

# Chemische Fertigungssysteme: Kontrolle auf mehreren Ebenen für die divergente, kontinuierliche und vielstufige Synthese von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen\*\*

Diego Ghislieri, Kerry Gilmore und Peter H. Seeberger\*

**Abstract:** Während kontinuierliche chemische Prozesse in der akademischen Forschung und der Industrie untersucht werden, werden nach wie vor praktisch alle pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe (APIs; active pharmaceutical ingredients) über eine Abfolge einzelner Batchprozesse hergestellt. Methoden für die divergente, mehrstufige kontinuierliche Produktion von niedermolekularen Verbindungen sind bislang nicht verfügbar. Wir beschreiben hier die Entwicklung eines chemischen Fertigungssystems bestehend aus austauschbaren Durchflussreaktionsmodulen, das einen großen chemischen Strukturraum zugänglich macht. Die Steuerung des Gesamtprozesses auf drei Ebenen – durch die Wahl des Ausgangsmaterials, der Reagentien oder der Reihenfolge der Module – ermöglichte die Synthese von fünf APIs als Vertreter dreier unterschiedlicher Strukturklassen ( $\gamma$ -Aminosäuren,  $\gamma$ -Lactame,  $\beta$ -Aminosäuren), einschließlich der Bestseller-Medikamente Lyrica und Gabapentin, in guten Gesamtausbeuten (49–75 %).

Synthesechemiker wählen traditionell einen linearen Ansatz, in dem sowohl chemische als auch technologische Methoden weiterentwickelt werden, um neue, effizientere Wege zu spezifischen Zielstrukturen zu finden.<sup>[1–4]</sup> In den letzten Jahren entpuppte sich die Durchflusschemie als nützliches Werkzeug,<sup>[5–7]</sup> um komplizierte Strukturen und pharmazeutisch aktive Wirkstoffgruppen (APIs) in vielstufigen Synthesen zugänglich zu machen.<sup>[8–11]</sup> Konzeptionell hat sich das Feld jedoch wenig verändert, da die Syntheseprozesse nach wie vor auf definierte Zielstrukturen ausgerichtet sind. Chemische Fertigungssysteme repräsentieren ein neues Konzept in der nicht-iterativen<sup>[12]</sup> chemischen Synthese, in der modulare Synthesepattformen entwickelt werden, die in austauschbarer Weise Zugang zu unterschiedlichen Strukturmotiven ermöglichen.<sup>[13–15]</sup> Dies erlaubt einen divergenten Ansatz für die Entwicklung von vielstufigen Synthesen, die verschiedene Zielstrukturen einer einzelnen, aber auch ver-

schiedener Verbindungsklassen durch Manipulationen am System rasch zugänglich machen. Solche Manipulationen können aus dem Austausch von Reaktionsmodulen oder der eingesetzten Reagentien bestehen. Dieser konzeptionelle Fortschritt stellt den ersten Schritt in Richtung einer chemischen und pharmazeutischen Industrie dar, die ähnliche Vorteile genießen kann wie die Automobilindustrie und andere Massenproduktionsstätten, in denen die Fließbandproduktion viele Produkte der weltweiten Bevölkerung einfacher zugänglich gemacht hat.

Ein synthetischer Prozess muss zunächst auf der Ebene der individuellen Reaktionsschritte entwickelt werden. Während jede der aufeinander folgenden Reaktionen individuell relativ einfach optimiert werden kann, unterscheiden sich die Reaktionsbedingungen wie Lösungsmittel, pH-Wert und die Toleranz für Nebenprodukte jedoch oft von einem auf den anderen Reaktionsschritt. Wenn eine Synthese auf Systemebene optimiert wird, müssen die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, dass jede Reaktion mit allen anschließenden Reaktionseinheiten kompatibel ist. Beispielsweise diktiert die Wahl des Lösungsmittels für das erste Reaktionsmodul auch das Lösungsmittel für alle weiteren Reaktionen.

Ein chemisches Fertigungssystem erlaubt, auf drei Ebenen Einfluss auf die Synthese zu nehmen und verschiedene Verbindungen mit ähnlichem Strukturkern herzustellen (Abbildung 1). Erstens können die Edukte ausgetauscht werden, sodass verschiedene Moleküle mit denselben Kernfunktionalitäten erzeugt werden. Zweitens erlaubt die Kontrolle über die Reihenfolge der Reaktionsmodule den Zugang zu verschiedenen Verbindungsklassen. Aber auch mit einem bestimmten Satz von Edukten und einer definierten Abfolge von Reaktionsmodulen können durch den Einsatz anderer Reagentien innerhalb spezifischer Module ebenfalls verschiedene Klassen strukturell unterschiedlicher Moleküle synthetisiert werden. Der chemische Raum, der mithilfe eines Fertigungssystems erschlossen werden kann, ist durch diese drei Kontrollebenen bestimmt (Abbildung 1). Wir beschreiben hier das erste nicht-iterative chemische Fertigungssystem, in dem auf allen drei Ebenen Einfluss auf das System genommen wurde, sodass drei nützliche Verbindungsklassen hergestellt werden konnten:  $\beta$ - und  $\gamma$ -Aminosäuren sowie  $\gamma$ -Lactame. Fünf APIs, wie z. B. in den wichtigen Pharmazeutika Pregabalin (Lyrica) und Gabapentin zu finden, wurden in guten Ausbeuten mithilfe des beschriebenen Systems hergestellt.

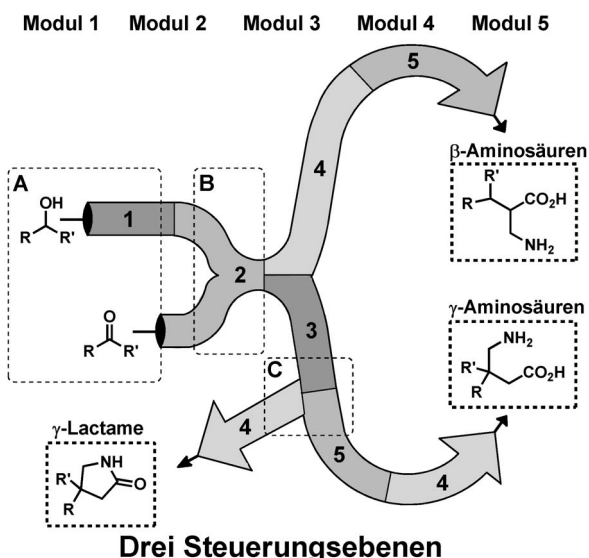
Wenn man die konzeptionelle Herausforderung annimmt, sollten Durchflussreaktionen entwickelt werden, die die am häufigsten genutzten Reaktionstypen abdecken und als

[\*] Dr. D. Ghislieri, Dr. K. Gilmore, Prof. Dr. P. H. Seeberger  
Department für Biomolekulare Systeme  
Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam (Deutschland)  
E-Mail: peter.seeberger@mpikg.mpg.de

Prof. Dr. P. H. Seeberger  
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin  
Arnimallee 22, 14195 Berlin (Deutschland)

[\*\*] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft für die finanzielle Unterstützung, Dr. D. Kopetzki für hilfreiche Diskussionen, Dr. M. Rasparini für das Bereitstellen einer reinen Probe Pregabalins und Thales Nano für das Bereitstellen des H-Cubes.

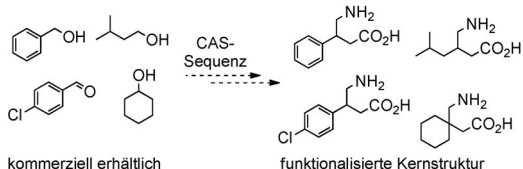
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409765> zu finden.



### Drei Steuerungsebenen

#### 1. Ausgangsverbindungen

Durch Austausch der Ausgangsverbindung können mit der gleichen Modulreihenfolge unterschiedliche Produkte mit identischer Kernstruktur erhalten werden.

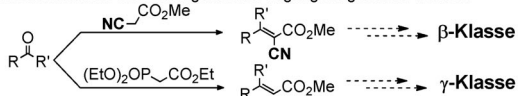


kommerziell erhältlich

funktionalisierte Kernstruktur

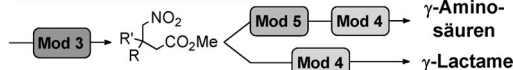
#### 2. Wahl des Reagens

Durch Austausch des Reagens innerhalb eines Moduls können unterschiedliche Verbindungsklassen zugänglich gemacht werden.



#### 3. Reihenfolge der Module

Durch Ändern der Reihenfolge der Module können unterschiedliche Strukturfamilien erhalten werden.



**Abbildung 1.** Chemische Fertigungssysteme können auf drei Ebenen beeinflusst werden: durch die Wahl der Eduktfunktionalitäten, der Reagentien und der Reihenfolge der Reaktionsmodule. Damit werden selektiv einerseits unterschiedliche Verbindungen mit identischer Kernstruktur, aber auch unterschiedliche Verbindungsklassen zugänglich.

Machbarkeitsnachweis an zusätzliche Reaktionsmodule gekoppelt werden können. Für die Entwicklung der einzelnen Reaktionsmodule, aber auch des Gesamtsystems mussten eine Reihe entscheidender Erwägungen angestellt werden. Zusätzlich zur Kompatibilität des Lösungsmittels muss auch die Flussgeschwindigkeit für das gesamte System konstant gehalten werden. Weiterhin sollte die Bildung von Nebenprodukten minimiert werden, auch wenn wasserlösliche Nebenprodukte durch eine „in-line“-Aufarbeitung entfernt werden können. Wenn verschiedene Reagentien für eine bestimmte Reaktion genutzt werden, sollten sie vor Zugabe zum System gemischt werden können. Schließlich sollten die ersten Reaktionsmodule idealerweise robust und flexibel genug sein, um verschiedene Reaktionsbedingungen zu tolerieren. Diese Flexibilität ist besonders wichtig, wenn Anpassungen der Reaktionsbedingungen aufgrund späterer Reaktionsmodule nötig werden.

sungen der Reaktionsbedingungen aufgrund späterer Reaktionsmodule nötig werden.

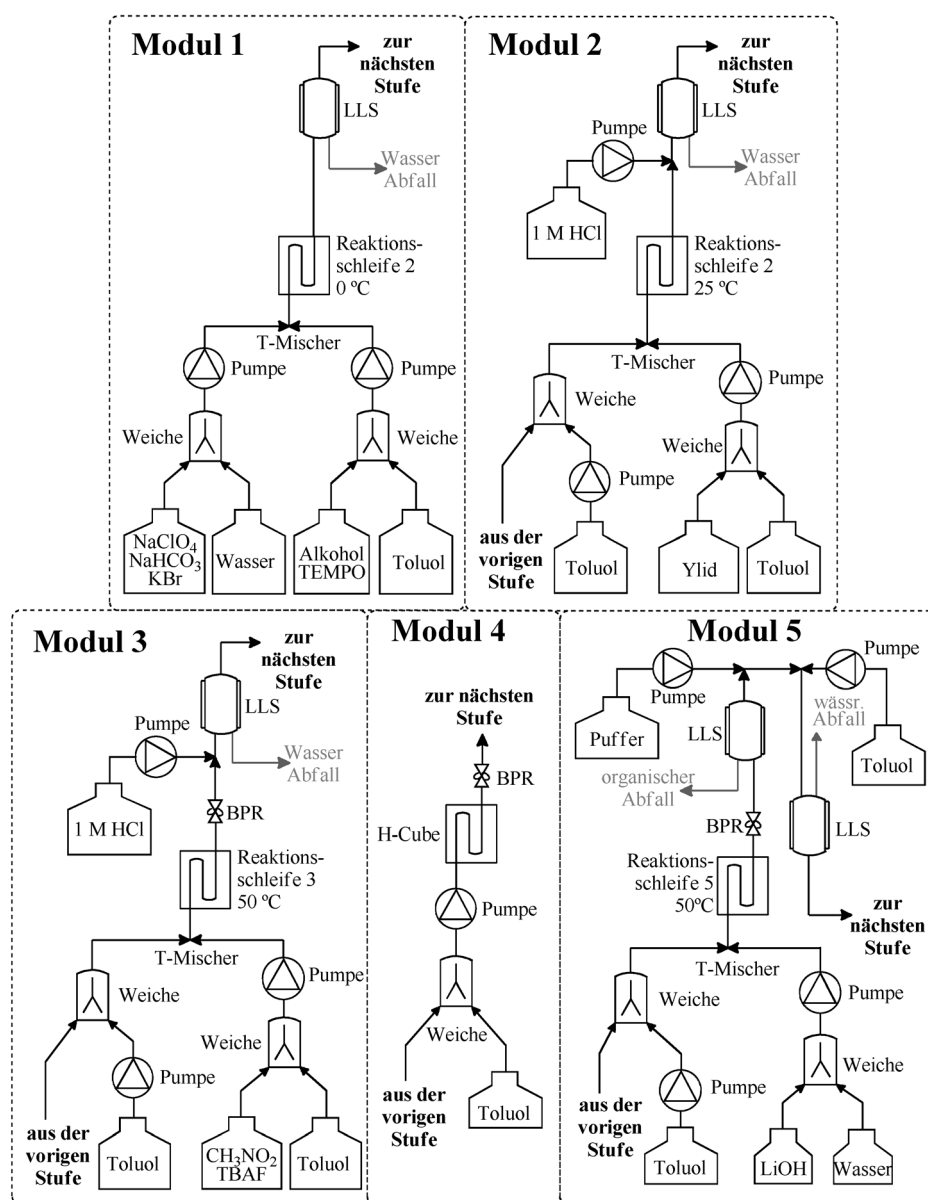
Mit der Perspektive, ein chemisches Fertigungssystem zu entwickeln, das einen Zugang zu verschiedenen Verbindungsklassen pharmazeutisch wichtiger Moleküle liefert, wurden fünf austauschbare Reaktionsmodule für viel genutzte Transformationen<sup>[16]</sup> wie Oxidationen (Modul 1), Olefinierungen (Modul 2), Michael-Additionen (Modul 3), Hydrierungen (Modul 4) und Verseifungen (Modul 5) entwickelt. Jedes Reaktionsmodul, zusammen mit der entsprechenden „in-line“-Aufarbeitung, wurde einzeln ausgehend von Benzylalkohol **1** optimiert, bevor sie zum gesamten Fertigungssystem zusammengefügt wurden.

Modul 1 ermöglicht die zweiphasige Oxidation von primären und sekundären Alkoholen mit TEMPO (0.03 Äquiv.) und NaClO<sub>4</sub> (1.5 M in H<sub>2</sub>O, 2.5 Äquiv.).<sup>[17]</sup> Ein annähernd quantitativer Umsatz wurde in einer Mischung aus Dichlormethan (DCM) und Toluol bei 0 °C nach 25 min Verweildauer erzielt. Die wässrige Phase wurde im Anschluss an die Reaktion vollständig auf kontinuierliche Weise mithilfe eines modifizierten Jensen-Abscheiders<sup>[18]</sup> entfernt.

Das Olefinierungsmodul (2) ermöglicht durch Reagenzienkontrolle die Herstellung verschiedener Verbindungsklassen, insbesondere von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Aminosäurederivaten. Knoevenagel-Kondensation eines Aldehyds mit Methylcyanoacetat in Gegenwart von Piperidin lieferte die entsprechenden  $\alpha$ -Nitrilester als einen ersten Schritt für die Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren. Dazu wurde Aldehyd **2** mit Methylcyanoacetat (0.5 M in Toluol, 1.0 Äquiv.) in einem T-Mixer bei 50 °C gemischt. Nach einer Verweildauer von 60 min wurde (*E*)-Methyl-2-cyano-3-phenylacrylat (**4**) in 88 % Ausbeute erhalten (Abbildung 2). Eine „in-line“-Aufarbeitung ermöglichte es, die organische Phase ohne Aufreinigung direkt in das nächste Reaktionsmodul überzuleiten. Wenn ein Phosphonat-Anion anstelle eines Kupplungspartners eingesetzt wurde, lieferte eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester als Vorläufer für  $\gamma$ -Aminosäuren.<sup>[19]</sup> In dieser Reaktion wurden mindestens 10 % Methanol benötigt, um das Ausfallen von Phosphatsalzen zu vermeiden. Eine optimale Ausbeute von 84 % Methylcinnamat (**3**) wurden in einer 9:1-Mischung von Toluol und Methanol in 10 min bei Raumtemperatur erzielt. Die Phosphatsalze wurden anschließend vollständig durch eine saure Aufarbeitung entfernt.

Die Michael-Addition von Nitromethan an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester zu  $\gamma$ -Nitroestern wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) als Base realisiert (Modul 3). Dazu wurde Methylcinnamat mit TBAF-Lösung in Nitromethan (1.3 Äquiv.) bei 50 °C gemischt und das gewünschte Produkt (**7**) in 97 % Ausbeute nach 60 min Verweildauer erhalten (Abbildung 2). Der Einsatz von Toluol als Lösungsmittel erleichterte die saure „in-line“-Aufarbeitung, die überschüssiges TBAF und Nitromethan gemeinsam mit verwandten Nebenprodukten entfernte.

Modul 4 besteht aus seiner metallkatalysierten Hydrierung mithilfe eines kommerziell erhältlichen H-Cubes. Wenn  $\beta$ -Aminosäuren hergestellt werden, dringt der ungesättigte  $\alpha$ -Nitrilester **4** in das Hydriergerät ein und wird zunächst bei 90 bar mit elementarem Wasserstoff gemischt, bevor die



**Abbildung 2.** Die individuellen Module für das aktuelle chemische Fertigungssystem: Modul 1:  $\text{NaClO}_4$  2.5 Äquiv., TEMPO 0.05 Äquiv.,  $\text{NaHCO}_3$  0.3 Äquiv., KBr 0.2 Äquiv., 0 °C. Modul 2: R = H: Triethylphosphonoacetat 1.1 Äquiv.,  $t\text{BuOK}$  1.1 Äquiv.; R = CN: Methylcyanoacetat 1 Äquiv., Piperidin 0.1 Äquiv., 50 °C. Modul 3:  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  11 Äquiv., TBAF 1.3 Äquiv., 50 °C. Modul 4: R = H: 10 % Pd/C, 60 °C, 60 bar; R = CN: Raney-Ni, 100 °C, 90 bar. Modul 5: R = H: LiOH 3 Äquiv., 50 °C; R = CN: LiOH 1.2 Äquiv., 50 °C. LLS: Flüssig/flüssig-Trenner, BPR: Gegendruckregler.

Reaktionsmischung in eine mit Raney-Nickel gepackte Kartusche weitergeleitet wird, die auf 100 °C geheizt wird.<sup>[20]</sup> Vollständige Reduktion sowohl des Olefins als auch des Nitrils wurde in 2 min erreicht und lieferte  $\beta$ -Aminomethylester **5** in 92 % Ausbeute (Abbildung 2). Im  $\gamma$ -Pfad wird Modul 4 genutzt, um verschiedene Strukturklassen von Molekülen zugänglich zu machen. Zwar kann sowohl die Raney-Ni- als auch die Pd/C-Kartusche für eine vollständige Reduktion der Nitrogruppe in exzellenten Ausbeuten genutzt werden, die Art des erhaltenen Produkts ist jedoch vom Substitutionsmuster abhängig. Wenn Nitroester **7** im Modul 4 umgesetzt wurde, wurde das entsprechende  $\gamma$ -Lactam **8** in 92 % Aus-

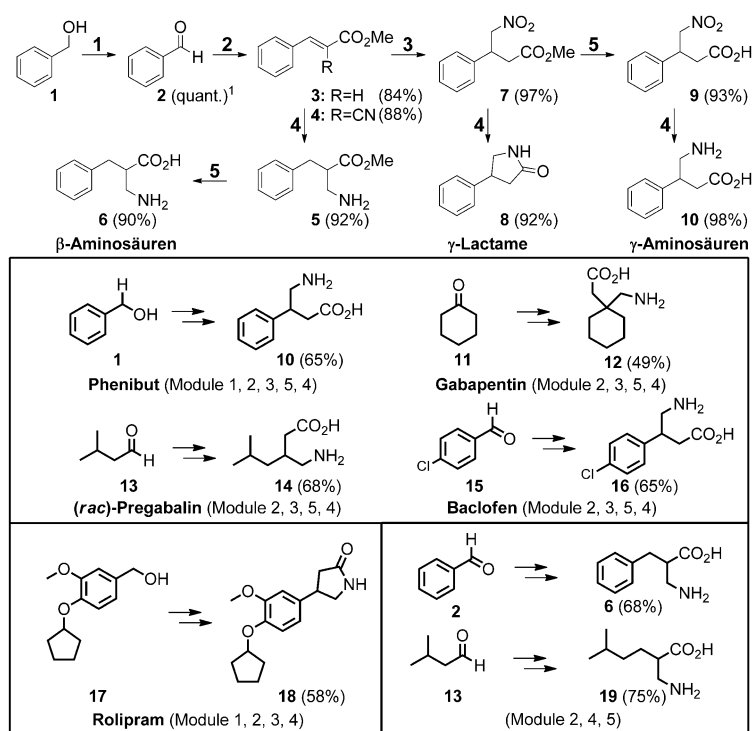
beute erhalten. Wenn **7** jedoch zuvor hydrolysiert wurde, erhielt man  $\gamma$ -Aminosäure **10** in 98 % Ausbeute (Abbildung 3).

Modul 5 ermöglicht eine zweiphasige Hydrolyse mit Lithiumhydroxid. Nach der Hydrolyse verbleibt das Lithiumcarboxylat-Produkt in der basischen wässrigen Phase, während alle Nebenprodukte und nicht abreagierten Edukte des vorherigen Schritts in der organischen Phase vorliegen. Modul 5 beendet den  $\beta$ -Syntheseweg und liefert  $\beta$ -Aminosäuren nach Entfernen des Lösungsmittels und Waschen des gebildeten Feststoffs mit heißem Isopropylalkohol. Im  $\gamma$ -Syntheseweg wird die Lösung nach Abtrennen der basischen wässrigen Phase, die das Produkt enthält, mit Puffer (1M, pH 6) neutralisiert und das Produkt mit Toluol in die organische Phase überführt. Die Lösung kann nun entweder ohne weitere Modifikationen in anschließenden Modulen genutzt werden oder direkt getrocknet werden, sodass annähernd quantitative Ausbeuten an  $\gamma$ -Nitrocarbonsäure **9** erhalten werden (Abbildung 2).

Nach Optimierung der individuellen Module wurden diese fünf Module in drei verschiedenen Abfolgen kombiniert, um kontinuierliche Flussprozesse für die Synthese von  $\beta$ -Aminosäuren,  $\gamma$ -Aminosäuren und  $\gamma$ -Lactamen zu entwickeln (Abbildung 3). Die zweiphasige Oxidation (Modul 1) funktioniert in verschiedenen Lösungsmitteln gleich gut. Modul 2 ist ebenfalls recht gut mit verschiedenen Lösungsmitteln durchführbar, wohingegen in Modul 3 die Gegenwart von Methanol jegliche Reaktion verhindert. Somit muss das Methanol aus Modul 2 entfernt werden bevor die Lösung Modul 3 erreicht. Eine saure „in-line“-Aufarbeitung anschließend an Modul 2 war hier äußerst effizient, wenn Toluol als Lösungsmittel eingesetzt wurde, und wurde somit für das gesamte Synthesystem genutzt.

Zunächst wurden Benzyl- und Isoamylalkohole im  $\beta$ -Syntheseweg eingesetzt und die Module 1, 2, 4 und 5 inklusive der entsprechenden „in-line“-Aufarbeitungen im Anschluss an die Module 2 und 5 durchgeführt. Die Verweildauer in den vier verknüpften Modulen beträgt 122 min, wonach die entsprechenden  $\beta$ -Aminosäuren als 50 mM wässrige Lösungen





**Abbildung 3.** Oben: Ausbeuten der isolierten Produkte für die individuellen Module. Unten: Ausbeuten über 3–5 Reaktionsschritte für die Gesamtprozesse ohne zwischenzeitliche Aufreinigungsschritte. [a] Berechnet mithilfe eines internen  $^1\text{H}$ -NMR-Standards (1,2,4,5-Tetramethylbenzol) nach Entfernen des Lösungsmittels.

erhalten wurden. Es wurde keine chromatographische Reinigung während der Synthese oder im Anschluss durchgeführt. Der Einsatz der „in-line“-Aufarbeitungen ermöglichte es, die entsprechenden Lithiumsalze der gewünschten Produkte durch einfaches Waschen mit heißem Isopropylalkohol in 68 % (9.1 g/Tag, 49.2 mmol/Tag) und 75 % (8.9 g/Tag, 54.0 mmol/Tag) zu erhalten (Abbildung 3).

Die Reihenfolge der Module bestimmt, ob  $\gamma$ -Aminosäuren oder  $\gamma$ -Lactame mit dem chemischen Fertigungssystem hergestellt werden. Es wurden geeignete Edukte gewählt, um selektiv wichtige pharmazeutische Inhaltsstoffe zu erhalten, wobei wieder die „in-line“-Aufarbeitungen erlaubten, auf Aufreinigungsschritte zwischen den Modulen zu verzichten.

Das  $\gamma$ -Lactam Rolipram (**18**), ein entzündungshemmender Wirkstoff,<sup>[21]</sup> wurde durch Kombination der Module 1, 2, 3 und 4 ausgehend von **17**<sup>[22]</sup> in 58 % Gesamtausbeute erhalten, sodass 11.8 g (42.8 mmol) Rolipram pro Tag produziert werden konnten (Abbildung 3).

Wenn Modul 5 vor Modul 4 eingesetzt wurde (Sequenz der Module: 1→2→3→5→4), wurden  $\gamma$ -Aminosäuren erhalten. Nur durch Austausch der kommerziell erhältlichen Edukte, ohne weitere Veränderungen am System,<sup>[23]</sup> wurden vier pharmazeutische Wirkstoffe mithilfe dieses Aufbaus hergestellt und durch einfache Kristallisation gereinigt, nachdem sie das System verlassen hatten (Abbildung 3). Pregabalin (**14**), der API des Bestseller-Medikaments Lyrica, das sowohl als Antikonvulsivum als auch zur Behandlung von allgemeinen Angstzuständen eingesetzt wird,<sup>[25]</sup> konnte in

68 % Ausbeute<sup>[26]</sup> (8.0 g/Tag, 50.3 mmol/Tag) synthetisiert werden. Gabapentin (**12**), das in 49 % Ausbeute (6.2 g/Tag, 36.2 mmol/Tag) erhalten wurde, wird gegen Epilepsie eingesetzt.<sup>[27,28]</sup> Baclofen (**16**), das zur Behandlung von Spastiken dient,<sup>[29]</sup> wurde in 65 % Ausbeute (10.3 g/Tag, 48.1 mmol/Tag) erhalten, und Phenibut (**10**), das aufgrund seines angstlösenden Effekts<sup>[30]</sup> genutzt wird, in 65 % Ausbeute (8.6 g/Tag, 48.1 mmol/Tag).

Zusammenfassend haben wir das erste Beispiel eines nicht-iterativen chemischen Fertigungssystems entwickelt. Das System basiert auf fünf individuellen Reaktionsmodulen, die vielseitige, robuste Reaktionen beinhalten und in unterschiedlicher Reihenfolge hintereinander geschaltet werden können. Indem unterschiedliche Wege innerhalb des Systems eingeschlagen werden, wird eine Reihe anpassbarer kleiner Moleküle in kontinuierlicher Weise zugänglich, ohne dass Aufreinigungsschritte dazwischen geschaltet werden müssen. Drei Molekülklassen wurden hergestellt:  $\beta$ - und  $\gamma$ -Aminosäuren und  $\gamma$ -Lactame. Fünf aktive Bestandteile aus generischen oder patentierten Medikamenten (Rolipram, Lyrica, Phenibut, Baclofen, Gabapentin) wurden in guten Gesamtausbeuten (49–75 %) erhalten. Wir zeigen an mehreren Beispielen wie chemische Fertigungssysteme für die Produktion kleiner Moleküle in der Zukunft individualisiert werden können und wie allgemein anwendbare „Flow“-Module den Aufbau einer Vielzahl molekularer Grundgerüste vereinfachen werden.

Eingegangen am 5. Oktober 2014,  
veränderte Fassung am 22. Oktober 2014  
Online veröffentlicht am 24. November 2014

**Stichwörter:** Chemische Fertigungssysteme · Divergente Synthese · Durchflusschemie · Pharmazeutisch aktive Wirkstoffe ·  $\gamma$ -Aminosäuren

- [1] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaksh, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, 9, 411–420.
- [2] C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3605–3607; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3685–3687.
- [3] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004–2021; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2056–2075.
- [4] J. F. Hartwig, *Science* **2002**, 297, 1653–1654.
- [5] I. W. Davies, C. J. Welch, *Science* **2009**, 325, 701–704.
- [6] a) J.-i. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9896–9904; b) D. Webb, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2010**, 1, 675–680.
- [7] a) I. R. Baxendale, S. V. Ley, A. C. Mansfield, C. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4017–4021; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4077–4081; b) H. R. Sahoo, J. G. Kralj, K. F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5704–5708; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5806–5810; c) S. Suga, M. Okajima, K. Fujiwara, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7941–7942.

- [8] a) J. Hartwig, S. Ceylan, L. Kupracz, L. Coutable, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9813–9817; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 9995–9999; b) M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2450–2452; c) A. R. Bogdan, S. L. Poe, D. C. Kubis, S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8547–8550; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8699–8702; d) M. Viviano, T. N. Glasnov, B. Reichart, G. Tekautz, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 858–870; e) D. R. Snead, T. F. Jamison, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2822–2827; f) L. Kupracz, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3375–3380; g) M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1822–1839.
- [9] J. C. Pastre, D. L. Browne, S. V. Ley, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8849–8869.
- [10] S. Mascia, P. L. Heider, H. Zhang, R. Lakerveld, B. Benyahia, P. I. Barton, R. D. Braatz, C. L. Cooney, J. M. B. Evans, T. F. Jamison, K. F. Jensen, A. S. Myerson, B. L. Trout, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12359–12363; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 12585–12589.
- [11] L. Malet-Sanz, F. Susanne, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4062–4098.
- [12] a) M. Burns, S. Essafi, J. R. Bame, S. P. Bull, M. P. Webster, S. Balieu, J. W. Dale, C. P. Butts, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *Nature* **2014**, 513, 183–188; b) für ein Beispiel einer „Self-organizing chemical assembly line“, siehe: A. G. Salles, Jr., S. Zarra, R. M. Turner, J. R. Nitschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 19143–19146.
- [13] a) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5008–5011; b) D. B. Ushakov, K. Gilmore, D. Kopetzki, D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 557–561; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 568–572; c) D. B. Ushakov, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12649–12651.
- [14] a) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1706–1709; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1738–1741; b) K. Gilmore, D. Kopetzki, J. W. Lee, Z. Horváth, D. T. McQuade, A. Seidel-Morgenstern, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12652–12655.
- [15] a) Z. He, T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3353–3357; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 3421–3425.
- [16] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337–2347.
- [17] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559–2562.
- [18] Für eine Beschreibung der Modifikationen siehe die Hintergrundinformationen. J. G. Kralj, H. R. Sahoo, K. F. Jensen, *Lab Chip* **2007**, 7, 256–263.
- [19] a) D. Webb, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2465–2467; b) V. Solodenko, U. Kunz, G. Jas, A. Kirschning, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1833.
- [20] M. Tarleton, A. McClusky, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1583–1586.
- [21] D. E. Griswold, E. F. Webb, J. Breton, J. R. White, P. J. Marshall, T. J. Torphy, *Inflammation* **1993**, 17, 333–344.
- [22] „Substituted  $\gamma$ -phenyl- $\delta$ -lactams and uses related thereto“: Y. Shen, et al., U.S. Pat. Appl. Publ. 20030186943, **2003**.
- [23] Die einzige Veränderung in den benötigten Reaktionsbedingungen findet sich in Modul 3 für trisubstituierte Alkene (Gabapentin-Vorläufer). Siehe auch die Hintergrundinformationen.
- [24] N. Attal, G. Cruccu, R. Baron, M. Haanpää, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmikko, European Federation of Neurological Societies, *Eur. J. Neurol.* **2010**, 17, 1113–1123. EFNS-Richtlinien für die pharmakologische Behandlung von Nervenschmerzen: 2010 Revision.
- [25] T. M. Wensel, K. W. Powe, M. E. Cates, *Ann. Pharmacother.* **2012**, 46, 424–429.
- [26] Das aktive Enantiomer ist (S)-Pregabalin. Während dieses System eine racemische Synthese darstellt, kann das enantiomerenreine Material auf einfache Art durch Cokristallisation mit (S)-Mandelsäure erhalten werden. Für Details siehe die Hintergrundinformationen.
- [27] K. L. Goa, E. M. Sorkin, *Drugs* **1993**, 46, 409–427.
- [28] Die Gesamtausbeute für Gabapentin im Vergleich zu den anderen  $\gamma$ -Aminosäuren kann durch den unvollständigen Umsatz in Modul 3 erklärt werden. Siehe auch Tabelle S6 und die entsprechende Diskussion in den Hintergrundinformationen.
- [29] A. Mann, T. Boulanger, B. Brandau, F. Durant, G. Evrard, M. Heaulme, E. Desaulles, C. G. Wermuth, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1307–1313.
- [30] I. S. Sytinsky, A. T. Soldatenkov, *Prog. Neurobiol.* **1978**, 10, 89–133.