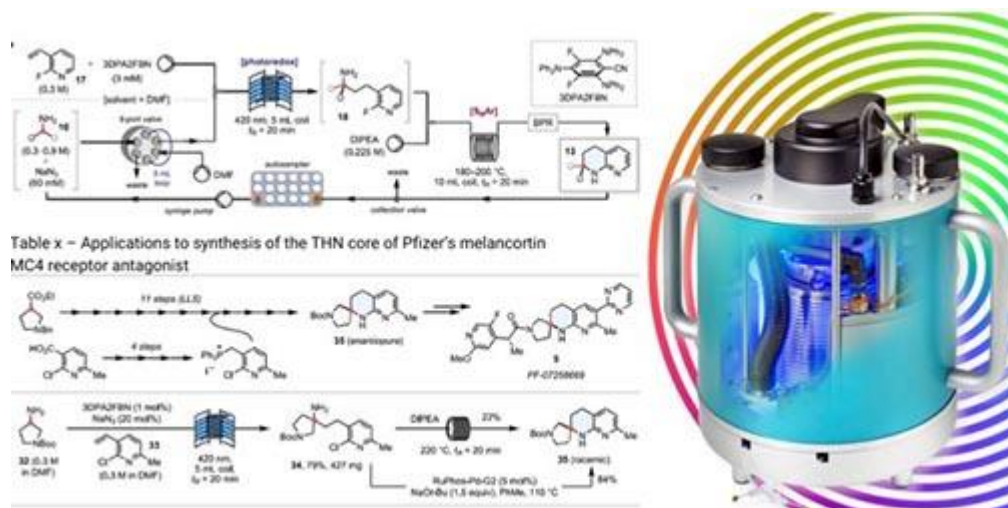


Photokatalysierte Flow-Methode beschleunigt Synthese eines potenten MC4R-Antagonisten

Asynt

berichtet, dass die **Cresswell-Gruppe** unter der Leitung von **Dr. Alexander J. Cresswell** an der **University of Bath (UK)** die Synthese neuartiger **spirozyklischer Tetrahydronaphthyridine (THNs)** demonstriert hat, die den chemischen Raum dieser wichtigen Gerüste für die Wirkstoffforschung erweitern.



Bildunterschrift: Automatisierte Photoflow-Synthese mit PhotoSyn

Die Gruppe,

die auf dem jüngsten Automated Synthesis Forum in Oxford, Großbritannien, vorgestellt und durch vielversprechende unveröffentlichte Arbeiten unterstützt wurde, verwendet eine Kombination aus Photochemie und Strömungschemie, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Diese Arbeit zeigt eine neuartige photoredox-katalysierte Hydroaminoalkylierung (HAA) von halogenierten Vinylpyridinen, gefolgt von entweder einer intramolekularen N-Arylierung über SNAr oder einer palladiumkatalysierten C-N-Bindungsbildung in kontinuierlicher Strömung, um eine automatisierte Synthese von α -alkylierten und spirocyclischen 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridinen ("1,8-THNs") zu ermöglichen.

Der wichtigste Schritt in der Synthese,

die photokatalysierte Reaktion (HAA), wurde mit dem Uniqsis PhotoSyn von Asynt durchgeführt. Dieses Hochleistungs-LED-Photoreaktorlampenmodul für Continuous-Flow-Anwendungen ist mit einem leistungsstarken 420nm LED-Array (716 einzelne Dioden) ausgestattet, das auf einem Cold Coil mit einer 5 mL PFA-Coil montiert und mit einem Huber CC-805 Kühler auf -0,5 0 C gekühlt wurde. Die Fähigkeit, eine niedrige Temperatur mit einer Lichtintensität von 350 W bei 420 nm aufrechtzuerhalten, war ein Schlüsselfaktor für den Erfolg dieser Reaktion, Fähigkeiten, die nur die PhotoSyn im Vergleich zu anderen Marktlösungen besitzt.

Tetrahydronaphthyridine (THNs)

sind halbgesättigte Fahrräder, die ein Piperidin mit einem Pyridin verschmelzen, zwei der beliebtesten N-Heterocyclen, die in der medizinischen Chemie verwendet werden. Diese bicyclischen Verbindungen weisen gesättigte N-Heterocyclen auf, die mit (hetero)aromatischen Einheiten fusioniert sind und durch die Positionierung der beiden THN-Stickstoffatome acht verschiedene Strukturisomere bieten. Diese strukturellen Motive finden sich im MC4R-Antagonisten PF-07258669 in klinischen Phase-1-Studien von Pfizer und in der Entwicklung des FGFR4-selektiven Inhibitors Roblitinib von Novartis. THNs und ihre Isomere können in einer Reihe von Biostern verwendet werden, was ihre Bedeutung erhöht.

Neben der Demonstration der Reaktionsoptimierung,

die zu einer automatisierten kontinuierlichen Durchflusssynthese von THNs aus primären Aminen führt, zeigte die Gruppe mit einem Autosampler sowohl eine Bibliothekssynthese als auch die Anwendbarkeit des Prozesses für eine Reihe von Aminen, einschließlich zyklischer Amine und mehrerer funktioneller Gruppen - alle mit guten bis hervorragenden Ausbeuten.

Um diese Arbeit weiter auszubauen, wandten die Forscher ihre Methodik auf eine prägnante Synthese

des spirozyklischen THN-Kerns des MC4R-Antagonisten von Pfizer an, der zuvor in 15 Schritten synthetisiert wurde. Die industrielle Route, obwohl sie 11 Schritte in der längsten linearen Sequenz umfasst, ist enantioselektiv, verglichen mit einer racemischen Synthese in diesem Fall. Nichtsdestotrotz zeigt dies, wie dramatisch die Synthese komplexer spirozyklischer Amine rationalisiert werden kann, wenn eine Photoredox-Annullierungsstrategie aus ungeschützten Aminen verwendet wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen,

dass die Forscher eine automatisierte, kontinuierliche Flusssynthese von α -alkylierten und spirocyclischen 1,2,3,4-Tetrahydro-1,8-naphthyridinen ("1,8-THNs") zusätzlich zu ihren regioisomeren 1,6-THN-Analoga aus reichlich vorhandenen primären Amin-Rohstoffen entwickelt haben. Der wichtigste Schritt in dieser Arbeit war der photokatalysierte HAA-Reaktionsschritt, der das einzigartige Design des photochemischen Reaktors Uniqsis PhotoSyn von Asynt nutzt und sowohl die hohe Leistung als auch die niedrigen Temperaturen berücksichtigt, die für den Erfolg der Reaktion unerlässlich sind.

Weitere Informationen

zum photochemischen PhotoSyn-Reaktor finden Sie unter <https://www.asynt.com/product/photosyn/>. Um mehr über die Cresswell Group zu erfahren, besuchen Sie bitte deren Website unter <https://cresswell-lab.wixsite.com/cresswellgroup>.

Asynt ist ein führender Anbieter von Chemiegeräten für Wissenschaftler in Industrie und Wissenschaft. Mit einem Vertriebsteam aus ausgebildeten Chemikern greift Asynt auf sein fundiertes Anwendungswissen zurück, um ein hohes Maß an Kundensupport zu bieten: nachhaltige Chemie, schlüsselfertige und maßgeschneiderte Lösungen, Durchflusssynthese, Photoreaktoren und elektrochemische Plattformen

Referenz: Cao, Q., Tibbetts, J.D., Wrigley, G.L. *et al.* Modulare, automatisierte Synthese von spirocyclischen Tetrahydronaphthyridinen aus primären Alkylaminen.

Commun Chem 6, 215 (2023). <https://doi.org/10.1038/s42004-023-01012-2>

Weitere Informationen:

Kirsty Waight

Marketingleiter

Asynt GmbH

Telefon: +44 (0)1638 781 709

E-Mail: marketing@asynt.com

NR: ASY-PR-115