

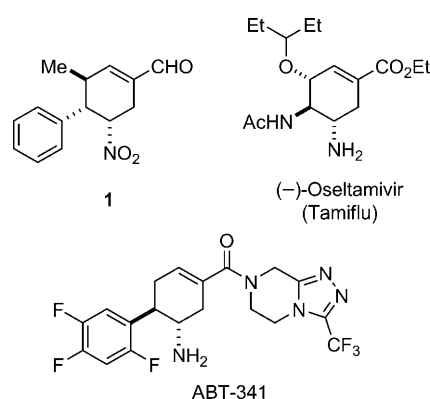
Eintopfreaktionen beschleunigen die Synthese pharmazeutischer Wirkstoffe**

Carine Vaxelaire, Philipp Winter und Mathias Christmann*

Eintopfreaktionen · Nachhaltige Chemie ·
Organokatalyse · Wirkstoff-Forschung

Das Wort „Eintopf“ ist ein Sammelbegriff für eine Form der Essenszubereitung, bei der alle Zutaten in einem Kochgefäß gegart werden. In der chemischen Fachsprache sind die daraus abgeleiteten Begriffe „Eintopfreaktion“ (one-pot reaction) und „Eintopfprozess“ mit der Durchführung einer mehrstufigen Reaktionssequenz in einem einzigen Reaktionsgefäß assoziiert. In Analogie zur Eintopfbereitung versuchen Syntheschemiker bei einer Mehrstufensynthese, durch die Vermeidung von Reinigungsschritten und die Minimierung von Materialtransfers zwischen verschiedenen „Kochgefäßen“ Zeit und Ressourcen einzusparen.^[1] Es wurden bereits mehrere Konzepte eingeführt, die es ermöglichen, im Planungsstadium einer Syntheseroute die „Ökonomie“ alternativer Synthesewege zu validieren. Jedes dieser Konzepte beruht auf einfach zu bestimmenden Parametern für die Identifizierung des jeweils ökonomischeren Ansatzes. Im Rahmen des Konzepts der Atomökonomie^[2] nach Trost wird zur Ermittlung des Effizienzquotienten der einfachen Reaktion $A + B \rightarrow C + D$ das Molekulargewicht des Zielmoleküls C durch die Summe der Molekulargewichte der Reaktanten (A + B) dividiert. Für eine 100-prozentige Atomeffizienz ist es erforderlich, dass D nichtexistent ist, d. h., alle Atome der Startmaterialien A und B finden sich auch im Produkt C wieder. Zu solchen „idealen“ Reaktionen zählen Diels-Alder-Reaktionen und katalytische Hydrierungen, während sich die Gabriel-Synthese (Phthalimid als Syntheseäquivalent von Ammoniak) und Hydrierungen mit dem Hantzsch-Ester (mit Dihydropyridinen als Wasserstoffäquivalent) eher am unteren Ende der Effizienzskaala wiederfinden. Für eine vergleichende Analyse von Mehrstufensynthesen wurden Zahl und Qualität der einzelnen Synthesestufen (Stufenökonomie^[3]) sowie die Zahl der Änderungen der Oxidationsstufe (Redoxökonomie^[4]) als Messgrößen herangezogen. Clarke et al. haben kürzlich vorgeschlagen, diese Ökonomien um eine „Pot Economy“^[5] (Reaktionsgefäßökonomie) zu ergänzen, deren Optimum „die Durchführung ei-

ner kompletten Mehrstufensynthese in einem einzigen Reaktionsgefäß“ ist. Dieses ambitionierte Ziel wurde jetzt von Hayashi et al. mit der Eintopfsynthese des DPP4-selektiven Inhibitors ABT-341 erreicht (Schema 1).



Schema 1. Ein Cyclohexenderivat (**1**) aus Enders Tripelkaskade, (–)-Oseltamivir (Tamiflu) und ABT-341.

Vor der Besprechung der Synthese ist es erforderlich, auf die Entwicklung des methodischen Fundaments zurückzublicken. Es liegt nahe, dass inhärent ökonomische Domino-^[6] und Mehrkomponentenreaktionen^[7] ein Königsweg für die rasche Synthese komplexer Molekülgerüste sind. Infolge der rasanten Entwicklung der Organokatalyse^[8] mit ihren typischerweise milden Reaktionsbedingungen haben sich die Möglichkeiten zur Kombination unterschiedlicher Aktivierungsmodi stark verbessert. Die Tripelkaskade von Enders et al.^[9] ist ein frühes Beispiel, welches das volle Potenzial organokatalytischer Dominoreaktionen ausschöpft. Die von Enders et al. erhaltenen Derivate (z. B. **1**) ähneln in bemerkenswerter Weise dem carbocyclischen Cyclohexengerüst von (–)-Oseltamivir (Tamiflu)^[10] und ABT-341 (Schema 1).

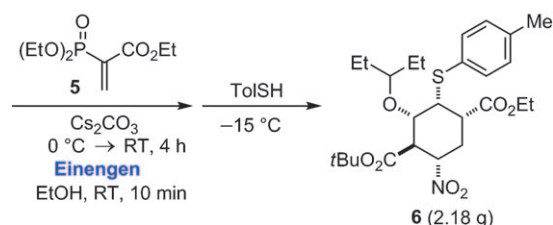
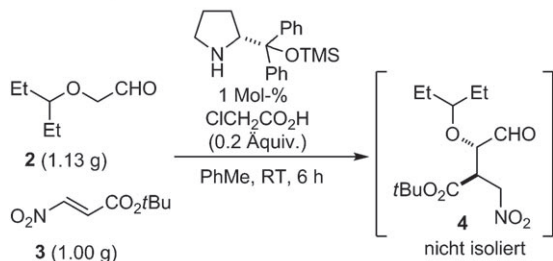
Gemäß dem konventionellen Verständnis von Eintopfreaktionen werden alle Reaktanten sukzessive in das Reaktionsgefäß gegeben, gefolgt von Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten. Hayashi et al. haben nun eine Strategie definiert, die sie „ununterbrochene Abfolge von Reaktionen“ nennen. Im Unterschied zur klassischen Eintopfreaktion oder der „teleskopierten Synthese“,^[11] bei der die Minimierung von Grundoperationen (Extraktionen, Destillationen) im Vordergrund steht, ist bei Hayashi et al. die destillative Ab-

[*] Dr. C. Vaxelaire, P. Winter, Prof. M. Christmann
Technische Universität Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-755-5363
E-Mail: mathias.christmann@tu-dortmund.de

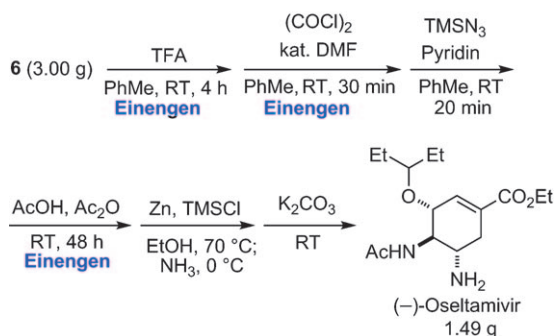
[**] Wir bedanken uns beim Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung (Dozentenstipendium an M.C. und Chemiefonds-Stipendium an P.W.).

trennung flüchtiger Nebenprodukte oder Lösungsmittel aus dem Reaktionsgefäß ausdrücklich erlaubt. Als erste Demonstration ihres Konzepts der Minimierung von Materialtransfers zwischen Reaktionsgefäßen entwickelten Hayashi et al. eine organokatalytische Synthese von (–)-Oseltamivir. Die erste publizierte Synthese umfasste drei Eintopfreaktionen^[12] und konnte später auf zwei aufeinanderfolgende Eintopfreaktionen verdichtet werden (Schema 2).^[13] Bei der Planung einer „ununterbrochenen Abfolge von Reaktionen“

erste Eintopfreaktion



zweite Eintopfreaktion



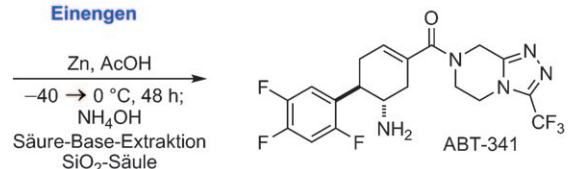
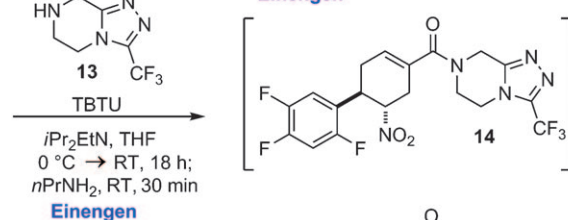
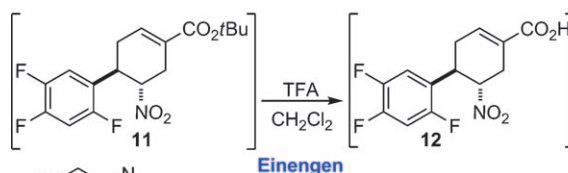
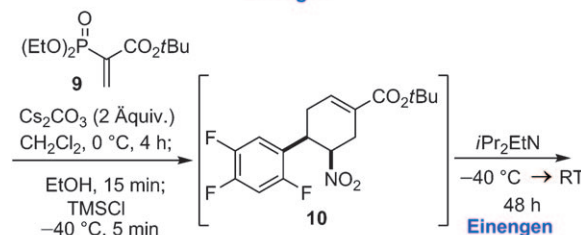
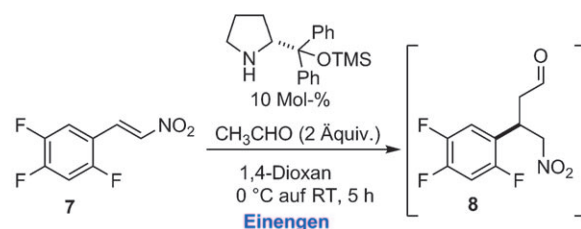
Schema 2. Synthese von (–)-Oseltamivir nach Hayashi et al. TFA = Tri-fluoressigsäure, TMS = Trimethylsilyl, Tol = Tollyl.

ist die Verwendung von niedrig siedenden Lösungsmitteln sowie Reagentien, die selbst flüchtig sind oder flüchtige Nebenprodukte erzeugen, angeraten. Die Entfernung flüchtiger Bestandteile im Hochvakuum verhindert die Akkumulation reaktiver Nebenprodukte, die einen Überschuss an Reagentien in den darauffolgenden Schritten erforderlich machen. Auch das Gesetz der Fehlerfortpflanzung stellt hohe Anforderungen an die Ausbeute und Selektivität der einzelnen Reaktionsschritte.

Die erste der insgesamt zwei Eintopfsequenzen der Tamiflu-Synthese beginnt mit einer organokatalytischen Reaktion des Aldehyds 2 mit dem Nitroalken 3. In Gegenwart von nur 1 Mol-% des Jørgensen-Hayashi-Katalysators wird das gewünschte Michael-Addukt 4 mit ausgezeichneter Enantio-

selektivität (97% ee) erhalten. Der anschließenden Domi-noreaktion mit dem Vinylphosphonat 5 (Michael-Addition/Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Reaktion) folgt eine Thia-Michael-Reaktion, die nach Epimerisierung das funktionalisierte Cyclohexan 6 liefert. An diesem Punkt erfolgt auch die einzige chromatographische Trennung im Verlauf der Synthese. Die zweite Eintopfsequenz beginnt mit einer säureinduzierten Spaltung des *tert*-Butylesters (mit TFA) und der Überführung der freien Carbonsäure in das Säureazid. Eine Curtius-Umlagerung in AcOH/Ac₂O liefert die Acetamidfunktion. Eine Reduktion des Nitrogruppen (Zn, TMSCl/EtOH) und β-Eliminierung des Thiols beschließen die zweite „ununterbrochene Abfolge von Reaktionen“. Durch eine einfache Säure-Base-Extraktion wird reines (–)-Oseltamivir erhalten.

Als Weiterentwicklung dieses Konzepts entwickelten Hayashi et al. kürzlich eine Eintopfsynthese von ABT-341 (Schema 3).^[14] In Anlehnung an die Tamiflu-Arbeiten beginnt die Synthese von ABT-341 mit einer Michael-Addition von Acetaldehyd an das Nitroalken 7, gefolgt von der Addi-



Schema 3. Eintopfsynthese von ABT-341 mit einer „ununterbrochenen Abfolge von Reaktionen“ nach Hayashi et al. TBUTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat.

tion des resultierenden Nitroalkans **8** an das Vinylphosphonat **9** und einem HWE-Ringschluss. Nach einer Epimerisierung (**10**→**11**) wird der *tert*-Butylester mit TFA gespalten und die freie Carbonsäure **12** mit dem Amin **13** TBTU-vermittelt zum Amid **14** gekuppelt. Reduktion der Nitrogruppe mit Zn/AcOH und chromatographische Reinigung liefern die Zielverbindung.

Clarke et al. haben vorgeschlagen, Reaktionsgefäß-, Atom- und Stufenökonomie zu einem gemeinsamen Konzept (pot-, atom- and step-economy, PASE) zu vereinen, um die Effizienz von Syntheserouten aus mehreren Blickwinkeln zu beleuchten.^[5] Für einen Vergleich zwischen der klassischen, stufenweisen Synthese^[1] und einer „ununterbrochenen Abfolge von Reaktionen“ wurden für die oben besprochenen Synthesen einige in der Reaktionstechnik relevante Parameter erhoben (Tabelle 1). Die Masseneffizienz^[5] (Gesamt-

fokussierter Bibliotheken von Interesse. Es wird sich zeigen, ob die hier vorgestellte Strategie die Robustheit für eine Automatisierung aufweist und damit andere Ansätze wie die Verwendung von Durchflussreaktoren oder die Festphasensynthese ergänzt.

Eingegangen am 4. Januar 2011

Online veröffentlicht am 4. März 2011

Tabelle 1: Vergleich von stufenweiser Synthese (A) und Eintopfsynthese (B).

Messgröße	(-)-Oseltamivir		ABT-341	
	A	B	A	B
Masseneffizienz ^[a]	241.2	56.4	90.5	53.7
Reaktionsgefäße	9	2	6	1
Ausbeute [%]	49	60	73	63
Lösungsmittel ^[b]	319	18.5	180.6	54.5

[a] In g g⁻¹. [b] In mL mmol⁻¹.

masse der umgesetzten Stoffe/Masse des Produkts) und das Gesamtvolumen der eingesetzten Lösungsmittel sind wichtige Kenngrößen, um die Materialströme verschiedener Prozesse zu bilanzieren. Leider lassen sich aus Tabelle 1 keine generellen Tendenzen – auch bezüglich der Gesamtausbeute – ableiten.

Die diskutierten Synthesen belegen eindrucksvoll, dass organokatalytische Eintopfreaktionen das Repertoire an „Gerüstsynthesen“ um eine wichtige Methode bereichern. Aus Sicht des Medizinalchemikers ist besonders die Möglichkeit zur Permutation der Reaktanten für die Synthese

- [1] Einführende Diskussion: A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477–1489.
- [2] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- [3] a) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 40–49; b) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010–3021; c) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657–4673.
- [4] N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2896–2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2854–2867.
- [5] P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin, *Green Chem.* **2007**, 9, 438–440.
- [6] L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [7] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [8] a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) Anwendungen der Organokatalyse in der Natur- und Wirkstoffsynthese: E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1138–1167.
- [9] a) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, 441, 861–863; b) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 167–178.
- [10] J. Magano, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4398–4438.
- [11] Aktuelles Beispiel: A. J. DelMonte, Y. Fan, K. P. Girard, G. S. Jones, R. E. Waltermire, V. Rosso, X. Wang, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 64–72.
- [12] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1330–1333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304–1307.
- [13] H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12616–12626.
- [14] H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2011**, 50, 2824–2827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 123, 2876–2879.