

Upendra K. Sharma
Erik V. Van der Eycken *Hrsg.*

Flow-Chemie für die Synthese von Heterocyclen



Springer Spektrum

Flow-Chemie für die Synthese von Heterocyclen

Upendra K. Sharma · Erik V. Van der Eycken
(Hrsg.)

Flow-Chemie für die Synthese von Heterocyclen

 Springer Spektrum

Hrsg.
Upendra K. Sharma
Department of Chemistry
University of Leuven (KU Leuven)
Leuven, Belgium

Erik V. Van der Eycken
Department of Chemistry
University of Leuven (KU Leuven)
Leuven, Belgium

ISBN 978-3-031-51911-6 ISBN 978-3-031-51912-3 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-031-51912-3>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Übersetzung der englischen Ausgabe: „Flow Chemistry for the Synthesis of Heterocycles“ von Upendra K. Sharma und Erik V. Van der Eycken, © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018. Veröffentlicht durch Springer International Publishing. Alle Rechte vorbehalten.

Dieses Buch ist eine Übersetzung des Originals in Englisch „Flow Chemistry for the Synthesis of Heterocycles“ von Sharma, Upendra K., publiziert durch Springer Nature Switzerland AG im Jahr 2018. Die Übersetzung erfolgte mit Hilfe von künstlicher Intelligenz (maschinelle Übersetzung). Eine anschließende Überarbeitung im Satzbetrieb erfolgte vor allem in inhaltlicher Hinsicht, so dass sich das Buch stilistisch anders lesen wird als eine herkömmliche Übersetzung. Springer Nature arbeitet kontinuierlich an der Weiterentwicklung von Werkzeugen für die Produktion von Büchern und an den damit verbundenen Technologien zur Unterstützung der Autoren.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer Nature Switzerland AG 2024

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Charlotte Hollingworth

Springer Spektrum ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer Nature Switzerland AG und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland

Das Papier dieses Produkts ist recycelbar.

Vorwort

Der heterocyclische Ring ist das am häufigsten vorkommende strukturelle Motiv in der Mehrheit der Naturprodukte, Pharmazeutika sowie Agrochemikalien und zeigt abstimmbare Wechselwirkungen mit biologischen Zielen neben der Verleihung eines gewissen Grades an struktureller und metabolischer Stabilität. Heterocyclische Chemie kann als unerschöpfliche Quelle neuer Verbindungen betrachtet werden aufgrund der enormen Anzahl möglicher Kombinationen von Kohlenstoff, Wasserstoff und Heteroatomen. Aufgrund erhöhter Umweltbedenken und der Auswirkungen ihrer Arbeit reagieren synthetische Chemiker aktiv auf die sogenannte Grüne Agenda. In jüngster Zeit hat die Durchflusschemie einen Paradigmenwechsel in der organischen Synthese eingeleitet, da sie mehrere einzigartige Vorteile gegenüber herkömmlichen Methoden bietet, wie beispielsweise eine drastische Beschleunigung träger Umwandlungen, verbesserte Ausbeuten, sauberere Reaktionen und sicheren Umgang mit gefährlichen und unangenehmen Materialien. Solche jüngsten technologischen Entwicklungen zur Linderung der arbeitsintensiven Praktiken in der chemischen Industrie haben uns dazu veranlasst, einen Band speziell zur Anwendung der Durchflusschemie in der heterocyclischen Synthese zusammenzustellen. Angesichts der Bedeutung von Heterocyclen in Naturprodukten, medizinischer Chemie und Pharmazeutika war ein Update zu seinem Vorgänger (*Organometallische Durchflusschemie*) gut gerechtfertigt.

Wir gehen davon aus, dass dieser Band *Flow-Chemie für die Synthese von Heterocyclen*, der einen vielseitigen Überblick über das Thema bietet und gleichzeitig über die jüngsten Fortschritte im blühenden Bereich der Durchflusschemie in Bezug auf die heterocyclische Chemie diskutiert, den Forschern helfen wird, die Chemie hinter diesen Reaktionen besser zu verstehen. Dies würde wiederum eine Plattform für zukünftige Entdeckungen zur Gestaltung neuer Transformationen im kontinuierlichen Fluss bieten. Der Beitrag von führenden Forschungsgruppen auf diesem Gebiet garantiert den Erfolg dieses Buches, die oben genannten Ziele zu erreichen. Dieser Band konzentriert sich hauptsächlich auf die jüngsten Entwicklungen in der Synthese und Funktionalisierung von Heterocyclen im Durchfluss mit unterschiedlichen Perspektiven, Sicherheitsaspekten

und vor allem industriellen Anwendungen. Darüber hinaus wird das Potenzial neuer Anwendungen in Kombination mit anderen modernen Methoden in der organischen Synthese auch hervorgehoben, wo immer dies anwendbar ist.

Das erste Kapitel konzentriert sich speziell auf die Synthese von heterocyclischen aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffen in einer mehrstufigen kontinuierlichen Flussweise und hebt sowohl die Möglichkeiten als auch die Probleme hervor, die während dieser chemischen Prozesse auftreten. Darüber hinaus wird die Kombination von mehrstufigen chemischen Sequenzen zusammen mit Reinigungen oder Inline-Analysen auch im Detail besprochen. Das zweite Kapitel hebt die Anwendung der Photoflow-Technologie zur heterocyclischen Synthese hervor und bringt die Zukunft der organischen Synthese auf die kontinuierliche Durchflussplattform.

Das Kapitel „Durchflussunterstützte Synthese von Heterocyclen über Mehrkomponentenreaktionen“ hebt hervor, wie geschickt die Mehrkomponentenchemie für die Heterocyclensynthese auf kontinuierliche Flussregime übertragen wurde, meist in einem einzigen Betriebsschritt zur Erzeugung einer umfangreichen Bibliothek von Verbindungen, gefolgt von einem weiteren Kapitel über Funktionalisierungen von Heteroarenen. Auch die Anwendung der Durchflusschemie zur Synthese von gesättigten Heterocyclen wird gut abgedeckt. Darauf folgt ein Kapitel über die flussunterstützte Synthese von Heterocyclen bei hohen Temperaturen (200–450 °C), die zuvor unvernünftig oder sogar unmöglich schienen. Dann werden die Anwendungen der Durchflusschemie aus der Perspektive der medizinischen Chemie hervorgehoben, wodurch sie zu einem wichtigen Werkzeug für zukünftige Entdeckungen in der Arzneimittelforschung wird.

Das Kapitel „Sicherer Umgang mit gefährlichen Chemikalien im Durchfluss“ in diesem Buch befasst sich mit einem wichtigen Aspekt in der organischen Synthese, d. h. dem sicheren Umgang mit gefährlichen Chemikalien sowie schnellen und heftigen chemischen Prozessen. Wie die Durchflusschemie Sicherheitsrisiken und kryogene, inerte und spezielle Reaktionsbedingungen bewältigen kann, wird ausführlich behandelt. Aufgrund kleiner Reaktionsvolumen und hervorragender Wärme- und Massenübertragungsfähigkeiten minimieren Mikroflussplattformen die Explosionsrisiken. Darüber hinaus können überreaktive Zwischenprodukte in einer nachfolgenden Reaktion innerhalb eines Subsekunden- oder Millisekunden-Zeitregimes reagieren. Jegliche unerwünschte Isomerisierung, Zersetzung oder Nebenreaktionen können minimiert und vermieden werden. Das letzte Kapitel dieses Buches wirft etwas Licht auf industrielle Ansätze, die entwickelt wurden oder bereits zur kontinuierlichen Produktion von APIs in verschiedenen Maßstäben eingesetzt werden, obwohl nicht viele Beispiele in diese Richtung veröffentlicht sind. Mit den schnellen Entwicklungen in diesem Bereich werden jedoch in den kommenden Jahren mehr solcher Beispiele erwartet.

Schließlich sind wir allen Autoren für ihren Beitrag zu diesem Band sehr dankbar. Wir sind fest davon überzeugt, dass es sowohl den Neulingen in diesem

Bereich als auch den Experten in Wissenschaft und Industrie für zukünftige Innovationen von großem Nutzen sein wird.

Löwen, Belgien
30. März 2018

Upendra K. Sharma
Erik V. Van der Eycken

Inhaltsverzeichnis

Mehrstufige kontinuierliche Durchflussprozesse zur Herstellung von heterocyclischen Wirkstoffen	1
Romaric Gérardy und Jean-Christophe M. Monbaliu	
Photochemische Synthese von Heterocyclen: Zusammenführung von Durchflussverarbeitung und Metall-katalysierten Photoredoxtransformationen mit sichtbarem Licht	113
Toma Glasnov	
Durchflussunterstützte Synthese von Heterocyclen über Mehrkomponentenreaktionen	147
Seger Van Mileghem, Cedrick Veryser und Wim M. De Borggraeve	
Durchflussunterstützte Synthese von Heterocyclen bei hohen Temperaturen	177
Ryan J. Sullivan und Stephen G. Newman	
Durchfluschemieansätze angewendet auf die Synthese von gesättigten Heterocyclen	205
Marcus Baumann und Ian R. Baxendale	
Funktionalisierung von Heteroarenen unter kontinuierlichem Durchfluss	261
Joachim Demaerel, Vidmantas Bieliūnas und Wim M. De Borggraeve	
Durchfluschemie als Werkzeug zur Arzneimittelforschung: eine medizinchemische Perspektive	349
Andrew R. Bogdan und Michael G. Organ	
Sicherer Umgang mit gefährlichen Chemikalien im Durchfluss	375
Md Taifur Rahman und Thomas Wirth	
Industrielle Ansätze zur API-Synthese unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen	409
Rodrigo O. M. A. de Souza	

Mehrstufige kontinuierliche Durchflussprozesse zur Herstellung von heterocyclischen Wirkstoffen



Romarie Gérardy und Jean-Christophe M. Monbaliu

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	2
2	Mehrstufige kontinuierliche Durchflussprozesse zur Herstellung von heterocyclischen aktiven pharmazeutischen Verbindungen	4
2.1	Chemotherapeutische Wirkstoffe	4
2.2	Antivirale Wirkstoffe	13
2.3	Antiparasitäre und antibiotische Pharmazeutika	17
2.4	Zentrales Nervensystem und verwandte Zustände	26
2.5	Hypertonie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	43
2.6	Anästhetika und Analgetika	44
2.7	Allergie	46
2.8	Entzündung	47
2.9	Verschiedenes	53
3	Mehrstufige kontinuierliche Durchflussprozesse zur Herstellung fortgeschrittener heterocyclischer Zwischenprodukte für die API-Herstellung	55
3.1	Chemotherapeutische Wirkstoffe	55
3.2	Antivirale Wirkstoffe	64
3.3	Antiparasitäre und antibiotische Arzneimittel	70
3.4	Zentrales Nervensystem und verwandte Zustände	74
3.5	Hypertonie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	83
3.6	Anästhetika und Analgetika	84
3.7	Entzündung	87
3.8	Verschiedenes	89
4	Verschiedenes	91
4.1	Biologisch aktive Verbindungen, inspiriert von Naturstoffen	91
4.2	Ableitungen bekannter APIs	98
4.3	Bibliotheken von hochpotenten Molekülen	100
	Literatur	109

R. Gérardy · J.-C. M. Monbaliu (✉)
Center for Integrated Technology and Organic Synthesis, Department of Chemistry,
University of Liège, Liège, Belgium
E-Mail: jc.monbaliu@ulg.ac.be

Zusammenfassung Die Durchflusschemie hat viele faszinierende Aspekte, von denen die Umsetzung komplexer mehrstufiger Prozesse in einem ununterbrochenen fluidischen Netzwerk wohl die herausforderndste ist. Dieses Dokument bietet einen gründlichen Überblick über einige der repräsentativsten Beispiele für mehrstufige kontinuierliche Durchflussstrategien im spezifischen Kontext der Herstellung heterocyclischer aktiver Pharmazeutika. Ausgewählte Beispiele, die die Umsetzung mehrstufiger Sequenzen betonen, einschließlich verschiedener Kombinationen chemischer Transformationen, Reinigungen oder Inline-Analysen, werden diskutiert.

Schlüsselwörter Durchflusschemie · Heterocyclische APIs · Mehrstufige kontinuierliche Prozesse

1 Einführung

Die kontinuierliche Durchflusschemie hat viele Aspekte der präparativen organischen Chemie verändert. Ihr Status hat sich im letzten Jahrzehnt von einer Laborneugier zu einem Muss in der chemischen Werkzeugkiste entwickelt. Die Durchflusschemie bietet zweifellos neue Werkzeuge, um komplexe chemische Prozesse zu bewältigen. Die herausragendsten Vorteile der Durchflusschemie, einschließlich sichererer und saubererer chemischer Prozesse, sind tief in den inhärenten Eigenschaften von Durchflussreaktoren verwurzelt. Vor allem ermöglicht die Durchflusschemie die Erforschung neuer Prozessfenster und reduziert drastisch den Zeit- und Raumbedarf für chemische Prozesse. Die Möglichkeit, mehrere Schritte ohne manuelle Eingriffe oder Isolierung von Zwischenprodukten, d. h. Reaktionsteleskopierung, durch die Rationalisierung einzelner Prozessschritte innerhalb eines ununterbrochenen Reaktornetzwerks durchzuführen, ist wohl einer der faszinierendsten Aspekte der Durchflusschemie. Ein vollständiges Bild der Hauptvorteile der Durchflusschemie wäre nicht vollständig, ohne die schnelle Umstellung von Labormaßstab auf Produktionsmaßstab unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen zu erwähnen. Offensichtlich ist die Durchflusschemie nicht nur eine einfache Umstellung von Batch-Verfahren auf Chips und Röhren. Es braucht mehr als das und erfordert eine gründliche Neugestaltung konventioneller chemischer Prozesse.

Diese Übersicht zielt darauf ab, die repräsentativsten Beispiele für mehrstufige kontinuierliche Durchflussstrategien im spezifischen Kontext der Herstellung heterocyclischer aktiver pharmazeutischer Wirkstoffe (Abb. 1) zu illustrieren. Ausgewählte Beispiele betonen die Implementierung von mehrstufigen Sequenzen (mindestens zwei), einschließlich verschiedener Kombinationen von chemischen Transformationen, Reinigungen oder Inline-Analysen. Die Beispiele werden

Heterocyclic APIs (total synthesis or fragments)	Highly potent scaffolds and libraries
Chemotherapeutics	Natural products
Akt kinase inhibitor (frag., 3.1)	Dumetorine (frag., 4.1)
ATR kinase inhibitor (total, 2.1)	Histronicotoxins (frag., 4.1)
Bendamustine (fragment, 3.1)	Siphonazole (frag., 4.1)
Brivanib alaninate (frag., 3.1)	API derivatives
Capecitabine (total, 2.1)	Amoxapine (deriv., 4.2)
Eribulin (fragment, 3.1)	Fenofibrate (deriv., 4.2)
Galocitabine (total, 2.1)	Nucleosides (deriv., 4.2)
Gemcitabine (total, 2.1)	Libraries
Imatinib (total, 2.1)	BCP modulators (libr., 4.3)
JAK2 kinase inhibitor (frag., 3.1)	Benzothiazoles (libr., 4.3)
Osimertinib (total, 2.1)	CCR8 ligands (libr., 4.3)
Oxomaritidine (total, 2.1)	CKI (libr., 4.3)
PARP-1 inhibitor (fragment, 3.1)	Coumarin & deriv. (libr., 4.3)
Prexasertib (fragment, 3.1)	DHPM (libr., 4.3)
Ribociclib (total, 2.1)	HCVT inhibitors (libr., 4.3)
Antiviral compounds	Pyrazoles (libr., 4.3)
AS-136A (total, 2.2.2)	
Atazanavir (fragment, 3.2.1)	
Daclatasvir (fragment, 3.2.2)	
Darunavir (fragment, 3.2.1)	
Doravirine (fragment, 3.2.1)	
Efavirenz (total, 2.2.1; frag., 3.2.1)	
Edoxudine (total, 2.2.2)	
Lamivudine (fragment, 3.2.1)	
Nevirapine (fragment, 3.2.1)	
Antiparasitics and antibiotics	
Artemisinin & deriv. (total, 2.3.1)	
Borrerine (total, 2.3.1)	
Bassianolide (total, 2.3.2)	
Boscalid (fragment, 3.3.2)	
Ciprofloxacin (total, 2.3.2)	
Linezolid (fragment, 3.3.3)	
Mur ligase inhibitor (total, 2.3.2)	
OZ439 (fragment, 3.3.1)	
Pyrazine-2-carboxamide (total, 2.3.2)	
CNS-related compounds	
5HT1B antagonist (total, 2.4.3)	
Alpidem (total, 2.4.2)	
AR-A2 (3.4.5)	
CNS-related compounds (continued)	
Cariprazine (total, 2.4.1)	
DAAO inhibitor (fragment, 3.4.1)	
Diazepam (total, 2.4.2)	
δ -opioid receptor agonist (total, 2.4.3)	
lloperidone (total, 2.4.1)	
Levomilnacipran (fragment, 3.4.3)	
LY2886721 (total, 2.4.5)	
Meclizant (fragment, 3.4.3)	
Methylphenidate (total, 2.4.6)	
NBI-75043 (fragment, 3.4.3)	
Olanzapine (total, 2.4.1)	
Rufinamide (total, 2.4.4; frag. 3.4.4)	
Zolpidem (total, 2.4.2)	
Cardiovascular conditions	
Rosuvastatin (fragment, 3.5)	
Telmisartan (total, 2.5)	
Anesthetics and analgesics	
Bupivacaine (total, 2.6.1)	
Hydrocodone (fragment, 3.6.1)	
Mepivacaine (total, 2.6.1)	
Noroxymorphone (total, 2.6.2; frag., 3.6.1)	
Ropivacaine (total, 2.6.1)	
Anti-allergy drugs	
Bucizine (total, 2.7)	
Cinnarizine (total, 2.7)	
Cyclizine (total, 2.7)	
Inflammation	
CCR1 antagonist (fragment, 3.7)	
Etodolac (fragment, 3.7)	
Fanetizole (total, 2.8)	
Grossamide (total, 2.8)	
Rolipram (total, 2.8)	
Miscellaneous	
Atropine (total, 2.9)	
Canagliflozin (fragment, 3.8)	
Dantrolene (fragment, 3.8)	
Vildagliptin (fragment, 3.8)	

Abb. 1 Glossar der heterocyclischen APIs, Fragmente von heterocyclischen APIs und hochpotente Moleküle, die nach mehrstufigen kontinuierlichen Durchflussstrategien hergestellt wurden

entsprechend drei Hauptunterabschnitten präsentiert: (a) mehrstufige kontinuierliche Durchflussverfahren zur Herstellung von heterocyclischen aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffen (APIs), (b) mehrstufige kontinuierliche Durchflussverfahren zur Herstellung von fortgeschrittenen Fragmenten zur Herstellung von heterocyclischen APIs und (c) mehrstufige kontinuierliche Durchflussverfahren zur Herstellung von biologisch aktiven Molekülen und Bibliotheken von hochpotenten Molekülen. Die APIs werden nach ihren hauptbiologischen Aktivitäten/pharmazeutischen Anwendungen klassifiziert.

2 Mehrstufige kontinuierliche Durchflussprozesse zur Herstellung von heterocyclischen aktiven pharmazeutischen Verbindungen

Dieser Abschnitt fasst die repräsentativsten Beispiele für mehrstufige kontinuierliche Durchflussverfahren zur Herstellung von heterocyclischen aktiven pharmazeutischen Verbindungen zusammen. Beispiele, die Einzelschrittverfahren, auch sequenzielle, illustrieren, sind bewusst von dieser Übersicht ausgeschlossen. Heterocyclische aktive pharmazeutische Inhaltsstoffe sind nach ihrer hauptpharmazeutischen Aktivität in den folgenden Unterabschnitten angeordnet.

2.1 Chemotherapeutische Wirkstoffe

[ATR-Kinaseinhibitor] Kappe et al. berichteten über die Entwicklung eines kontinuierlichen Durchfluss-Sulfoxid-Imidationsprotokolls zur Herstellung von pharmazeutisch aktiven Inhaltsstoffen mit ATR-Kinaseinhibitoreigenschaften [1]. Die Reaktionsbedingungen beinhalteten das Pumpen eines fortgeschrittenen Sulfoxidintermediats **1** mit NaN_3 oder TMSN_3 in Gegenwart von rauchender Schwefelsäure, was das Ziel-Sulfoximin **2** mit einer Selektivität von $\sim 90\%$ nach einer Verweilzeit von nur 10–15 min bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ ergab (Abb. 2). Die Autoren stellten fest, dass das Ausgangssulfoxid in konzentrierter Schwefelsäure nicht sehr stabil war, und entwickelten einen alternativen zweiphasigen Imidationsprozess. TMSN_3 wurde als Imidationsreagenz verwendet, und $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ Zweiphasenbedingungen wurden erfolgreich in einem PFA-Spuldendurchflussreaktor implementiert. Bei der Reaktion entstand eine große Menge Gas (N_2), und eine Verweilzeit von 14 Minuten war notwendig, um die Reaktion bei 7 bar Gegendruck abzuschließen. Die Mischung wurde anschließend inline mit H_2O abgeschreckt. Phasentrennung, Neutralisation und Reextraktion mit einem organischen Lösungs-

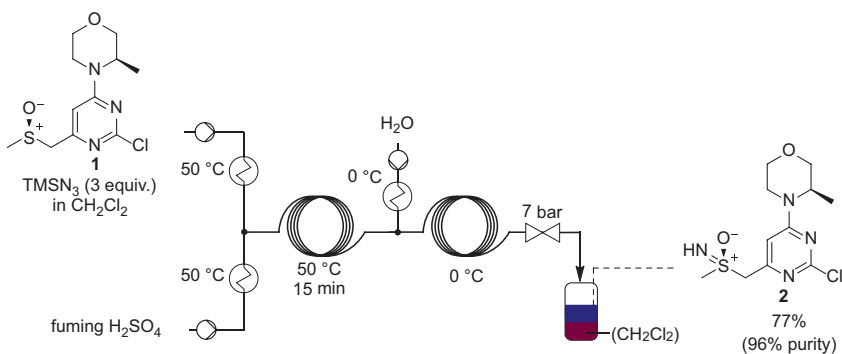


Abb. 2 Herstellung des ATR-Kinaseinhibitors **2** [1]

mittel lieferten das Produkt in ausgezeichneter Reinheit (96 %, HPLC) und guter Ausbeute, obwohl ein Verlust der Chiralität bemerkt wurde.

[Capecitabin] Jamison und Shen entwickelten ein kontinuierliches Durchflussverfahren zur Herstellung von Capecitabin (**7**) [2], einem 5'-Desoxyribonukleosidderivat, das bei der Behandlung von Brust- und Darmkrebs eingesetzt wird. Die Autoren verwendeten eine mikrofluidische Anordnung, die aus PFA-Kapillaren bestand (Abb. 3). Der erste Schritt beinhaltete die Glykosylierung von silylierten Stickstoffbasen wie **4** mit 5'-Desoxyribosederivaten in Gegenwart von Pyridiniumtriflat **3** als Katalysator. Es wurde beobachtet, dass die Reaktion mit mehreren Basen kompatibel war und die Zielverbindungen in ausgezeichneten Ausbeuten von 86–99 % (>98:2 d.r.) lieferte. Die anschließende Entfernung der Acetylenschutzgruppen erfolgte durch Mischen des Reaktoreffluents mit Natriumhydroxid in Wasser/MeOH. Eine solche Lösungsmittelkombination war entscheidend, um ganz und gar homogene Bedingungen zu halten und eine Verstopfung des Reaktors zu vermeiden.

Ein kritischer Aspekt des Prozesses zur Herstellung von **7** ist die Instabilität des Intermediats **6**, dessen Herstellung vollständig in den teleskopierten Prozess integriert wurde. Die Carbamatgruppe auf **6** wurde somit zwischen dem Glykosylierungs- und dem Entschützungs Schritt installiert. Pyridin und Pentylchloroformiat wurden bei 0 °C injiziert, um eine vorzeitige Zersetzung zu vermeiden, und Capecitabin (**7**) wurde in 72 % Ausbeute erzeugt.

[Galocitabin] Das von Jamison und Shen für Capecitabin (**7**) berichtete Verfahren wurde für die Herstellung von Galocitabin (**10**) [2] vereinfacht, einem oral verfügbaren 5-Fluorouracil-Prodrug mit antineoplastischer Aktivität. Im

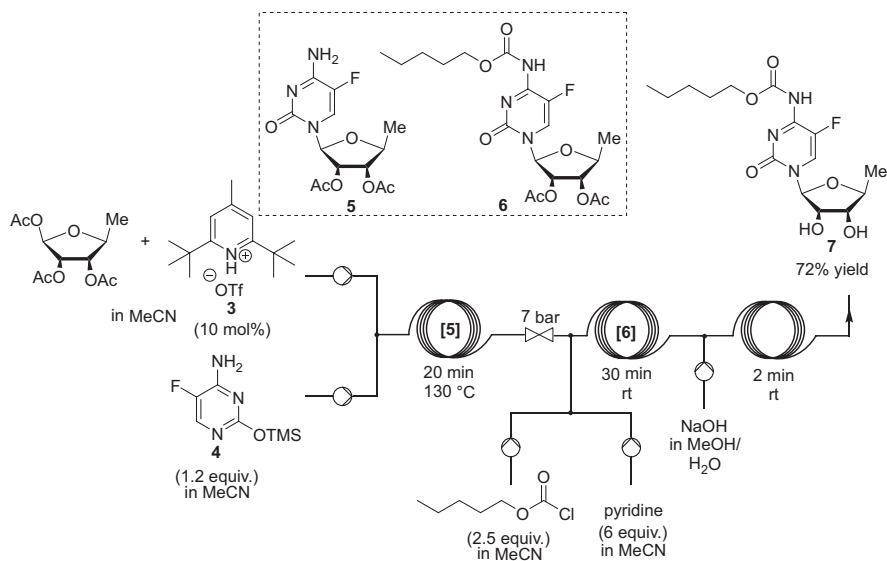


Abb. 3 Teleskopierter Prozess zur Herstellung von Capecitabin (**7**) [2]

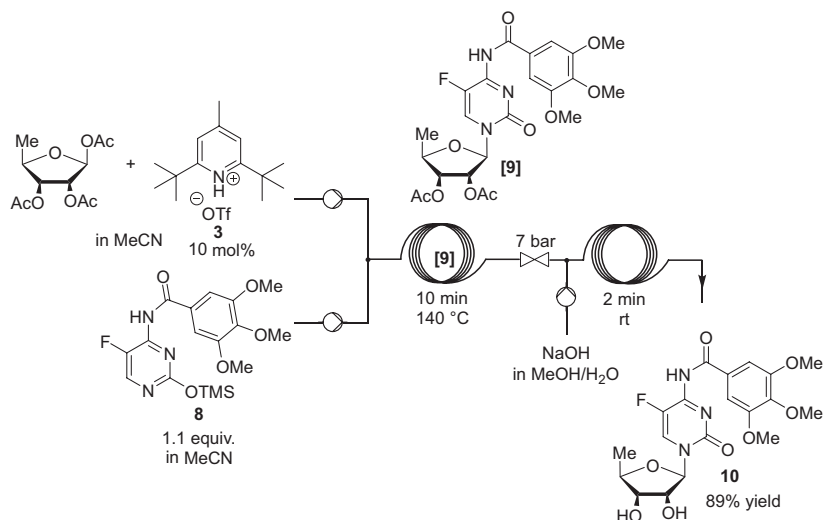


Abb. 4 Teleskopierter Prozess zur Herstellung von Galocitabin (**10**) [2]

Gegensatz zum für die Herstellung von Capecitabin verwendeten Carbamat **6** war das Zwischenprodukt **8** stabil und konnte direkt in einer Futterlösung verwendet werden. Eine zweistufige Sequenz wurde erfolgreich für die Herstellung des Medikaments Galocitabin (**10**) angewendet, wobei das Ausgangsmaterial **8** zuerst in Chargen hergestellt und direkt im Durchfluss-Setup verwendet wurde, was den Ziel-API mit einer Ausbeute von 89 % lieferte (Abb. 4).

[Gemcitabinmonophosphat] Ying et al. berichteten über ein kontinuierliches Verfahren unter Verwendung eines mesofluidischen Reaktors zur Synthese von natürlichen und nicht natürlichen 5'-Nucleotiden und Desoxynucleotiden einschließlich der Herstellung von Gemcitabinmonophosphat (Gemzar, **13**) [3]. Gemzar ist ein antineoplastisches Medikament. Das Verfahren ist konzeptionell einfach und basiert auf einer Zwei-Stufen-Reaktion (Phosphorylierung/Hydrolyse) mit im Vergleich zu Standardchargenverfahren deutlich reduziertem Überschuss an phosphorylierendem Reagenz und ohne Handhabung von chemischen Zwischenprodukten. Zusatzstoffe und Lösungsmittelwirkungen wurden untersucht, um den Prozess zu optimieren. Die Autoren stellten fest, dass das Vorhandensein einer Base einen drastischen Einfluss auf die Reaktion hatte und der Protonenschwamm (*N, N, N', N'*-Tetramethyl-1,8-Naphthalindiamin) als der effektivste ermittelt wurde, mit bis zu 85 % Ausbeute innerhalb von 15 min Verweilzeit. Die Reaktionsausbeute war auch sehr abhängig von der Mischeffizienz, und es wurde ein nach dem Prinzip der Multilaminierung arbeitender Spaltanlagenmikromixer LH25 eingesetzt. Auch der Innendurchmesser der PFA-Spule war kritisch. Die optimierten Parameter wurden anschließend auf eine Vielzahl von Nucleotiden angewendet, und es wurde eine ausgezeichnete Chemoselektivität berichtet, ohne die Bildung bemerkenswerter Nebenprodukte. Das kontinuierliche Verfahren

wurde anschließend auf die Herstellung von Desoxyribonukleotiden ausgedehnt, was ebenfalls sehr hohe Ausbeuten und Selektivitäten lieferte. Schließlich testeten die Autoren das Verfahren zur Herstellung von Gemcitabinmonophosphat (2'-Desoxy-2',2'-Difluor-5'-Cytidylicsäure, **13**). Unter den optimierten Bedingungen verlief die Reaktion effizient und Gemcitabinmonophosphat wurde in 78 % isolierter Ausbeute erhalten (Abb. 5). Ein typisches Verfahren wird unten illustriert. Zwei Futterlösungen, einschließlich Difluorverbindung **11** (0,4 M in Trimethylphosphat), optional in Gegenwart von Protonenschwamm, und POCl_3 (0,48 M in Trimethylphosphat) wurden durch einen statischen Mischer gemischt und zu einer ersten PFA-Spule geschickt, und die Reaktion wurde innerhalb von 15 min Verweilzeit bei Raumtemperatur abgeschlossen. Das Reaktoreffluent wurde anschließend mit einem Wasserstrom gemischt und für 1 min Verweilzeit in einer zweiten PFA-Spule (4 ml internes Volumen) reagiert. Das Rohprodukt wurde gesammelt und durch HPLC gereinigt (78 % Ausbeute).

[Imatinib] Imatinib (Gleevec, **19**) ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der von Novartis AG für die Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie entwickelt wurde. Die kontinuierliche Durchflusspräparation von Imatinib hat viel Aufmerksamkeit erregt [4, 5, 6, 7]. Ley et al. waren Pioniere in seiner kontinuierlichen Durchflusspräparation [5]. Die Autoren entwickelten eine einfache Durchflussanordnung, die aus Rohrflussspulen und mit Reagenzien oder Fängern gefüllten Patronen für die Inline-Reinigung und/oder spezifische chemische Umwandlung (Abb. 6) besteht. Die Anordnung verfügte auch über ein Inline-Lösungsmittelwechselverfahren. Die Flüssigkeiten wurden mit HPLC-Pumpen, Injektionsventilen und Probenschleifen verwaltet. Die erste Stufe zielte auf die Herstellung des Zwischenprodukts Amid **16**. Die Sequenz begann mit der Reaktion eines Polystyrol-DMAP (PS-DMAP)-Harzes, das in einer Glassäule enthalten war, mit Säurechlorid **14**. Letzteres wurde somit in einer aktivierten Form auf dem Harz gefangen. Dann wurde ein Strom, der Anilin **15** (0,2 M, 1 Äquiv. in CH_2Cl_2) enthielt, durch die Säule geleitet, wodurch er mit aktiviertem **14** reagierte und Amid **16** freisetzte. Das Reaktoreffluent wurde anschließend durch eine weitere mit polymergestütztem Dimethylamin (QP-DMA) gefüllte Säule geleitet, um säure-

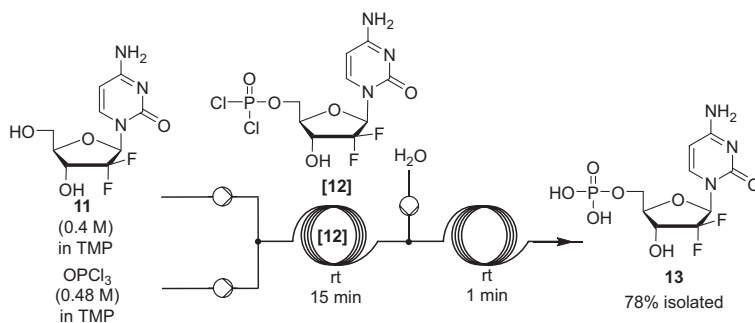


Abb. 5 Gemcitabinmonophosphat [3]

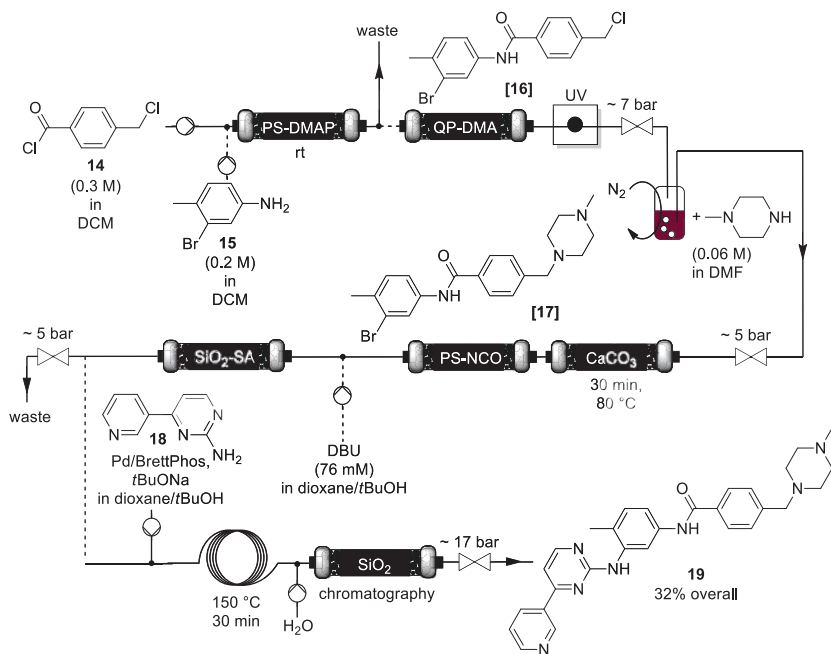


Abb. 6 Mehrstufige Herstellung von Imatinib [5]

haltige Nebenprodukte zu entfernen. Amid **16** wurde direkt nach der Offline-Verarbeitung in 78 %iger Ausbeute (>95 % Reinheit) isoliert. Dispersionseffekte verhinderten das direkte Teleskopieren von Stufe 1 mit den folgenden Schritten. Stattdessen fügten die Autoren einen UV-Spektrometer und einen Fraktions-sammler ein, um den Reaktionsfortschritt zu überwachen. Amid **16** wurde in einer Lösung von 1-Methylpiperazin (0,06 M, 2 Äquiv., in DMF) gesammelt, wodurch eine homogene Lösung entstand, die in die nächste Stufe der Synthese injiziert werden konnte. Ein System, bestehend aus einem Stickstofffluss und einem Kondensator, wurde entwickelt, um CH₂Cl₂ zu verdampfen, da gezeigt wurde, dass es die Umwandlung im nächsten Schritt beeinflusste. Es beinhaltete eine S_N2-Verdrängung durch die Reaktion von **16** mit 1-Methylpiperazin in einer mit CaCO₃ gefüllten Säule, die bei 80 °C (Gegendruck von 100 psi) betrieben wurde. Das Reaktoreffluent wurde anschließend zu einer Patrone mit polystyrolgestütztem Iso-cyanat (PS-NCO) geleitet, um unreaktives 1-Methylpiperazin zu entfernen, was zu einer 70 %igen Umwandlung führte. Der Strom, der das Zwischenprodukt **17** enthielt, wurde dann in eine Säule mit kiesel-säuregestützter Schwefelsäure (SiO₂-SA) geleitet, um eine Fang- und Freisetzung-Reinigung durchzuführen. Die Säule wurde mit MeOH gespült und das Produkt **17** wurde dann durch Spülen der Säule mit einer Lösung von DBU in 1,4-Dioxan/tBuOH (76 mM) freigesetzt. Das gewünschte Produkt **17** wurde in 80 %iger isolierter Ausbeute (>95 % Reinheit) erhalten. Keine weitere Reinigung war erforderlich. Die letzte Stufe beruhte auf

einer Buchwald-Hartwig-Kupplung zwischen Bromid **17** und Verbindung **18** unter Verwendung eines BrettPhos-Pd-Präkatalysators in Gegenwart von *t*BuONa bei 150 °C innerhalb von 30 Minuten Verweilzeit. Am Ende des Reaktors war die Zugabe eines Wasserstroms notwendig, um das angesammelte NaBr zu lösen. Das Reaktoreffluent wurde einer Chromatografie auf Kieselgel (Biotage SP1 Reinigungssystem) unterzogen, um das Endprodukt **19** in 69 %iger Ausbeute (32 % gesamt, 95 % Reinheit) zu erhalten.

Die gleiche Gruppe berichtete einige Jahre später über ein aktualisiertes Verfahren [6]. Alternative Wege wurden in Betracht gezogen und die Reaktionsbedingungen wurden optimiert, um die Unlöslichkeit mehrerer Zwischenprodukte zu umgehen. Eine Inline-UV-Reaktionsüberwachung wurde an entscheidenden Stellen im Reaktor implementiert und der Prozess wurde auf verschiedene biologisch aktive Analoga von Imatinib ausgeweitet. Buchwald berichtete über eine allgemeine und effiziente Methode für die C-N-Kreuzkupplung unter Verwendung von *N,N*-Dimethyloctanamid (DMO) als katalytisches Co-Lösungsmittel für zweiphasige kontinuierliche Durchflussanwendungen [7]. Die Methode war geeignet für die Herstellung einer Vielzahl von Biarylaminen und wurde in eine zweistufige Sequenz integriert, die Phenole in Biarylamine, einschließlich Imatinib, über Triflate oder Tosylate umwandelte. Alle Zuführungen wurden mit Spritzenpumpen gehandhabt (Abb. 7). Der erste Schritt, der die Kupplung von 4-Chloromethylbenzoylchlorid (**14**) mit 3-Brom-4-methylanilin (**15**) beinhaltete, wurde unter 2-MeTHF/H₂O-Zweiphasenbedingungen in Gegenwart von KOH durchgeführt. Die vollständige Umwandlung in das Amid **16** wurde innerhalb von 3 Minuten Verweilzeit bei Raumtemperatur (87 % Ausbeute) in einer PFA-Spule erreicht. Der nächste Schritt beinhaltete die nukleophile Substitution von benzylichem Chlorid **16** mit 1-Methylpiperazin und wurde direkt mit dem Reaktoreffluent des ersten Schritts durchgeführt. 1-Methylpiperazin wurde als wässrige Lösung injiziert und die Mischung wurde anschließend durch eine mit SS-Pulver gefüllte SS-Säule geleitet und bei 120 °C betrieben. Die Reaktion wurde innerhalb von 15 Minuten Verweilzeit (84 % Ausbeute) abgeschlossen. Der letzte Schritt beinhaltete

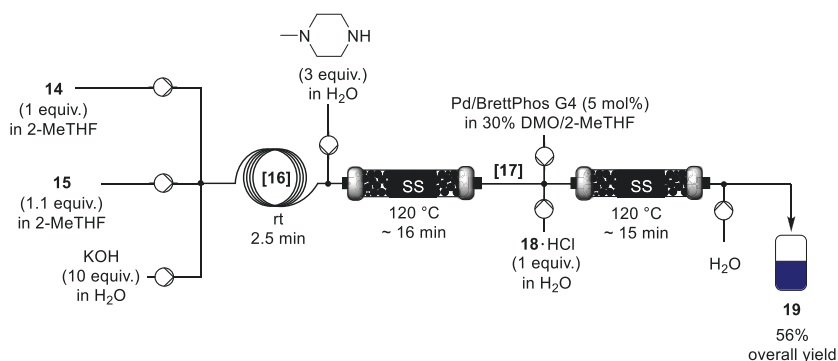


Abb. 7 Kontinuierliche Durchflusspräparation von Imatinib (**19**) [7]

die *C-N*-Kreuzkupplung des Zwischenprodukts **17** mit 2-Aminopyrimidinhydrochlorid **18**·HCl unter Verwendung von 5 Mol-% BrettPhos G4 Precatalyst (in 30 % *N,N*-Dimethyloctanamid/2-MeTHF). Letzteres wurde direkt in den Reaktoreffluent des Schritts 2 injiziert, gleichzeitig mit der Injektion von **18**·HCl (1 Äquiv.) in Wasser durch eine Kreuzverbindung. Aufgrund der hohen Selektivität von BrettPhos für die Kupplung von primären Aminen war die Entfernung von überschüssigem 1-Methylpiperazin nicht erforderlich. Die Reaktion wurde zu einem SS-Packbettreaktor (Packmaterial: SS-Pulver) für maximale Mischungseffizienz der beiden Phasen geschickt. Die Verweilzeit im letzten Reaktor betrug 15 min und Imatinib wurde nach einem chargenweisen Downstream-Prozessschritt mit einer Gesamtausbeute von 56 % isoliert.

[Osimertinib] AZD9291, auch bekannt als Osimertinib (Tagrisso, **21**), ist ein irreversibler Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Kinaseinhibitor. Der letzte Schritt seiner Synthese, eine Amidbindungsbildung gefolgt von einer Eliminierung, wurde in einem PTFE-Spuldendurchflussreaktor mit Implementierung einer Online-HPLC-Analyse und einem Selbstoptimierungsalgorithmus berichtet [8]. Der Algorithmus enthielt eine Rückkupplungsschleife, die HPLC-Daten aus vorherigen Läufen nutzte, um neue Sätze von Reaktionsbedingungen zu generieren. Eine vorläufige Optimierung mit 2,4-Dimethoxyanilin als Modellssubstrat lieferte nützliche Reaktionsinformationen, ohne hochwertiges Material zu verschwenden. Das Durchflussverfahren wurde anschließend auf die Synthese von **21** angewendet, das nach 42 experimentellen Punkten, die in 26 h generiert wurden, und nur 10 g eingesetztem Ausgangsmaterial mit 89 % Ausbeute erhalten wurde (Abb. 8).

[Oxomaritidin] (±)-Oxomaritidin (**31**) ist ein zytotoxisches Alkaloid, das häufig in Pflanzen aus der Familie der Amaryllidaceae vorkommt. Ley et al. berichteten über einen mehrstufigen Durchflussprozess zur Synthese des Alkaloids **31** [9]. Es basierte auf mikrofluidischen Pumpsystemen und verschiedenen Säulen mit immobilisierten Reagenzien, Katalysatoren und Fängern, die nach sieben

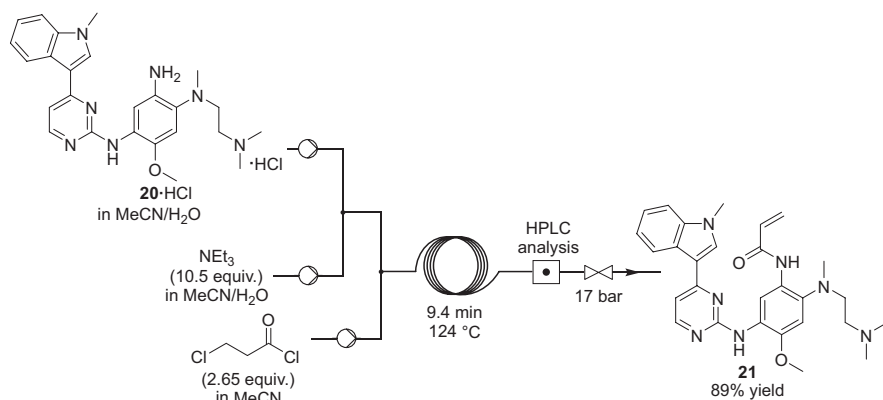


Abb. 8 Selbstoptimierende kontinuierliche Durchflusspräparation von Osimertinib (**21**) [8]

Stufen zusammengesetzt wurden (Abb. 9). Die erste Stufe bestand darin, einen Strom von 4-(2-Bromethyl)phenol **22** (MeCN/THF 1:1) in einer Glassäule mit einem Azidaustauscherharz (PS-N₃) bei 70 °C in einem Syrris-*AFRICA*-Durchflusssystem zu reagieren. Bromid **22** wurde quantitativ in das entsprechende Azid **23** umgewandelt. Das Reaktoreffluent wurde anschließend durch eine zweite Säule geleitet, die ein polymergestütztes Phosphin (PS-PR₂) enthielt, wodurch das Zwischenprodukt Azid **23** als das entsprechende aza-Wittig-Zwischenprodukt **24** eingefangen wurde. Die Oxidation von kommerziell erhältlichem Benzylalkohol **25** wurde parallel in einer mit Tetra-*N*-alkylammonium-Perruthenat (PS-RuO₄) gefüllten Säule durchgeführt. Das Reaktoreffluent, das das entsprechende Aldehyd **26** enthielt, wurde durch die Säule mit dem aza-Wittig-Zwischenprodukt **24** umgeleitet, wodurch das Imine **27** in THF produziert wurde. Imine **27** wurde anschließend in einem ThalesNano-H-Cube mit einer 10 % Pd/C-Kartusche hydriert. Das Reaktoreffluent, das das Benzylaminderivat **28** enthielt, wurde anschließend in einem Vapourtec-V-10-Lösungsmittelverdampfer verarbeitet und schließlich in CH₂Cl₂ gelöst. Die nächste Stufe bestand darin, das Amin **28** mit Trifluoressigsäureanhydrid in einem Glasmikrofluidikchip bei 80 °C (3,5 Minuten Verweilzeit)

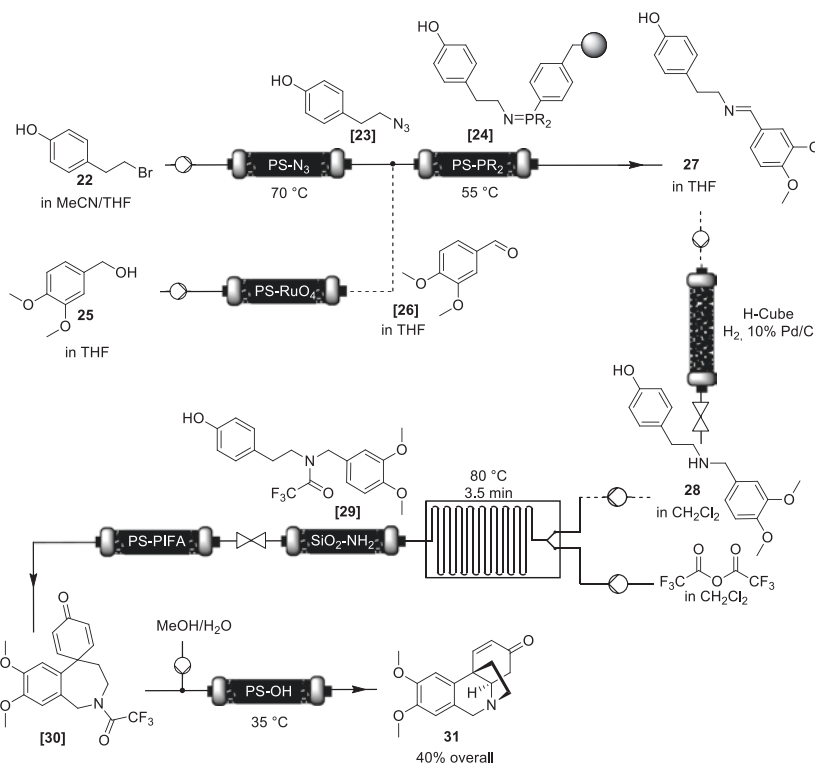


Abb. 9 Mehrstufige kontinuierliche Durchflusspräparation von Oxomaritidin (**31**) [9]

zeit) zu reagieren, wodurch Trifluoressigsäureamid **29** entstand. Das Reaktoreffluent wurde anschließend durch eine kurze Fangsäule geleitet, die ein Siliciumdioxid-gestütztes primäres Amin ($\text{SiO}_2\text{-NH}_2$) zur Entfernung von überschüssigem TFAA oder Resttrifluoressigsäure enthielt. Ein Druckregler wurde stromabwärts eingefügt, um überhitzte Bedingungen in CH_2Cl_2 zu ermöglichen. Das gereinigte Effluent wurde dann zu einer Säule umgeleitet, die mit polymergestütztem (di-trifluoressigsäureoxyido)benzol (PS-PIFA) gefüllt war, und das Amid **29** unterzog sich einer oxidativen phenolischen Kupplung zum 7-gliedrigen tricyclischen Zwischenprodukt **30**. Der Reaktionsstrom wurde anschließend durch eine weitere Säule geleitet, die ein Hydroxidaustauscherharz (PS-OH) enthielt, um das Amid zu hydrolysieren und eine intramolekulare Michael-Addition zu Oxomaritidin (**31**) zu fördern. Das Reaktoreffluent wurde anschließend offline verarbeitet und die gewünschte Verbindung wurde mit einer Gesamtausbeute von 40 % (90 % Reinheit) gewonnen. Eine umfassende Untersuchung jedes einzelnen Schritts ergab, dass die phenolische Kupplung den gesamten Prozess mit einer mageren Ausbeute von 50 % begrenzte.

[Ribociclib] Ein Team von Novartis Pharma AG berichtete über die kontinuierliche Durchflusssynthese von Ribociclib (**35**), einem CDK4/CDK6-Inhibitor mit potenzieller Aktivität zur Behandlung von Brustkrebs und pädiatrischen soliden Tumoren [10]. Die beiden letzten Reaktionen der Sequenz, nämlich eine Aminierung und eine anschließende Bocdeprotektion, wurden in Chargen optimiert und dann in einen PFA-kontinuierlichen Durchflussreaktor übertragen (Abb. 10). Der ursprüngliche Aminierungsschritt basierte auf einer Buchwald-Hartwig-Pd-katalysierten Reaktion, aber die Autoren entschieden sich für eine metallfreie Alternative, um die Produktionskosten zu senken. Nach einer vorläufigen Untersuchung von Basen und Lösungsmitteln wurde LiHMDS in THF als die beste Kombination zur Förderung der Aminierung identifiziert. Anschließend wurde der Deprotek-

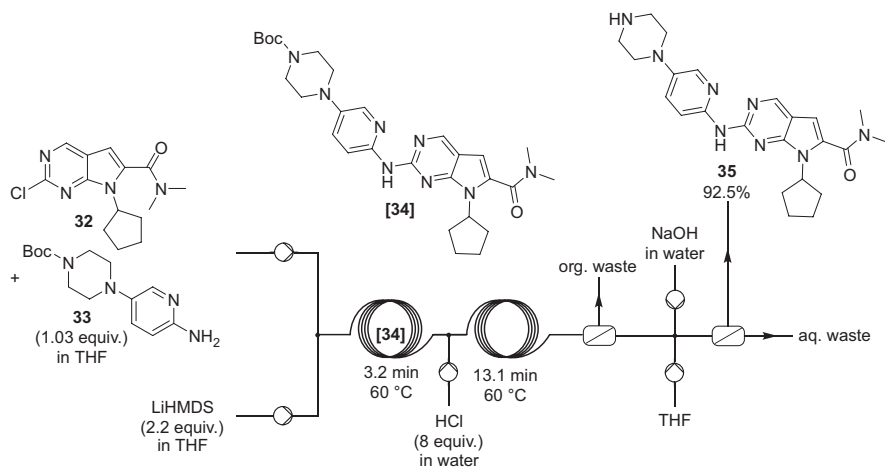


Abb. 10 Kontinuierliche Durchflusspräparation von Ribociclib (**35**) [10]

tionschritt des Zwischenprodukts **34** mit wässriger HCl teleskopiert. Zwei Inline-Reinigungsschritte wurden stromabwärts eingefügt. Es handelte sich dabei um eine Flüssig-Flüssig-Trennung gefolgt von einer pH-Anpassung auf alkalisch, um **35** als freie Base freizusetzen. Ribociclib (**35**) wurde mit einer Gesamtausbeute von 92,5 %, einer Reinheit von 95 % und einer Produktivität von 51 g h⁻¹ erhalten.

2.2 Antivirale Wirkstoffe

2.2.1 HIV/AIDS-Medikamente

[Efavirenz] McQuade und Seeberger entwickelten einen halbkontinuierlichen Prozess, der das HIV-Behandlungsmedikament *rac*-efavirenz (**40**) mit einer Gesamtausbeute von 45 % liefert [11, 12]. Im Gegensatz zu den herkömmlichen industriellen Verfahren, die in der Industrie entwickelt wurden (Merck, fünfstufiges Produktionsverfahren aus *p*-Chloranilin; Lonza, vierstufige Synthese aus 1,4-Dichlorbenzol), entwickelten die Autoren eine viel direktere und effizientere Strategie mit weniger toxischen und effektiveren Reagenzien (Abb. 11 und 12). Die Methode basiert auf einer zentralen einstufigen Kupfer-katalysierten Installation/Cyclisierung des Carbamatrings von Efavirenz. Drei verschiedene Stufen wurden in getrennten Durchflussmodulen entwickelt. Ein Vapourtec-E-Series-System wurde zum Pumpen der Chemikalien verwendet, und die Spulenreaktoren wurden mit Standard-HPLC-Anschlüssen, PTFE-Schläuchen und ETFE-Statikmischern konstruiert. Die Autoren argumentierten, dass die effizienteste Methode zur Synthese des Propargylalkoholvorläufers **39** zwei *n*BuLi-vermittelte Lithierungsschritte nutzen würde, die bekanntermaßen sehr empfindlich auf lokale Stöchiometrie und Wärmemanagement reagieren. Der erste Schritt beinhaltete eine ortho-Lithierung von 1,4-Dichlorbenzol und eine anschließende Trifluoroacylierungsreaktion des Zwischenprodukts **36** mit Trifluoroacetylmorpholin (Abb. 11). Ein Festbettreaktor,

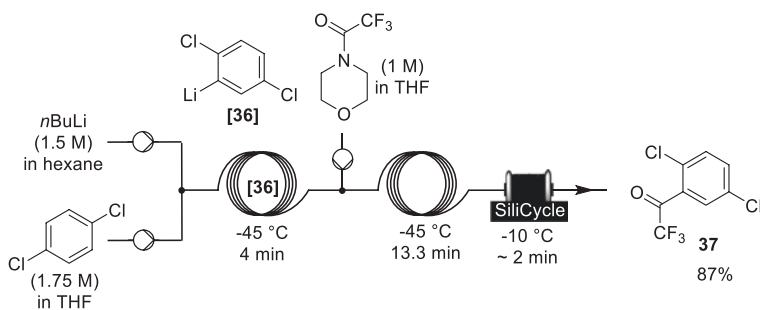


Abb. 11 Mehrstufige Vorbereitung des Zwischenprodukts **37** auf dem Weg zu *rac*-efavirenz (**40**) [11]

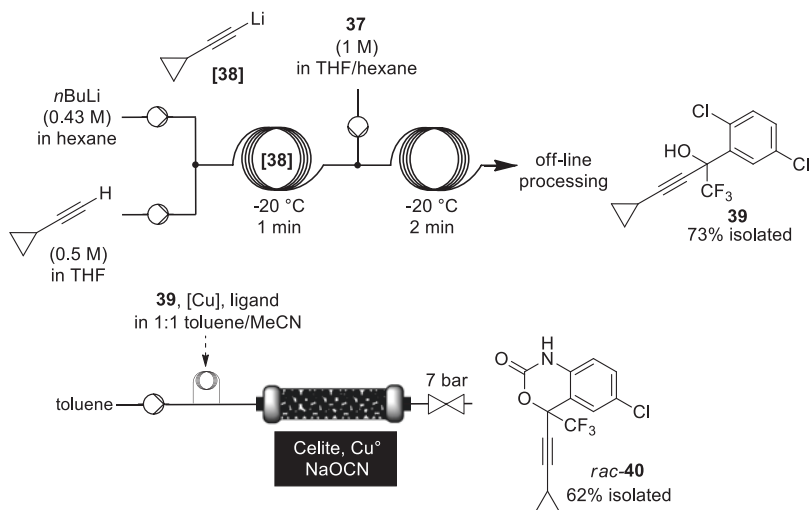


Abb. 12 Mehrstufige Vorbereitung von *rac*-efavirenz (**40**) [11, 12]

der mit wasserfreiem Siliciumdioxid (SiliCycle Silica) gefüllt war, wurde stromabwärts eingefügt, um das Reaktoreffluent bei -10 °C zu löschen. Die optimierten Bedingungen führten zu einer Ausbeute von 87 % innerhalb einer Gesamtverweilzeit von 17,3 Minuten (4 Minuten in Schleife 1 und 13,3 Minuten in Schleife 2) bei -45 °C .

Der zweite Schritt beinhaltete die nukleophile Addition von Lithiumcyclopropylacetylid zum rohen Zwischenprodukt Trifluorketon **37** (Abb. 12). Die Reaktion war äußerst effizient, und eine Umwandlung von 92 % wurde in weniger als 2 Minuten Verweilzeit bei -20 °C mit einer 0,5-M-Lösung von Cyclopropylacetylen (in THF) und einer 0,43-M-Lösung von *n*BuLi (in Hexan) erreicht. Die Anwesenheit von unreaktivem Alkin sowie geringen Mengen anderer Nebenprodukte erforderte eine Offline-Reinigung, und quartäres Propargylalkohol **39** wurde insgesamt in 73 % Ausbeute isoliert. Der letzte Schritt nutzte eine mit Celite, NaOCN und Cu⁰ (0,5 Äquiv.) gefüllte Säule. Eine Einspritzschleife wurde stromaufwärts der Säule eingefügt und wurde für die Einspritzung einer Lösung des gereinigten Alkohols **39** (0,2 M), eines Cu(II)-Salzes wie Cu(OTf)₂ (typ. 5 Mol-%) und eines Liganden wie *trans*-*N,N'*-dimethyl-1,2-cyclohexandiamin in einer 1:1-Toluol/Acetonitrilmischung (Abb. 12) verwendet. Eine sehr hohe Umwandlung von Alkohol **39** wurde beobachtet (60 Minuten Verweilzeit), mit isolierten Ausbeuten von 62 % in *rac*-efavirenz (**40**) nach der Offline-Verarbeitung.

2.2.2 Antivirale Pharmazeutika

[AS-136A] Jamison berichtete über ein kontinuierliches Durchflusssystem, das die modulare Synthese von hochfunktionalisierten fluorierten Pyrazolen und Pyrazolinen ermöglicht, einschließlich des Masertherapeutikums AS-136A (**45**) [13]. Das System basierte auf der Umwandlung von fluorierten Aminen in Diazomethanderivate und den anschließenden [3 + 2] Cycloadditionen mit Alkenen oder Alkinen. Die entsprechenden Zwischenprodukte mit einem Azolgerüst wurden dann sequenziell modifiziert durch zusätzliche Reaktormodule, die verschiedene Schritte durchführten, einschließlich *N*-Alkylierung und Arylierung, Deprotektion und Amidierung. Die Autoren berichteten über eine beeindruckende molekulare Vielfalt, einschließlich Agrochemikalien und pharmazeutischen Verbindungen. Die Einrichtung basierte vollständig auf PFA-Mikrofluidikspulen. Der Artikel präsentierte auch die teleskopische Herstellung von AS-136A (**45**), nach einer vierstufigen Sequenz, mit einer Gesamtverweilzeit von 31,7 Minuten und einer Ausbeute von $1,76 \text{ g h}^{-1}$ (Abb. 13). Der Prozess begann mit der Optimierung der Bildung von 2,2,2-Trifluormethyldiazomethan (**41**) aus der Reaktion von 2,2,2-Trifluorethylamin (1,6 M in CH_2Cl_2 in Gegenwart von 0,32 M AcOH) und *t*BuONO (1,9 M in CH_2Cl_2) bei 60°C in einem ersten Modul. Die Bildung von **41** wurde dann teleskopiert zu einer [3 + 2] Cycloaddition mit Ethylpropiolat in einem zweiten Modul bei 90°C . Die Bildung von **41** erforderte nur 5 Minuten bei 60°C , und die [3 + 2] Cycloaddition nur 10 Minuten Verweilzeit bei 90°C , um quantitativ **42** zu ergeben. Die Kombination beider Schritte im selben mikrofluidischen Element bei 90°C führte zu einem signifikanten Rückgang der Ausbeute, wahrscheinlich als Folge der thermischen Instabilität von **41**. Das nächste

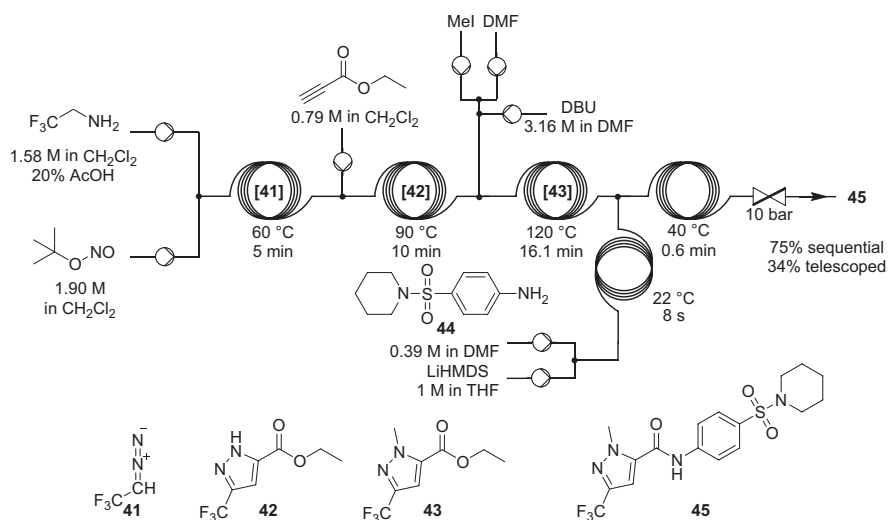


Abb. 13 Mehrstufige kontinuierliche Durchflussherstellung des Masertherapeutikums AS-136A **45** [13]

Modul kümmerte sich um die Methylierung von 3-Trifluormethylpyrazol **42**. Weitere Optimierungen zeigten, dass DBU und MeI bei 120 °C für 16 Minuten die geeignetsten Bedingungen zur Bildung der alkylierten Verbindung **43** lieferten. Das letzte Modul führte die direkte Amidierung von **43** durch, indem eine 1-M-LiHMDS-Lösung mit 4-(Piperidin-1-ylsulfonyl)anilin (**44**, 0,39 M, in DMF) mit **43** bei 40 °C innerhalb von weniger als 1 Minute Verweilzeit kombiniert wurde. Das System konnte vollständig teleskopiert werden, obwohl niedrigere Ausbeuten erzielt wurden (34 %). Die sequenzielle Strategie, bei der jedes Modul unabhängig betrieben wurde, führte zu einer Gesamtausbeute von 75 %.

[Edoxudin] Desoxynucleoside sind eine Klasse von Verbindungen mit einzigartigen biologischen Eigenschaften wie antitumorale und antivirale Aktivitäten. Insbesondere ist Edoxudin (**51**) ein auf Desoxynucleosid basierendes antivirales Medikament. Es ist ein Analogon von Thymidin und hat sich als wirksam gegen das Herpes-simplex-Virus erwiesen. Jamison und Shen bereiteten 2'-Desoxy- und 2',3'-Didesoxynucleoside in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor vor [14, 15]. Die Reaktionssequenz basiert auf einer zuvor berichteten Batch-Strategie und beinhaltet die Derivatisierung des C2'-Alkohols eines geschützten Riboses in *m*-CF₃-Benzoat **46**, gefolgt von der Kupplung mit einer TMS-geschützten stickstoffhaltigen Base **47**. Die Trifluormethylbenzoatgruppe begünstigt eine hohe Diastereoselektivität gegenüber **48** und wird dann durch einen photosensibilisierten Elektronentransfer entfernt, dem eine chemisch ausgelöste Entfernung der anderen Schutzgruppen folgt (Abb. 14). Die photochemische Reaktion wurde in einem

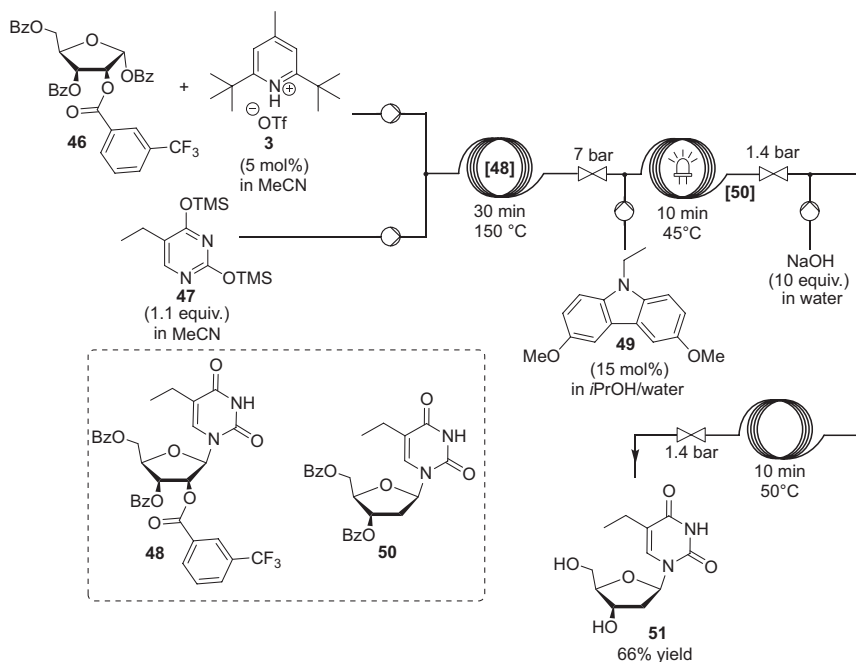


Abb. 14 Teleskopische mehrstufige kontinuierliche Durchflusssynthese von Edoxudin (**51**) [15]

kontinuierlichen Durchflussphotoreaktor untersucht, der eine mitteldruckige Hg-Lampe mit einer Pyrex-Hülle (280 nm Cutoff) und eine um die Lampe gewickelte Quarzspule kombiniert. Verschiedene Photosensibilisatoren wurden an einer Modellreaktion evaluiert, und 3,6-Dimethoxy-9-ethylcarbazol **49** wurde als das effizienteste für die Produktion des Zwischenprodukts **50** identifiziert.

Nach Erweiterung des Substratspektrums wurde eine alternative Einrichtung konzipiert, bei der ein Strom von wässrigem NaOH nach dem photochemischen Reaktor eingeführt wurde, um die Entfernung der verbleibenden Bz-Schutzgruppen auszulösen. Zusätzlich wurde die Kondensation der stickstoffhaltigen Base mit der geschützten Ribose auch vor dem photochemischen Reaktor implementiert, und diese dreistufige kontinuierliche Durchflusseinrichtung erwies sich als effizient für die Herstellung des Medikaments Edoxudin (**51**) mit einer Ausbeute von 66 %.

2.3 Antiparasitäre und antibiotische Pharmazeutika

2.3.1 Malaria

[Artemisinin und Derivate] Antimalariamedikamente haben erhebliche Aufmerksamkeit von der wissenschaftlichen Gemeinschaft auf sich gezogen, insbesondere die Entwicklung effizienter und dennoch erschwinglicher Prozesse dafür. Artemisinin ist ein Sesquiterpen-Endoperoxid, das heutzutage Teil der Standardbehandlung gegen Malaria ist. Artemisinin und seine Derivate sind die am meisten untersuchten Antimalariaverbindungen in der kontinuierlichen Durchflusschemie. Der erste Versuch, Dihydroartemisinin (**53**) aus Artemisinin (**52**) herzustellen, geht auf das Jahr 2012 zurück. Dihydroartemisinin wird in Artemisininkombinationstherapien zur Behandlung von Malaria eingesetzt. Lapkin et al. demonstrierten die Reduktion von Artemisinin (**52**) zu Dihydroartemisinin (**53**) in einem Glaschipdurchflussreaktor [16]. Da das Hochskalieren von Chargen berüchtigt mühsam und möglicherweise gefährlich mit instabilen Verbindungen wie Peroxiden ist, betrachteten die Autoren die Durchflusschemie als eine vielversprechende Alternative. Trotz der Herausforderungen, die mit der Handhabung von festen Reduktionsmitteln unter Durchflussbedingungen verbunden sind, wurden NaBH_4 , $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$, $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ und LiBHET_3 als potenzielle Reduktionsmittel bewertet. LiBHET_3 wurde als das vielversprechendste identifiziert, da es eine erhöhte Ausbeute, kürzere Reaktionszeiten und eine größere Temperaturtoleranz bietet. Die Reaktion wurde dann auf kontinuierlichen Durchfluss umgestellt, wobei THF und dann biosourcetes 2-MeTHF als Lösungsmittel verwendet wurden (Abb. 15). Essigsäure wurde stromabwärts des Reaktors injiziert, um das verbleibende Reduktionsmittel zu neutralisieren. In 2-MeTHF konnte eine Ausbeute von 94 % bei 25 °C und einer Verweilzeit von 20 s erzielt werden, was eine erhebliche Verbesserung der aktuellen Batch-Verfahren dar-

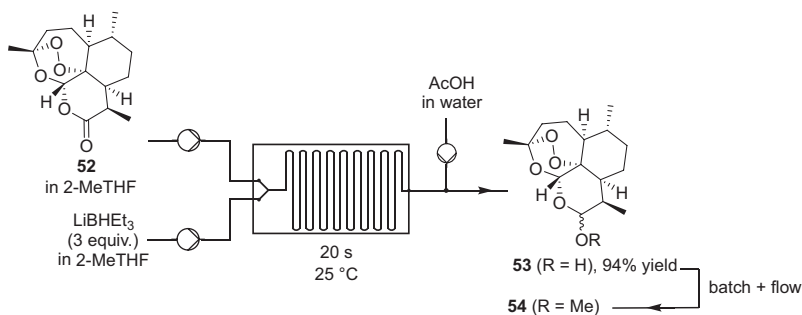


Abb. 15 Reduktion von Artemisinin zu Dihydroartemisinin (**53**) [16, 17]

stellt. Die Autoren entwickelten anschließend eine kontinuierliche Etherifizierung von **53** zur Herstellung von Artemether (**54**) [17], das ebenfalls in Artemisinin-kombinationstherapien zur Behandlung von Malaria eingesetzt wird. Zunächst wurde eine Batch-Optimierung mit Amberlyst-15 und QuadraSil als sauren Katalysatoren durchgeführt, was die Reaktionsrate erheblich erhöhte. Darüber hinaus wurde bei QuadraSil im Gegensatz zu Amberlyst-15 kein Auslaugen und keine Deaktivierung festgestellt. Unter kontinuierlichen Durchflussbedingungen wurden ähnliche katalytische Verhaltensweisen beobachtet. Die Reduktions- und Etherifizierungsschritte wurden jedoch nicht teleskopiert, und eine Zwischenreinigung offline war notwendig.

Seeberger et al. entwickelten einen mehrstufigen Prozess zur Herstellung von Artemisinin (**52**) [18]. Ihr ursprünglicher Bericht beschrieb die Implementierung des dreistufigen Prozesses zur Umwandlung von Dihydroarteminsäure (**55**) in Artemisinin (Abb. 16). Das Verfahren kombinierte eine Photooxidation mit Singulett-Sauerstoff, eine säurevermittelte Hock-Spaltung und eine Triplett-Sauerstoffoxidation, und das Verfahren wurde in Folgepapieren weiter optimiert [19,

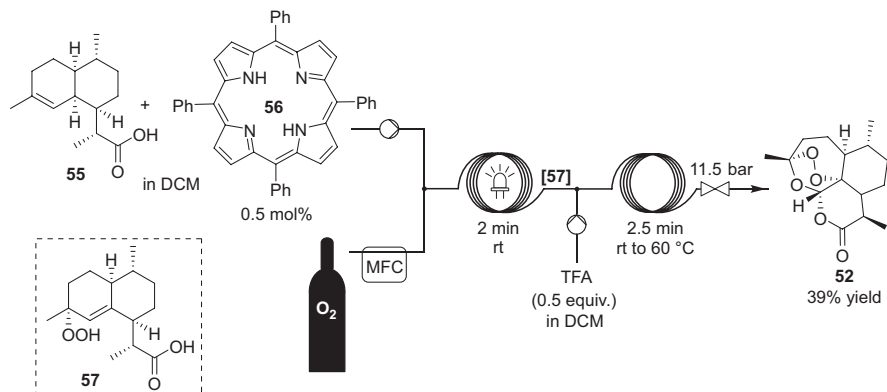


Abb. 16 Kontinuierliche Durchflusserstellung von Artemisinin [18]

20]. Die erste Stufe beinhaltete die Photooxidation von **55** und wurde in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor optimiert, der aus einem FEP-Schlauch bestand, der um eine Mitteldruckquecksilberlampe gewickelt war. Sauerstoff wurde mit einem durchzugeführt und mit der Lösung des Ausgangsmaterials und des Photosensibilisators gemischt.

DCM wurde als Lösungsmittel ausgewählt aufgrund seiner nicht brennbaren Natur und Tetraphenylporphyrin (**56**) als Photosensibilisator, aufgrund seiner Beständigkeit gegenüber Photobleaching und seinem hohen Quantenausbeute. Das Zwischenprodukt Allylhydroperoxid **57** wurde in 75 % Ausbeute erhalten. Als Nächstes wurden Hock-Spaltung und anschließende Triplett-Sauerstoffoxidation zuerst in einer Batch-Einrichtung optimiert. Mehrere Lewis- und Brønsted-Säuren wurden in Gegenwart von Sauerstoff bewertet, und TFA lieferte die besten Ergebnisse und lieferte 50 % Ausbeute von **52**. Die Reaktion wurde dann auf kontinuierliche Durchflussbedingungen umgestellt, und eine vollständige Teleskopierung wurde versucht. Die TFA-Lösung wurde nach dem Photooxidationsreaktor injiziert, da die Protonierung von **56** dessen Effizienz als Photosensibilisator verringerte. Artemisinin wurde insgesamt in 39 % Ausbeute erhalten, mit einer Produktivität von 200 g Tag⁻¹.

Die gleichen Autoren berichteten später über einige Verbesserungen ihres ursprünglichen Verfahrens [19]: (a) Toluol wurde als Lösungsmittel anstelle von Dichlormethan ausgewählt, was die Ausbeute verbesserte, (b) 9,10-Dicyanoanthracen (9,10-DCA, **58**) wurde als Photosensibilisator verwendet (9,10-DCA ist nicht protonierbar, und daher konnte TFA dem Photosensibilisator und dem Substratfeed vor dem Photooxidationsschritt zugefügt werden), was zur Verwendung eines einzigen Feedstocks führte, (c) 420 nm LED wurden anstelle einer Mitteldruck-Hg-Lampe verwendet, und (d) die Photooxidationstemperatur wurde auf -20 °C geändert, was die Selektivität erhöhte. Die modifizierte Einrichtung verbesserte die Ausbeute von 39 auf 65 %.

Ein weiterer Artikel von Seeberger et al. illustrierte ihren letzten Versuch, In-line-IR-Analysen und Inline-Reinigungen in die kontinuierliche Durchflusspräparation von Artemisinin und Derivaten zu integrieren (Abb. 17) [20]. Zunächst wurde der dreistufige Eintopfprozess, der eine Sequenz von Photooxidation mit Singulett-Sauerstoff, TFA-vermittelte saure Hock-Spaltung und Triplett-Sauerstoffoxidation auf **55** in Richtung Artemisinin beinhaltet, wie in [18, 19] berichtet durchgeführt. Die Anordnung wurde dann auf eine mit NaBH₄/Celite gepackte Säule erweitert, um die Reduktion der Estergruppe von **52** in das entsprechende Hemiketal **53** durchzuführen. Die Autoren berichteten, dass in vielen Fällen Verstopfungen auftraten und eine weitere Optimierung notwendig war. Es wurde festgestellt, dass das Mischen von NaBH₄ und Celite mit LiCl und Li₂CO₃ die Reduktion (In-situ-Bildung von LiBH₄) beschleunigte und das in dem Reaktionsstrom vorhandene TFA pufferte. Zusätzlich ermöglichte Ethanol als Co-Lösungsmittel einen längeren Betrieb ohne Verstopfung. Das Effluent des Reaktors wurde dann entgast, mit Wasser gewaschen, um das bei der Reduktion gebildete Alkoxyboran zu spalten, und dann mit einem Strom von MeOH/Trimethylorthoformiat/HCl kombiniert, um Artemether (**54**) im dritten Modul zu

angewendet. Zunächst wurde Hexan injiziert, um Verunreinigungen auszufällen, und die Lösung wurde durch wechselnde Filter geleitet, die eine kontinuierliche Filtration ermöglichten. Das lösliche Material wurde dann zu einem System geleitet, das aus fünf wechselnden Chromatographiesäulen bestand, das auch eine kontinuierliche Reinigung mit fünf Elutionsschritten ermöglichte. Die Fraktion, die **60** enthielt, wurde schließlich zu einem kontinuierlichen Kristallisator geleitet, der Hexan als Antilösungsmittel verwendete. Die Reinigungsstrategie ergab eine Reinheit von $>99,5\%$, die den USP-Standards entspricht, mit einer Wiederfindungsrate von 48% des API **60**.

Kappe et al. entwickelten ein kontinuierliches Durchflussverfahren zur selektiven Reduktion von Artemisinsäure (**61**) zu Dihydroartemisinsäure (**55**), das der Schlüsselvorläufer für die Synthese von Artemisinin ist [21]. Die Autoren betrachteten ein metallfreies Reduktionsverfahren, das auf der Bildung von Diimid aus Hydrazinhydrat unter aeroben Bedingungen basiert. Allgemeine Betriebsbedingungen wurden auf verschiedenen Olefinen optimiert und dann auf den Fall von Artemisinsäure (**61**) übertragen. Die Autoren verwendeten vier aufeinanderfolgende Flüssigkeitszuführungen von Hydrazinhydrat und Verweilzeiteinheiten (PFA-Spulen), um die Reduktion von **61** zu **55** zu verbessern. Artemisinsäure (**61**) und Hydrazinhydrat (2 Äquiv.) wurden in *n*PrOH gelöst und durch eine Proben-schleife in einen Hauptstrom von *n*PrOH injiziert (Abb. 18).

Letzterer wurde mit Sauerstoff durch einen statischen T-Mischer gemischt und anschließend in einer ersten 10-ml-PFA-Spule bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ reagiert. Das Reaktoreffluent wurde anschließend mit frischem Hydrazinhydrat (3,33 M in *n*PrOH) gemischt und dann in einer 10-ml-PFA-Spule reagiert, wobei der gesamte Prozess dreimal ohne Unterbrechung des Durchflusses wiederholt wurde. Das Effluent der letzten Spule wurde gekühlt und nach einem Druckregler, der auf 20 bar eingestellt war, gesammelt. Nach der Offline-Verarbeitung, einschließlich der Verdampfung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde das Produkt **55** in hoher Ausbeute ($>93\%$) und Reinheit ($>95\%$) innerhalb von etwa 40 Minuten bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ und unter 20 bar O_2 erhalten.

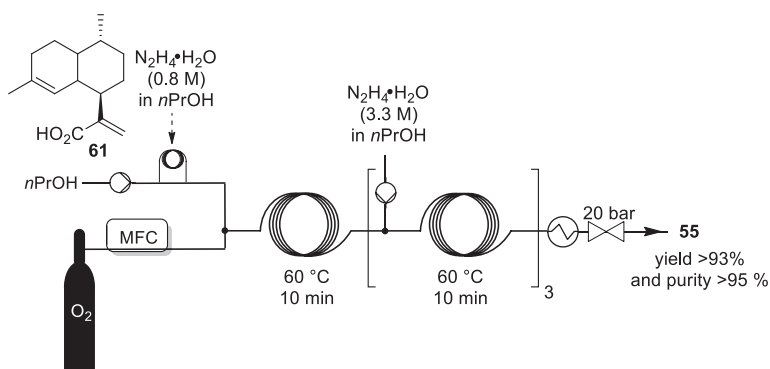


Abb. 18 Reduktion von Artemisinsäure zu Dihydroartemisinsäure [21]

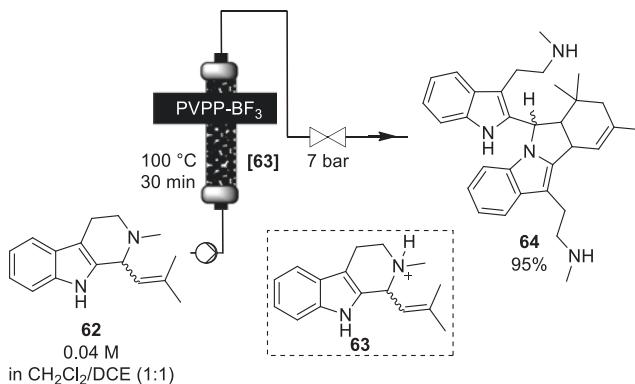


Abb. 19 Kontinuierliche Durchflussherstellung von Isoborreverin [22]

[Borrerine] Ley und Kamptmann berichteten über ein Durchflussverfahren zur Herstellung von Antimalaria-Borrerinderivaten unter Verwendung eines biomimetischen Ansatzes [22]. Borreverin und Isoborreverin (**64**) sind Bisindol-Alkaloide, die direkt aus der Dimerisierung des natürlich vorkommenden Indol-Alkaloids Borrerin (**62**) abgeleitet werden können. Die Durchflusschemie wurde eingesetzt, um die inhärenten Batch-Beschränkungen für den Umgang mit reaktiven Zwischenprodukten zu überwinden. So folgte beispielsweise die Herstellung von Isoborreverin (**64**) einer Diels-Alder-Strategie mit der Zwischenringöffnung von Borrerin (**62**) (Abb. 19). Isoborreverin (**64**) wird typischerweise durch ein säuregefördertes Einschrittverfahren aus **62** gewonnen. Die Autoren testeten verschiedene feststoffgestützte Lewis-Säuren, von denen die erfolgreichste PVPP-BF₃ war. Mit einem 1:1 CH₂Cl₂/1,2-Dichlorethanlösungsmittelgemisch wurde **64** im Wesentlichen frei von Nebenprodukten gebildet. Eine Offline-Aufarbeitung, einschließlich einer basischen Wäsche der Reaktionsmischung, lieferte Isoborreverin-Freibase (**64**) in einer Ausbeute von 95 %.

2.3.2 Antibiotika

[Bassianolid] Ein Team der Universität Cambridge berichtete über ein Durchflusschemieprotokoll für die Kupplung und Makrocyclisierung von linearen Peptidfragmenten zur schnellen Synthese von sowohl natürlichen als auch unnatürlichen Depsipeptiden in hohen Ausbeuten [23]. Die Autoren wendeten die Methode für die Herstellung einer Reihe von cyclischen oligomeren Depsipeptiden von drei verschiedenen Ringgrößen an, einschließlich der Naturprodukte Beauvericin, Bassianolid (**69**) und Enniatin C (Abb. 20). Die Durchflusssynthese der Depsipeptide begann mit vorläufigen Optimierungen für die Deprotektion und die intermolekularen Kupplungen, um die notwendigen linearen Vorläufer für die Makrocyclisierung zu liefern. Die Partner wurden entweder durch Durchflusshydrierung