

Herstellung von Sitagliptin: ein Paradebeispiel für die Prozessoptimierung**

Aman A. Desai*

Asymmetrische Katalyse · Biokatalyse ·
Nachhaltige Chemie · Prozesschemie · Sitagliptin

Professor William Dean Wulff
zum 61. Geburtstag gewidmet

Verfahrensschemie ist eine anspruchsvolle Wissenschaft. Es muss nicht nur das Zielmolekül effizient hergestellt werden, sondern es sind auch zahlreiche andere, teils noch wichtigere Faktoren zu beachten, wie Prozesssicherheit, Abfallströme, chemische Toxizität, die Wiedergewinnung von Lösungsmitteln und Katalysatoren und eine Vielzahl von apparativen Aspekten.^[1,2] Sind diese Herausforderungen erst einmal bewältigt, so steht am Ende ein durchaus befriedigendes Ergebnis: ein einfacher, effizienter, umweltverträglicher, robuster und sicherer Herstellungsprozess.

Sitagliptin ist der Wirkstoff in Januvia, einem führenden Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes Typ 2.^[3–5] Kürzlich berichteten Forscher von Merck, in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern von Solvias und Codexis, über neue Ergebnisse zur Verfahrensentwicklung für die industrielle Produktion von Sitagliptinphosphat (**1**). Die Studie ist ein exzellentes Beispiel für umweltverträgliche („grüne“) Chemie, Prozessverbesserung und industrielle asymmetrische Katalyse,^[6,7] und, wichtiger noch ist, sie führte zu neuen Entdeckungen in der organischen Synthese.

Der ursprüngliche Syntheseweg zu **1** ist in Schema 1a gezeigt (Verfahren der 1. Generation).^[8] Ausgehend vom achiralen β -Ketoester **2** wurde die Asymmetrie in Form einer Hydroxygruppe in der β -Hydroxysäure **3** über eine Ruthenium-katalysierte asymmetrische Hydrierung eingeführt. Die Hydroxygruppe wurde anschließend über eine Sequenz aus EDC-Kupplung^[9] und Mitsunobu-Reaktion in das benötigte chirale Aminzentrum in **4** umgewandelt. Mit insgesamt acht Stufen und einer Gesamtausbeute von 52 % wurde die Route verwendet, um mehr als 100 kg **1** für frühe klinische Studien herzustellen.

Was die Produktionseffizienz anbelangt, wies dieses Herstellungsverfahren jedoch einige Mängel auf. Ein Schwachpunkt ist die EDC-Kupplung/Mitsunobu-Sequenz, die aufgrund der generell niedrigen Atomökonomie der Mitsunobu-Reaktion relativ große Mengen an Abfall erzeugt. Abgesehen davon ist es eine relativ umständliche Methode zur Einführung eines chiralen Aminzentrums. Daher be-

mühte man sich in der Folge um eine Verbesserung des Verfahrens, woraus der in Schema 1b gezeigte Herstellungsprozess der 2. Generation resultierte.^[6,10] Dieses Verfahren wurde anschließend im Produktionsmaßstab ausgeführt.

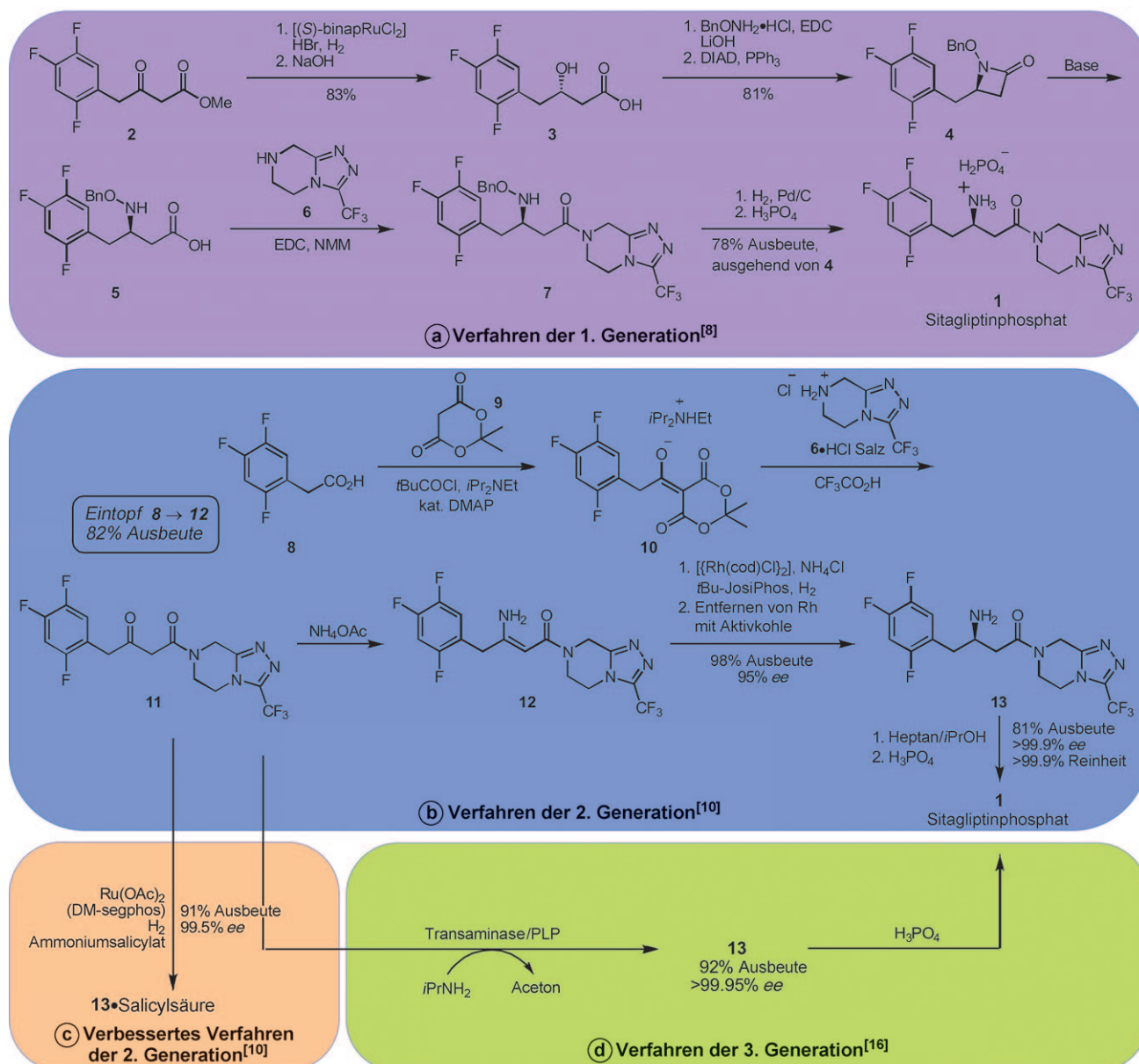
Das Schlüsselmerkmal dieses verbesserten Verfahrens ist eine Dreistufen-Eintopf-Synthese von Dehydrositagliptin **12**, das in seiner Struktur das gesamte Kohlenstoffgerüst von **1** enthält. Ausgehend von Trifluorphenylelessigsäure **8** führt die sequenzielle und kontrollierte Zugabe von Reaktanten und Reagentien zur Bildung von **12**.^[11] Das Produkt kristallisiert in der letzten Stufe aus, und eine einfache Filtration liefert **12** in 82 % Gesamtausbeute mit einer Reinheit von 99.6 Gew.-%. Das ungeschützte Enaminamid **12** wird anschließend einer Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung unterzogen, um das chirale Aminzentrum in **13** einzuführen.^[12,13] Dieser Schritt benötigt 0.15 Mol-% Rhodium-Katalysator und ergibt **13** in 98 % Ausbeute und mit 95 % *ee*.^[10] Durch Behandlung des Hydrierungsstroms von **13** mit Aktivkohle wird der Rhodium-Katalysator anschließend nahezu vollständig entfernt und wiedergewonnen. Eine Umkristallisation zur Erhöhung auf mehr als 99.9 % *ee* und die Isolierung von **1** als Phosphatmonohydrat schließen das Verfahren der 2. Generation ab.

Bei insgesamt drei Stufen und einer Gesamtausbeute von 65 % führte dieses zweite, schutzgruppenfreie Verfahren zu einer deutlichen Verringerung der Abfallmenge im Vergleich zum ersten Verfahren. Pro kg Endprodukt verringerte sich die produzierte Gesamtabfallmenge von 250 kg auf 50 kg, und die wässrigen Abfallströme wurden vollständig eliminiert.^[10] Es ist davon auszugehen, dass dies einer Abfallverringerung von mindestens 150 000 Tonnen über die gesamte Einsatzspanne des Arzneimittels entspricht.^[14]

Das β -Ketoamid **11** tritt im Verfahren der 2. Generation als Zwischenstufe auf, kann aber auch in Form eines kristallinen Feststoffs isoliert werden.^[10] Vor diesem Hintergrund entwickelten die Merck-Forscher eine Ruthenium-katalysierte asymmetrische direkte reduktive Aminierungsmethode zur Bildung ungeschützter β -Aminoamide aus β -Ketoamiden.^[15] Damit war es möglich, das chirale Aminzentrum in **13** mit vollständiger Stereokontrolle direkt in **11** einzuführen (Schema 1c). Obgleich die Umwandlung **11** \rightarrow **12** in die Eintopfsequenz eingebettet ist, bedeutet dies doch einen Arbeitsgang für den Produktionsprozess. Dieser entfällt durch die direkte reduktive Aminierung von **11** zu **13**, was eine

[*] Dr. A. A. Desai
Process Chemistry and Development, Core R&D
The Dow Chemical Company, Midland, Michigan 48674 (USA)
Fax: (+1) 989-638-7003
E-Mail: AADesai@dow.com

[**] Der Autor dankt Dr. Mathew J. Vetticatt für hilfreiche Diskussionen.



Schema 1. Drei Generationen Verfahrensforschung und -entwicklung zur Herstellung von Sitagliptinphosphat (**1**). Bn = Benzyl, Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl, cod = 1,5-Cyclooctadien, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, NMM = N-Methylmorpholin, Segphos = (4,4'-Bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diylbis(diphenylphosphan).

Verbesserung gegenüber dem Verfahren der 2. Generation darstellt (Schema 1c).

Bei aller Kürze und Effizienz des zweiten Herstellungsverfahrens (Schema 1b und c) bestand noch immer Raum für Verbesserungen, vor allem in Bezug auf den Übergangsmetallvermittelten Hydrierungsschritt. Dieser erfordert nämlich die Verwendung einer speziellen Hochdruckausrüstung sowie einen Prozess zur vollständigen Entfernung des Übergangsmetalls aus dem Produktstrom, was beides beträchtliche Kostenfaktoren darstellen. Beim Rh-katalysierten Verfahren wurde durch die relativ geringe Stereokontrolle im asymmetrischen Hydrierungsschritt (95% ee) zudem eine weitere Kristallisation notwendig, um optisch reines **1** zu gewinnen.

Um diese Nachteile zu umgehen, wurde ein hochentwickelter Transaminase-Biokatalysator zur Umwandlung von **11** in **13** entworfen (Schema 1d; Verfahren der 3. Generation).^[7,16] Ausgehend von einer *R*-selektiven Transaminase, für die **11** kein natürliches Substrat ist, wurden Computermodellierung und iterative gerichtete Evolution kombiniert, um den optimalen Biokatalysator zu erzeugen. Das resultierende Enzym enthält 27 Mutationen, die nicht nur im aktiven Zentrum zu finden sind, sondern auch an der Grenzfläche des Enzym-Dimers, wo sie vermutlich zur Protein stabilisierung beitragen. In der optimierten Reaktion tolerieren 6 g L⁻¹ der Transaminase eine Konzentration von 200 g L⁻¹ **11** in 50% Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 40°C, und das Produkt **13**

entsteht in 92% Ausbeute in optisch reiner Form (>99.95% ee; Schema 1d). Die Reaktion kann in Mehrzweckreaktoren betrieben werden, womit alle Nachteile des zweiten Herstellungsprozesses entfallen. Dieses Herstellungsverfahren der 3. Generation ergibt nicht nur eine höhere Gesamtausbeute (13%) und Produktivität (53%) verglichen mit dem Verfahren der 2. Generation, sondern führt auch zur Verringerung des produzierten Gesamtabfalls (19%).^[16] Das Verfahren wurde bereits in einer Pilotanlage getestet.^[17]

Die Herstellung von Sitagliptin ist damit eine wichtige und eindrucksvolle Fallstudie zur Verfahrenscheme in der pharmazeutischen und Feinchemikalienindustrie. Als ein Beispiel für Zielmolekül-orientierte Forschung war dieses Projekt von der Entwicklung neuer und allgemein anwendbarer Synthesemethoden begleitet.^[11–13,15,16,18] Nicht zuletzt ist es ein Beleg dafür, zu welchem Erfolg Kooperationen in der Industrie dank sich ergänzender Kompetenzen – Verfahrenscheme bei Merck, homogene Katalyse bei Solvias und Biokatalyse bei Codexis – führen können.

Eingegangen am 10. November 2010

Online veröffentlicht am 31. Januar 2011

-
- [1] Einen ausgezeichneten Einstieg in dieses Gebiet bietet folgendes Lehrbuch: N. G. Anderson, *Practical Process Research & Development*, Academic Press, New York, **2000**.
 - [2] Ein Journal, das sich diesem Gebiet widmet, ist *Organic Process Research & Development*.
 - [3] Die letztlich benötigte pharmazeutische Form von Sitagliptin ist das Phosphatmonohydratsalz.
 - [4] Bezüglich der Entdeckung des Wirkstoffs und seiner medizinischen Chemie siehe: D. Kim et al., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141–151.
 - [5] Klinische/biologische Studien: a) D. Williams-Herman et al., *BMC Endocr. Disord.* **2008**, *8*, 14; b) D. M. Kendall, R. M. Cuddihy, R. M. Bergental, *Eur. J. Intern. Med.* **2009**, *20*, S329–

- S339; c) G. A. Herman, P. P. Stein, N. A. Thornberry, J. A. Wagner, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2007**, *81*, 761–767.
- [6] Das Verfahren der 2. Generation, das in Schema 1b skizziert ist, erhielt den 2006 Presidential Green Chemistry Challenge Award for Greener Synthetic Pathways und den 2005 IChemE AstraZeneca Award for Excellence in Green Chemistry and Engineering.
- [7] Das Verfahren der 3. Generation in Schema 1d erhielt den 2010 Presidential Green Chemistry Challenge Award for Greener Reaction Conditions.
- [8] K. B. Hansen, J. Balsells, S. Dreher, Y. Hsiao, M. Kubryk, M. Palucki, N. Rivera, D. Steinhuebel, J. D. Armstrong III, D. Askin, E. J. J. Grabowski, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 634–639.
- [9] EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid.
- [10] K. B. Hansen, Y. Hsiao, F. Xu, N. Rivera, A. Clausen, M. Kubryk, S. Krska, T. Rosner, B. Simmons, J. Balsells, N. Ikemoto, Y. Sun, F. Spindler, C. Malan, E. J. J. Grabowski, J. D. Armstrong III, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798–8804.
- [11] Eine mechanistische Studie der Merck-Forschungsgruppe zur Eintopfsynthese von **12**: F. Xu, J. D. Armstrong III, G. X. Zhou, B. Simmons, D. Hughes, Z. Ge, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13002–13009.
- [12] Eine vorläufige Studie zu dieser Methode: Y. Hsiao, N. R. Rivera, T. Rosner, S. W. Krska, E. Njolito, F. Wang, Y. Sun, J. D. Armstrong III, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, F. Spindler, C. Malan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918–9919.
- [13] Eine Diskussion zur Rolle von NH₄Cl in diesem Schritt: A. M. Clausen, B. Dziadul, K. L. Cappuccio, M. Kaba, C. Starbuck, Y. Hsiao, T. M. Dowling, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 723–726.
- [14] Siehe: <http://www.epa.gov/gcc/pubs/pgcc/winners/gspa06.html>.
- [15] D. Steinhuebel, Y. Sun, K. Matsumura, N. Sayo, T. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11316–11317.
- [16] C. K. Savile, J. M. Janey, E. C. Mundorff, J. C. Moore, S. Tam, W. R. Jarvis, J. C. Colbeck, A. Krebber, F. J. Fleitz, J. Brands, P. N. Devine, G. W. Huisman, G. J. Hughes, *Science* **2010**, *329*, 305–309.
- [17] Siehe: <http://www.epa.gov/gcc/pubs/pgcc/winners/grca10.html>.
- [18] Eine allgemeine Synthese von Triazolopiperazinen wie **6**: J. Balsells, L. DiMichele, J. Liu, M. Kubryk, K. Hansen, J. D. Armstrong, III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1039–1042.