

Sandmeyer Prize

Chimia 50 (1996) 154–156
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
 ISSN 0009-4293

Die Entwicklung eines neuen, umweltgerechten Produktionsprozesses für Terbinafin

Ulrich Beutler, Jan Mazacek, Gerhard Penn*, Berthold Schenkel und Daniel Wasmuth



Foto: Sandoz

v.l.n.r.: B. Schenkel, G. Penn, J. Mazacek, U. Beutler, D. Wasmuth

Abstract. An efficient process for the production of terbinafine is described. Starting from (*E*)-1,3-dichloropropene, neohexene, and *N*-methyl-(1-naphthylmethyl)amine and using a palladium-catalyzed coupling methodology, terbinafine is produced exclusively as (*E*)-isomer in a convergent manner. The new process avoids the very toxic and nasty starting materials acrolein and phosphorus pentachloride used in the old process.

1. Einleitung

Das Antimykotikum Terbinafin ist seit einigen Jahren unter dem Markennamen *Lamisil*[®] im Handel. Es wird mit grossem Erfolg bei der Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt. Die besondere Stärke von *Lamisil*[®] liegt bei dessen breitem Wirkungsspektrum gegenüber zahlreichen humanpathogenen Pilzen schon bei niedriger Dosierung [1]. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit kann es neben der topischen Verwendung auch in oraler Form verabreicht werden. Terbinafin beinhaltet als erster pharmazeutischer Wirkstoff ein (*E*)-1,3-Enin-Strukturelement [2]. Der

Wirkmechanismus von Terbinafin beruht auf einer selektiven Hemmung der fungalen Squalen-Epoxidase [3].

2. Altes Produktionsverfahren (Prozess A)

Im alten Produktionsprozess (*Schema 1*) wird Terbinafin (**9**) in einer sechsstufigen Synthese aus Pinakolon (**1**) hergestellt [4]. Dazu wird **1** zunächst mittels PCl_5 in ein Gemisch aus Dichlorid **2** und Vinylchlorid **3** übergeführt. Dieses Gemisch wird anschliessend direkt ohne Zwischenreinigung unter Einwirkung von

Dr. Ulrich Beutler wurde 1959 in Düsseldorf (Deutschland) geboren. Das Chemiestudium absolvierte er 1978–1986 an der Universität Stuttgart, wo er von 1986–1989 bei Prof. U. Schmidt promovierte. Seit 1990 ist er bei Sandoz tätig.

Dr. Jan Mazacek wurde 1961 in Jicin (Tschechische Republik) geboren. Das Chemiestudium absolvierte er von 1981–1985 an der ETH-Zürich, wo er von 1986–1992 bei Prof. D. Arigoni promovierte. Bei Sandoz ist er seit 1992 tätig.

Dr. Gerhard Penn wurde 1958 in Graz (Österreich) geboren. Das Chemiestudium absolvierte er von 1976–1981 an der Universität Graz, wo er von 1981–1984 bei Prof. G. Kollenz promovierte. Nach einem Postdoc-Aufenthalt von 1985–1987 an der Technischen Universität Graz bei Prof. H. Griengl ist er seit 1987 bei Sandoz tätig.

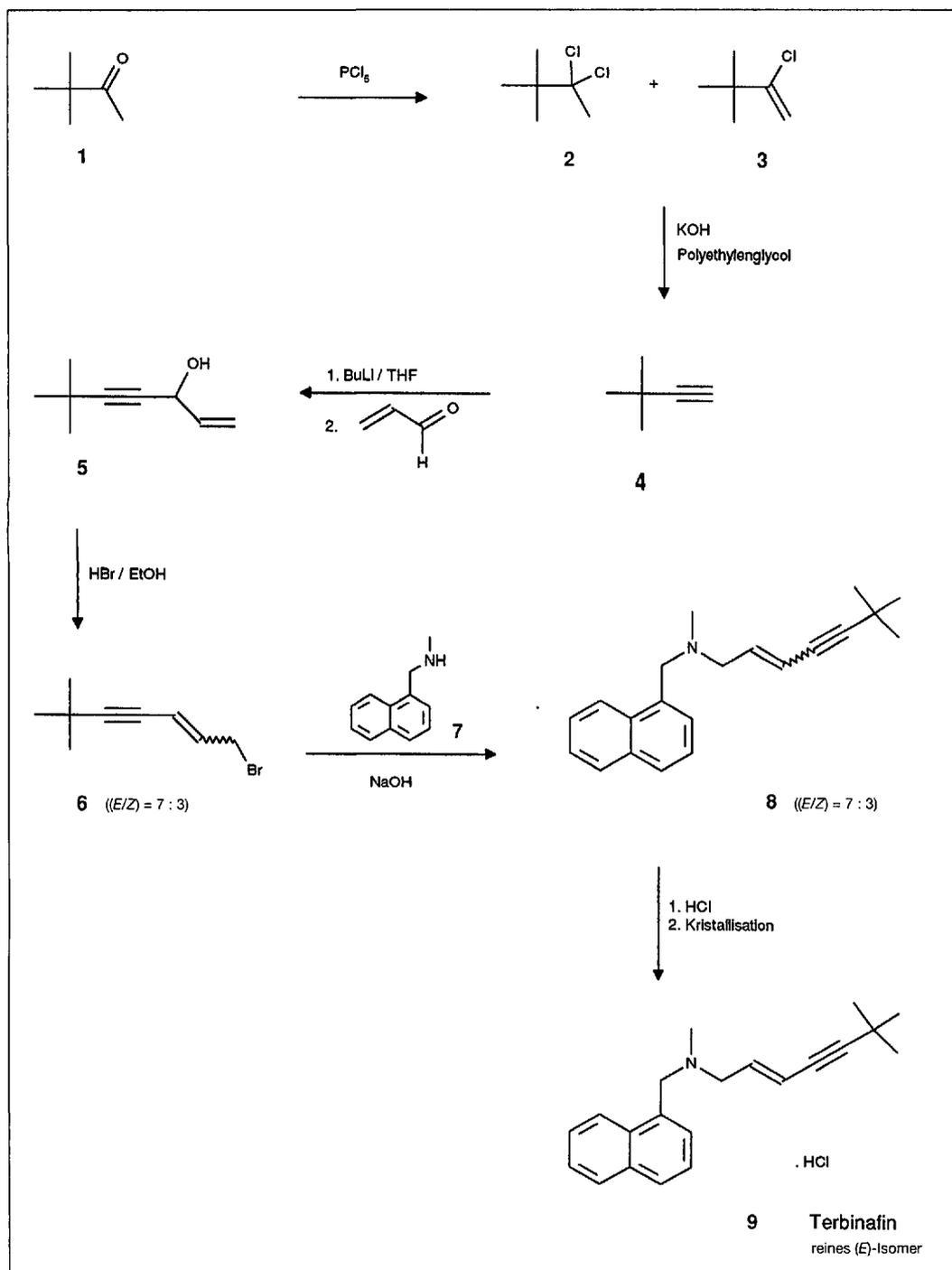
Dr. Berthold Schenkel wurde 1955 in Regensburg (Deutschland) geboren. Das Studium des Chemieingenieurwesens absolvierte er von 1974–1982 an der Universität Erlangen. Die Promotion erfolgte von 1982–1988 an der Technischen Universität München bei Prof. K. Dialer. Seit 1988 ist er bei Sandoz tätig.

Dr. Daniel Wasmuth wurde 1954 in St. Gallen (Schweiz) geboren. Sein Chemiestudium absolvierte er von 1974–1979 an der ETH-Zürich, wo er von 1979–1982 bei Prof. D. Seebach promovierte. Nach einem Postdoc-Aufenthalt von 1982–1983 an der University of California (San Diego) bei Prof. E. Wenkert ist er seit 1983 bei Sandoz tätig.

KOH in Polyethylenglycol bei 120–130° zu *tert*-Butylacetylen (**4**) umgesetzt. Das Lithiumacetylid von **4** reagiert mit Acrolein zum Allylalkohol **5**, der mit HBr in EtOH glatt das umgelagerte Allylbromid **6** liefert. Man erhält dabei **6** als (*E/Z*)-Gemisch im Verhältnis 7:3. Reaktion von **6** mit (Methyl)(1-naphthylmethyl)amin (**7**) liefert Terbinafin-Rohbase **8** ((*E/Z*)-Gemisch 7:3), die mit HCl-Gas zum Terbinafin-Hydrochlorid umgesetzt wird. Durch Umkristallisation erhält man reines Terbinafin-Hydrochlorid, wobei dessen (*Z*)-Isomeres vollständig in der Mutterlauge verbleibt. Mit diesem Verfahren kann Terbi-

*Korrespondenz: Dr. G. Penn
 Sandoz Pharma AG
 Lichtstrasse 35
 CH-4002 Basel

Schema 1



nafin wohl in Tonnenmengen produziert werden, aber es weist gravierende Nachteile auf:

- Verwendung des hochtoxischen Acroleins sowie des arbeitshygienisch sehr unangenehmen PCl_5 ,
- Einsatz von Polyethylenglycol, das schwer abbaubar ist, und
- geringe Stereoselektivität bei der Bromierung von **5** zu **6** (E/Z ca. 7:3), was zu entsprechenden Verlusten bzw. Abfällen führt, die entsorgt werden müssen.

Um diese Schwachpunkte zu eliminieren und den steigenden Bedarf an Wirkstoff abzudecken, wurde ein neuer Produktionsprozess für Terbinafin entwickelt.

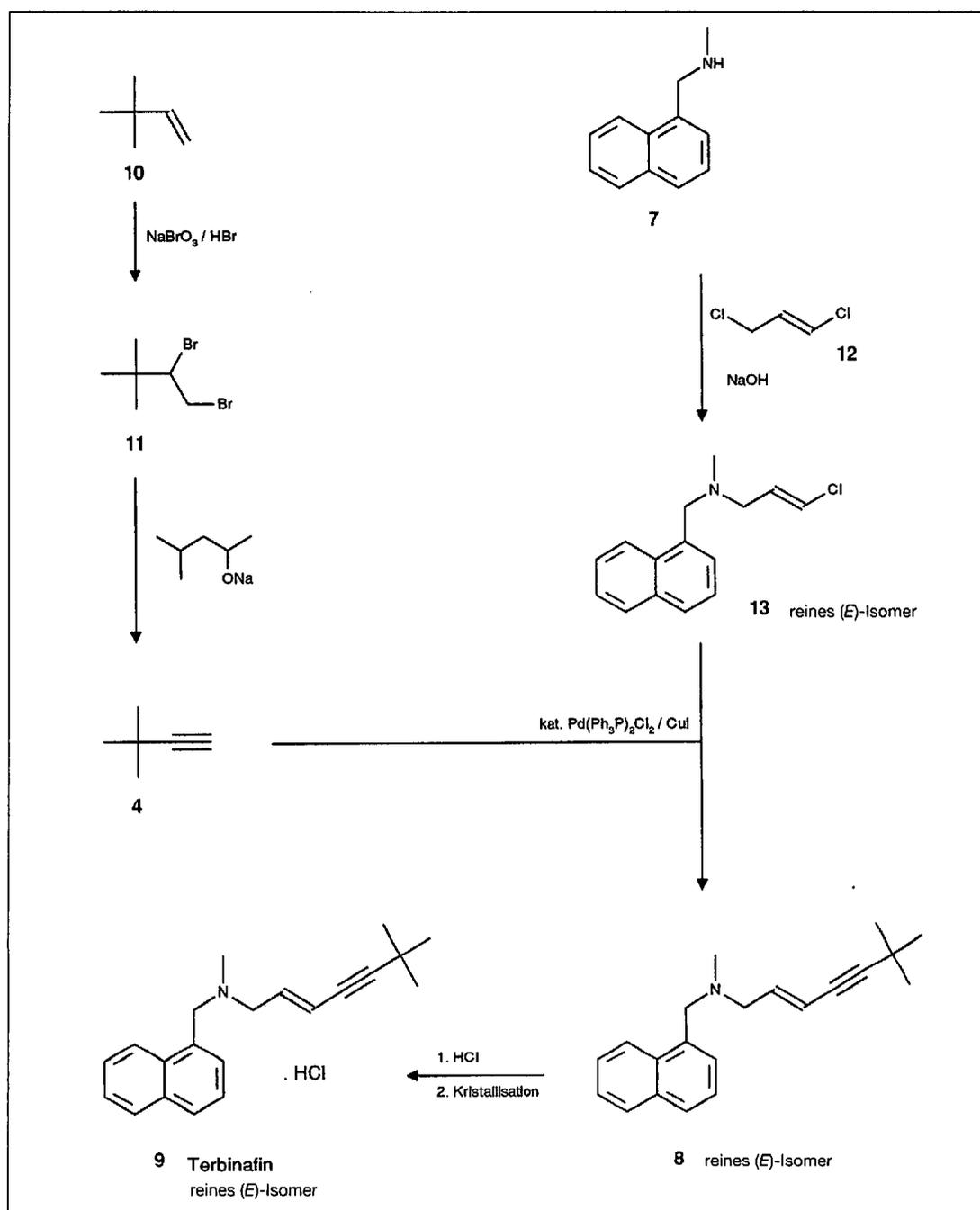
3. Neues Produktionsverfahren (Prozess B)

Der neue Produktionsprozess (Schema 2) für Terbinafin ist konvergent. Neohehexen (**10**) wird durch Addition von Brom zur Dibromverbindung **11** umgesetzt. Dabei wird das Brom direkt im Reaktor aus wässriger Natriumbromatlösung und HBr-Lösung erzeugt und anschliessend sofort vom anwesenden Neohehexen verbraucht. Es ist kein zusätzliches Solvens erforderlich, da Edukt und Produkt Flüssigkeiten sind. Die doppelte HBr-Eliminierung zum *tert*-Butylacetylen **4** erfolgt glatt bei 120–150° in 4-Methylpentan-2-ol als Solvens und dessen Natriumalkoholat als Base.

Das Lösungsmittel ist regenerierbar, NaBr als Abfallprodukt ist im Prinzip wieder zu HBr rückführbar.

Der zweite Ast der konvergenten Synthese beginnt mit der Reaktion von (Methyl)(1-naphthylmethyl)amin (**7**) mit (*E*)-1,3-Dichloropropen (**12**) zum Amin **13**. (*E*)-1,3-Dichloropropen kann in reiner Form zugekauft werden. Die folgende palladiumkatalysierte Kupplung von **13** mit *tert*-Butylacetylen [5] verläuft stereoselektiv und liefert in hoher Ausbeute Terbinafin-Base **8** mit ausschliesslich (*E*)-Konfiguration an der Doppelbindung. Für die Kupplung sind weniger als 0.05 mol% des Palladiumkatalysators erforderlich. Durch Umsetzung mit HCl und nachfolgender

Schema 2



Kristallisation erhält man schliesslich reines Terbinafin.

Die einzelnen Reaktionsschritte des neuen Verfahrens für Terbinafin können in konventionellen Mehrzweckreaktoren durchgeführt werden. Einzelne Schritte eignen sich aber auch zur Durchführung in kontinuierlich betriebenen Anlagen. Mit dem neuen Produktionsprozess für Terbinafin wurden die beim Prozess A auftretenden Schwachpunkte vollständig beseitigt. Die potentiell ökologischen und arbeitshygienischen Probleme von Prozess B (Einsatz des giftigen (E)-1,3-Dichloropropens sowie der Metalle Palladium und Kupfer) sind gelöst. (E)-1,3-Dichloropropen wird bei der Umsetzung mit (Methyl)(1-naphthylmethyl)amin im Unterschuss eingesetzt und reagiert dabei vollständig ab und für die ohnehin nur in

katalytischen Mengen eingesetzten Metalle wurden effiziente Entsorgungsverfahren erarbeitet.

4. Schlussfolgerungen

Hinsichtlich *Ökologie* und *Arbeitshygiene* ist der neue Prozess dem alten *hoch überlegen*. Dank der konvergenten Syntheseführung ist die Anzahl der Reaktionsschritte geringer. Damit und aufgrund der durchweg hohen Ausbeuten resultiert auch eine Kosteneinsparung. Somit wurde wieder einmal gezeigt, dass Ökologie und Ökonomie sich nicht ausschliessen, sondern im Gegenteil sich positiv ergänzen.

Die Autoren bedanken sich bei allen Kollegen und Mitarbeitern, die beigetragen haben, dass neue Produktionsverfahren für Terbinafin einen Erfolg werden zu lassen. Sie alle haben damit, von der Ideenfindung über die eigentlichen Entwicklungsarbeiten bis hin zur Implementierung des Prozesses in der Produktion und Umregistrierung, eine reife industrielle Leistung erbracht.

Eingegangen am 29. Januar 1996

- [1] G. Petranyi, N.S. Ryder, A. Stütz, *Science* **1984**, *224*, 1239.
- [2] A. Stütz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 323.
- [3] N.S. Ryder, I. Frank, M.C. Dupont, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *29*, 858.
- [4] A. Stütz, G. Petranyi, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1539.
- [5] D. Chemin, G. Linstrumelle, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5335; S. Nakagawa, A. Asai, S. Kuroyanagi, M. Ishihara, Y. Tanaka, US Pat. 5,231,183 (27.6.1993); M. Alami, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6109.