrocumarin-Derivates in ein 4-Hydroxyindol-2-carbonsäure-Derivat ist neuartig und eine echte Alternative zur Fischerschen Indolisierung.

Bei der Vergrößerung der Ansätze in den 100–500-g-Bereich zeigten sich Schwierigkeiten betreffend Steigerung der Volumenausbeute sowie Ausbeuteschwankungen sowohl bei der Öffnung des Cumarins **6** als auch bei der Deacetylierung von **8**. Für die Herstellung von kg-Mengen von **PQQ** wurde daher ein anderer Weg beschritten (vgl. [13]).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [14].

α -(Acetylamino)-2'-(benzyloxy)-3'-methoxy-4',6'-dinitrozimtsäure-methylester (**7**). In einer vorbereiteten Lsg. von 2,1 g (372 mmol) KOH in 91 ml MeOH werden bei RT. 6,0 g (18,6 mmol) Cumarin **6** [12] eingetragen. Nach 5 h wird zur roten Lsg. 100 mg KI zugegeben und 3,18 g (18,6 mmol) PhCH₂Br getropft. Nach 2 d Rühren bei RT. wird das Gemisch auf Eis/Wasser gegossen und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit 2N NaOH, dann mit H₂O und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit kaltem Et₂O digeriert: 2,48 g (30%) **7** als gelbe Substanz, Schmp. 120–121°. IR (CHCl₃): 3390 (NH), 1720 (CO), 1700 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,94 (s, CH₃); 3,90 (s, CH₃); 4,06 (s, CH₃); 5,02 (s, CH₂); 7,25–7,40 (m, 6 H); 7,46 (br. s, NH); 8,28 (s, H–C(5)). MS: 445 (M⁺).

α -(Acetylamino)-4',6'-diamino-2'-(benzyloxy)-3'-methoxyzimtsäure-methylester (**8**). Eine Lsg. aus 11,3 g (25,4 mmol) **7** in 120 ml THF werden über 6 g Raney-Ni während 32 h bei RT. und ND hydriert (H₂-Aufnahme: 3,47 l = 102%). Nach dem Abfiltrieren und Auswaschen (THF) des Katalysators wird die Hydrier-Lsg. eingedampft und der Rückstand wird mit Et₂O digeriert: 8,9 g (91%) **8**. Schmp. 143–144°. IR (CHCl₃): 3450 (NH), 3340 (NH), 1710 (CO), 1665 (CO), 1620 (C=C). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,10 (s, CH₃); 3,75 (s, NH₂); 3,85 (s, 2 CH₃); 3,98 (s, NH₂); 4,97 (s, CH₂); 6,55 (s, H–C(β)); 7,30–7,40 (m, 6 H); 7,98 (s, NH). MS: 385 (M⁺), 294, 262, 220, 91, 43.

6-Amino-4-(benzyloxy)-5-methoxyindol-2-carbonsäure-methylester (**9**). Eine Lsg. aus 5,0 g (13 mmol) **8**, 67 ml MeOH und 67 ml 3N HCl wird 4 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert. Der Rückstand wird mit wenig MeOH, dann mit Et₂O gewaschen: 4,53 g (96%) **9**·HCl. Schmp. 221°. IR (KBr): 3300 (NH), 1700 (CO). ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 3,88 (s, CH₃); 3,90 (s, CH₃); 5,35 (s, CH₂); 7,20 (d, J = 2, H–C(3)); 7,33–7,58 (m, 6 H); 12,15 (br. s, H–N(1)). MS: 326 ([M – HCl]⁺).

4-(Benzyloxy)-5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**10**). Zur Vorlage von 1,0 g (2,8 mmol) **9**, 0,31 g (3,1 mmol) Et₃N und 10 ml CH₂Cl₂ werden 0,71 g (4,1 mmol) Ketoglutakonsäure-dimethylester gegeben. Nach 30 min Rühren wird die Lsg. mit 2N HCl, dann mit H₂O und Sole gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) und Eindampfen wird der Rückstand in 25 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 0,2 g Cu(OAc)₂ versetzt und gleichzeitig Luft und HCl durchgeblasen. Nach 4 h wird die braune Lsg. mit 15 ml ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und weitergerührt (10 min). Die org. Phase wird abgetrennt, mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Et₂O digeriert: 1,23 g (83%) **10**. Schmp. 209–210°. IR (KBr): 3280 (NH), 1720 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 4,02 (s, CH₃); 4,10 (s, CH₃); 4,16 (s, CH₃); 4,18 (s, CH₃); 5,59 (s, CH₂); 7,3–7,45 (m, 3 H); 7,49 (d, J = 2, H–C(3)); 7,55–7,60 (m, 2 H); 8,86 (s, H–C(8)); 12,4 (br. s, H–N(1)). MS: 478 (M⁺).

4-Hydroxy-5-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**11**). Die Lsg. von 2,5 g (5,2 mmol) **10** und 300 ml THF werden über 0,5 g Pd/C (5%) bei RT. hydriert. Nach 1,5 h ist die H₂-Aufnahme beendet. Das Hydriergemisch wird klar filtriert, der Katalysator wird mit THF nachgewaschen und die THF-Lsg. eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Et₂O digeriert: 1,71 g (84%) gelbes **11**. Schmp. 246°. IR (KBr): 3300, 3380 (NH, OH), 1750 (CO), 1715 (CO), 1700 (CO). ¹H-NMR (300 MHz, (D₆)DMSO): 3,95 (s, CH₃); 3,98 (s, CH₃); 4,01 (s, CH₃); 4,12 (s, CH₃); 7,47 (d, J = 2, H–C(3)); 8,52 (s, H–C(8)); 10,65 (s, OH); 12,3 (br. s, H–N(1)). MS: 388 (M⁺).

4,5-Dihydro-4,5-dioxo-1H-pyrrolo[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**12**). Die Suspension von 0,7 g (1,8 mmol) **11** und 15 ml Eisessig wird mit 0,2 ml HNO₃ (konz.) versetzt und bei RT. 30 min gerührt. Die jetzt rote Suspension wird filtriert und mit Et₂O gewaschen: 0,54 g (81%) orange-rotes **12**. Schmp. > 250° ([β]: 260–263°). IR (KBr): 1715 (CO), 1705 (CO), 1675 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,88 (s, CH₃); 3,94 (s, CH₃); 4,02 (s, CH₃); 7,28 (br. s, H–C(3)); 8,56 (br. s, H–C(8)); 12,5 (br. s, H–N(1)). MS: 374 ([M + 2 H]⁺), 372 (M⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. A. Duine, J. A. Jongejan, *Vitam. Horm.* **1989**, *45*, 223.
- [2] M. Ameyama, E. Shinagawa, K. Matsuskita, O. Adachi, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 699.
- [3] a) J. Killgore, C. Schmidt, L. Duick, N. R. Chapman, D. Trinker, K. Reiser, M. Melko, D. Hyde, R. B. Rucker, *Science* **1989**, *245*, 850; b) C. Schmidt, F. Steinberg, R. B. Rucker, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1991**, *197*, 19.
- [4] T. Urakami, M. Oda, C. Itoh, H. Kobayashi, T. Nagai, K. Sugamura, *Mitsubishi Gas Chemical Comp.*, Eur. Pat. 429 333A1, 8.11.90.
- [5] Y. Narutomi, M. Katsumata, Y. Osawa, S. Uchikuga, *Sogo Pharmaceutical Comp.*, Eur. Pat. 262 345, 6.8.87.
- [6] E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5599.
- [7] A. R. MacKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *Tetrahedron* **1986**, *43*, 3259.
- [8] J. B. Hendrickson, J. G. deVries, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1148; *ibid.* **1985**, *50*, 1688.
- [9] J. G. Gainor, S. R. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4317; *ibid.* **1982**, *47*, 2833.
- [10] G. Büchi, J. H. Botkin, G. C. M. Lee, K. Yakushijin, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5555.
- [11] J. A. Jongejan, R. B. Bezemer, J. A. Duine, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3709.
- [12] C. Antonello, F. Carlassare, P. Malfer, S. Siliprandi, *Farmaco, Ed. Sci.* **1974**, *29*, 697.
- [13] P. Martin, E. Steiner, T. Winkler, K. Auer, in Vorbereitung.
- [14] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1554.