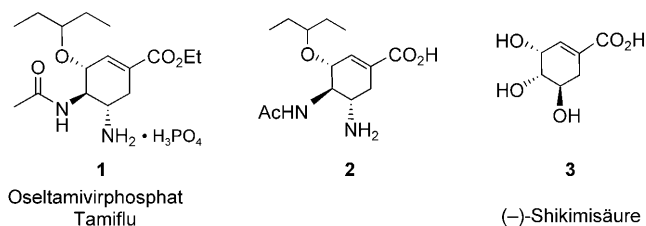


Grippemittel

Effizienter Zugang zu Oseltamivirphosphat (Tamiflu) über das *O*-Trimesylat von Shikimisäureethylester**

Martin Karpf* und René Trussardi*

Oseltamivirphosphat (**1**; Tamiflu),^[1] die wasserlösliche und oral bioverfügbare Vorläuferverbindung (Prodrug) der pharmakologisch aktiven Säure **2** (Schema 1) wurde im November



Schema 1. Strukturen der Verbindungen 1–3.

1999 von Gilead Sciences und Hoffmann-La Roche für die Behandlung und die Prävention von saisonalen Grippeinfektionen auf den Markt gebracht und erwies sich später auch als aktiv gegen dem sich in den letzten Jahren ausbreitenden Vogelgrippevirusstamm H5N1^[2] und den kürzlich aufgetretenen Schweinegrippevirusstamm H1N1. Eine gemeinsame Entwicklungsanstrengung^[3,4] führte zur derzeit verwendeten technischen Synthese von **1** ausgehend von Shikimisäure (**3**), die, in Zusammenarbeit mit Partnern auf der ganzen Welt, die über eine langjährige Erfahrung in der großtechnischen Durchführung von Reaktionen mit Aziden verfügen, eine jährliche Produktion von mehreren hundert Tonnen Tamiflu erlaubt, um bei einer auftretenden Pandemie gerüstet zu sein.

Wegen der zunehmenden Gefahr einer weltweiten Grippepandemie, hervorgerufen durch eine möglicherweise sich entwickelnde humane Variante des Vogelgrippevirus H5N1, haben mehrere Arbeitsgruppen nach neuen Wegen^[5] zu **1** ausgehend von zu **3** verschiedenen Ausgangsmaterialien gesucht und bei der Publikation ihrer Ergebnisse oft mit dem ungeprüften Argument gearbeitet, dass **3** in großen Mengen nicht verfügbar sei, sowie mit dem Hinweis auf die potenzielle Gefährlichkeit von Reaktionen mit Aziden im industriellen Maßstab.^[6] Während es anfangs tatsächlich keine kommerziellen Quellen großer Mengen von **3** gab, was auch uns zur Suche nach von **3** unabhängigen Wegen zu **1** veranlasste,^[7] wurde **3** im weiteren Verlauf des Projektes in Hunderten von Jahrestonnen zugänglich, entweder durch Extraktion aus chinesischem Sternanis oder durch Fermentation mit einem genetisch veränderten *E.-coli*-Stamm.^[8] In einem kürzlich erschienenen, unabhängigen Vergleich der bisher publizierten Synthesen von **1** bezüglich eingesetzter Materialien, Effizienz und Umwelteinflussfaktor (*E*-Faktor) erwies sich die derzeitige kommerzielle Synthese von **1** als die vorteilhafteste.^[9] Im Folgenden beschreiben wir eine neue, kurze, achtstufige Synthese von **1**, die von **3** ausgeht und auf einem Patentantrag^[10] (Prioritätsdatum 19. September 2007) basiert.

Nachdem nun große Mengen an Shikimisäure (**3**) verfügbar sind und wir auf gute Erfahrungen mit Partnern für die Reaktionen mit Aziden im technischen Maßstab aufbauen können, untersuchten wir die in Schema 2 gezeigte Umwandlung von **3** in **1** über das *O*-Trimesylat **5** von Shikimisäureethylester (**4**), das in hoher Ausbeute aus **3** über **4**^[4] und anschließende Mesylierung erhalten wurde. Die Behandlung von **5** mit Natriumazid bei Raumtemperatur unter nichtsauren Bedingungen bewirkte die regio- und stereoselektive Substitution des allylischen *O*-Mesylates in Position 3 unter Bildung von **6**. Dessen Behandlung mit Triethylphosphit in Toluol unter Rückfluss lieferte das Aziridinzwischenprodukt **7**, das nach regio- und stereoselektiver Ringöffnung in der allylischen Position mit 3-Pentanol unter Katalyse durch eine Lewis-Säure^[3] das kristalline **8** in 45 % Gesamtausbeute ausgehend von **3** lieferte, ohne dass eines der Zwischenprodukte gereinigt werden musste. Die Konfiguration von **8** wurde durch Röntgenbeugungsanalyse bestätigt (Abbildung 1).

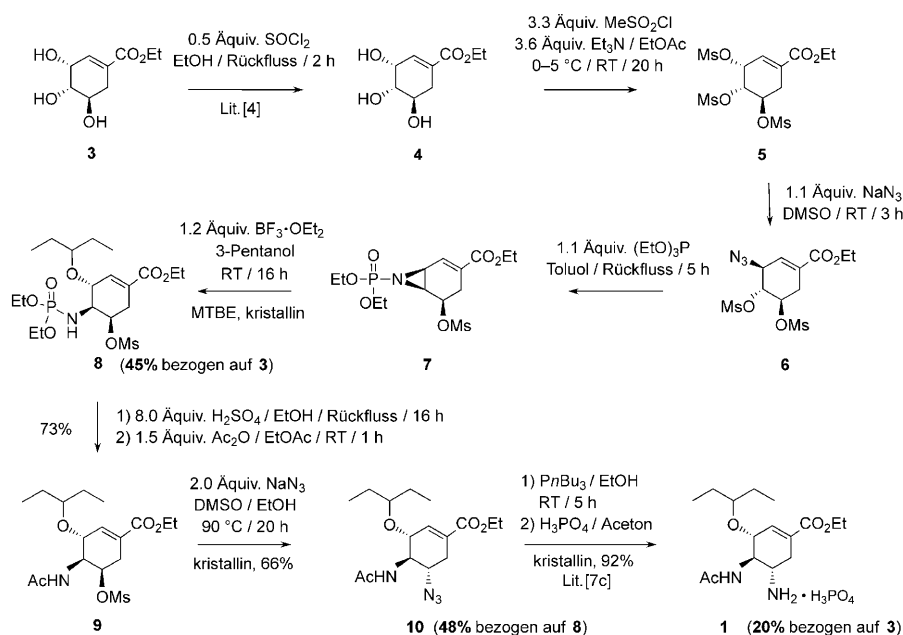
Die Spaltung der N-P-Bindung in **8** und die anschließende *N*-Acetylierung ergaben das Mesylat **9**, das mit Natriumazid unter neutralen Bedingungen zu **10** reagierte, dem letzten Zwischenprodukt der derzeitigen kommerziellen Synthese von Oseltamivirphosphat (**1**).^[7c]

Die bei den frühen Zwischenprodukten dieses Zugangs drohende Gefahr der Aromatisierung wurde wie folgt abgewendet: Eliminierungen bei der Bildung des *O*-Trimesylates **5** wurden durch inverse Addition unterdrückt, d. h., durch

[*] Dr. M. Karpf, R. Trussardi
F. Hoffmann-La Roche AG, Pharmaceuticals Division
Technical Sciences, Synthesis & Process Research
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 616-881-670
E-Mail: martin.karpf@roche.com
rene.trussardi@roche.com

[**] Die Autoren danken Patrick Franke für seine geschickte und gewissenhafte experimentelle Arbeit und Marcel Althaus, Jean-Claude Jordan und Brigitte Schilter-Horisberger für ihre Unterstützung bei der Analytik. Wir sind André Alker für die Röntgenstrukturanalyse des Zwischenproduktes **8** zu Dank verpflichtet sowie Markus Bürkler für die Analyse und Interpretation der ¹H-NMR-Spektren, wie auch allen Mitgliedern der Analytischen Abteilung von Hoffmann-La Roche für die Messung und Erfassung der spektralen und physikalischen Daten der hier beschriebenen Verbindungen. Für die sorgfältige Prüfung des Manuskriptes danken wir Paul Spurr und Ulrich Widmer.

Hintergrundinformationen (experimentelle Details und spektroskopische Daten) zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200901561> zu finden.



Schema 2. Synthese von Oseltamivirphosphat (**1**) ausgehend von Shikimisäure (**3**) über das O-Tri-mesylat **5** von Shikimisäureethylester (**4**). MTBE = *tert*-Butylmethylether, DMSO = Dimethylsulfoxid.

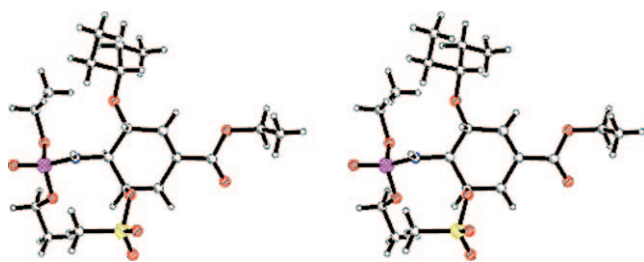
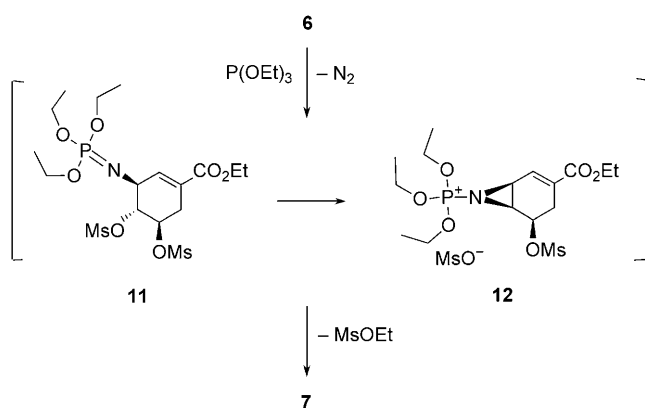


Abbildung 1. Stereobild der Struktur des Zwischenproduktes **8** im Kristall.



Schema 3. Vorgeschlagerener Weg zur Aziridinbildung.

Zugabe der Base Triethylamin bei $0-5^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von **4** und Methansulfonsäurechlorid in Essigsäureethylester. Die allylische Substitution in **5** ohne begleitende Eliminierung gelang nur mit dem Azid-Ion als Nucleophil. Alle Versuche, dieses durch ein anderes, basischeres N-Nucleophil (z.B. Allylamin, Tritylamin) zu ersetzen, führten zur Aromatisierung.

Für die Umwandlung des β -Azido-mesylates **6** in das Aziridin **7** musste ein neuer Weg gefunden werden,^[11] da die bekannten direkten Methoden zur Überführung von β -Azidomesylaten in Aziridine mit Triaryl- oder Trialkylphosphanen über die entsprechenden Iminophosphorane^[3,12] und deren Hydrolyse durchwegs Zersetzung und Aromatisierung zur Folge hatten. In Schema 3 ist der wahrscheinliche Verlauf der erfolgreichen Umsetzung mit Triethylphosphit unter wasserfreien Bedingungen^[13] wiedergegeben. Die Identifizierung von Methansulfonsäureethylester als Nebenprodukt der Umwandlung stützt die Annahme, dass diese neuartige, direkte Umwandlung von **6** in **7** über das Iminophosphit **11**, die Aziridinbildung zum nicht isolierten Mesylat **12** und die Arbusov-ähnliche Spaltung zum Phosphoramidit **7** verläuft.

Diese neue, achtfache Umwandlung ausgehend von in großen Mengen einfach verfügbarer Shikimisäure (**3**) erfordert nur drei Aufarbeitungsschritte und ist damit der bisher direkteste Weg zu Tamiflu (**1**), der zudem keine Schutzgruppenumwandlungen und keine chromatographischen Trennungs- und Reinigungsschritte benötigt, von preiswerten, leicht erhältlichen Ausgangsstoffen ausgeht und schon in technisch noch nicht ausgereifter Form Tamiflu in einer Gesamtausbeute von 20% ausgehend von **3** liefert.^[14]

Eingegangen am 22. März 2009,
veränderte Fassung am 19. Mai 2009
Online veröffentlicht am 29. Juni 2009

Stichwörter: Aziridinbildung · Oseltamivirphosphat · Shikimisäure · Tamiflu

- [1] a) C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681–690; b) C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Wu, L. Zhang, X. Chen, P. A. Escarpe, D. B. Mendel, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2451–2460.
- [2] A. C. Hurt, P. Selleck, N. Komadina, R. Shaw, L. Brown, I. G. Barr, *Antiviral Res.* **2007**, *73*, 228–231.
- [3] J. C. Rohloff, K. M. Kent, M. J. Postich, M. W. Becker, H. H. Chapman, D. E. Kelly, W. Lew, M. S. Louie, L. R. McGee, E. J. Prisbe, L. M. Schultze, R. H. Yu, L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4545–4550.
- [4] M. Federspiel, R. Fischer, M. Hennig, H.-J. Mair, T. Oberhauser, G. Rimpler, T. Albiez, J. Bruhin, H. Estermann, C. Gandert, V. Göckel, S. Götzö, U. Hoffmann, G. Huber, G. Janatsch, S. Lauper, O. Röckel-Stäbler, R. Trussardi, A. G. Zwahlen, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 266–274.

- [5] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1330–1333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304–1307; M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839–1850, zit. Lit.
- [6] V. Farina, J. D. Brown, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7488–7492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330–7334.
- [7] a) S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia* **2004**, *58*, 621–629; b) S. Abrecht, M. Cordon Federspiel, H. Estermann, R. Fischer, M. Karpf, H.-J. Mair, T. Oberhauser, G. Rimmeler, R. Trussardi, U. Zutter, *Chimia* **2007**, *61*, 93–99, zit. Lit.; c) H. Iding, B. Wirz, P. Spurr, U. Zutter, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4895–4902.
- [8] S. C. Chandran, J. Yi, K. M. Draths, R. von Daeniken, W. Weber, J. W. Frost, *Biotechnol. Prog.* **2003**, *19*, 808–814; D. R. Knop, K. M. Draths, S. C. Chandran, J. L. Barker, R. von Daeniken, W. Weber, J. W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10173–10182.
- [9] J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 161–185; siehe auch T. Graening, *Nachr. Chem.* **2009**, *57*, 654–659.
- [10] R. Trussardi (F. Hoffmann-La Roche AG), US 2009/0076296A1 (Anmeldedatum: 19. September 2007).
- [11] Die stufenweise Umwandlung von β -Azidomesylaten in Phosphorylaziridine mithilfe starker Basen wie NaH für den Cyclisierungsschritt ist bekannt: S. Danishefsky, E. M. Berman, M. Ciufolini, S. J. Etheredge, B. E. Segmüller, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3891–3898; Y. Naruta, N. Nagai, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1143–1148; basische Bedingungen sind jedoch bei unserem System ungünstig.
- [12] A. Breuning, R. Vicik, T. Schirmeister, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3301–3312; Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406, zit. Lit.
- [13] Da auch geringste Spuren an Wasser die Bildung des Aziridins **7** aus **6** verhindern, ist dessen vollständige Entfernung nach der Synthese von **6** durch mehrfache azeotrope Destillation mit Toluol zwingend erforderlich.
- [14] Anmerkung bei der Korrektur: Kürzlich wurde ein verwandter Zugang zu **1** über **5** veröffentlicht: L.-D. Nie, X.-X. Shi, K. H. Ho, W.-D. Lu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3970–3973.