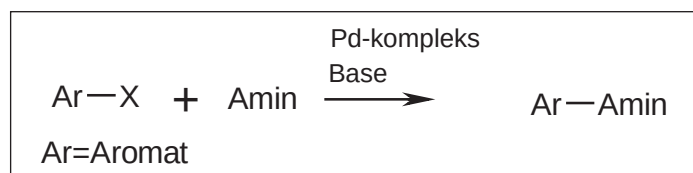


Anvendelse af homogen katalyse i lægemiddelfremstilling

Homogent palladiumkatalyserede reaktioner får en stadig større betydning i produktionen af organisk-kemiske forbindelser til brug i fremstillingen af bl.a. lægemidler. Disse reaktionstyper muliggør syntesetrin, der under ikke-katalytiske forhold ville kræve ekstra syntesetrin. Imidlertid gemmer disse katalyserede reaktioner mange reaktionstekniske hemmeligheder. En af disse er solventeffekter på produktfordelingen

Af Henrik Christensen, Søren Kiil og Kim Dam-Johansen, CHEC, Institut for Kemiteknik, DTU og Ole Nielsen, H. Lundbeck A/S

I produktionen af lægemidler, der påvirker centralnervesystemet, er N-arylerede aminer vigtige byggeblokke. En opgørelse i 2001 viste, at mere end 25 antidepressiver og mere end 15 antipsykotiske medikamenter indeholdt N-arylerede aminer. Ved undersøgelse af den litteratur, der omhandler fremstillingen af disse N-arylerede aminer, fremgår det, at der findes adskillige fremstillingsmetoder. De inkluderer nitring, Ullmann-kondensation og mekanismer, der involverer mellemprodukter af benzyn. Imidlertid lider alle disse fremstillingsmetoder af en række reaktionstekniske udfordringer. Nitring involverer særdeles reaktive reaktanter samt et behov for stort overskud af amin, Ullmann-kondensationen kræver høje temperaturer og benzyn-fremstillingsmetoden kan give anledning til dannelsen af isomere produkter og indebærer også betydelige sikkerhedsrisici. Oven i disse udfordringer bliver fremstillingsmetoderne besværliggjort af, at de involverer op til fire syntesetrin. Det fremgår således, at det vil være af stor praktisk anvendelighed, hvis der kan udvikles en fremstillingsmetode til N-arylaminer, der tillader en direkte kobling mellem selve aminen og aromaten under beskedne reaktionsbetingelser, såsom lav temperatur, ikke reaktive reaktanter og ved tilstedeværelse af støkiometriske mængder af udgangsstof. Derfor var det af stor interesse, da Buchwald-Hartwig-amineringsreaktionen i 1995 blev præsenteret [1]. Denne reaktion muliggjorde netop den ønskede direkte krydskobling mellem en aromat og en primær eller sekundær amin. Buchwald og Hartwig havde fundet, at det var muligt at koble et arylhalid med en amin, hvis det skete katalytisk ved tilstedeværelse af et palladiumkompleks og en base, som det er vist i figur 1.

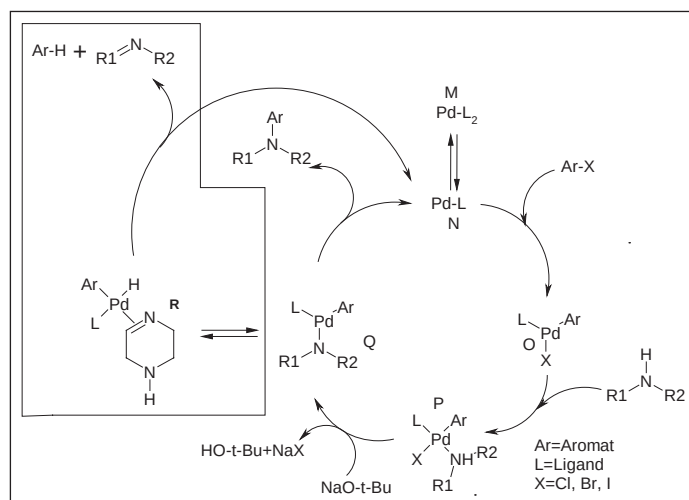


Figur 1. Buchwald-Hartwig-amineringsreaktion.

Reaktionsmekanisme og udfordringer

Det palladiumkompleks, der fungerer som katalysator for reaktion, er ikke, som en klassisk katalysator, en immobiliseret metalkatalysator. I reaktionen benyttes palladium, der er koordineret til specielt designede fosfinligander. Disse ligander gør komplekset katalytisk aktivt og sikrer også, at det er opløseligt i reaktionsmediet. Således indgår Buchwald-Hartwig-reaktionen i klassen af homogent metalkatalyserede reaktioner, som dækker

over reaktioner som: Heck, Suzuki-Miyaura og Stille. Nogle af disse har tidligere været diskuteret i Dansk Kemi nummer 9, 10 og 12, 2006. At reaktionen er katalyseret betyder, at reaktionen dækker over en række underliggende elementarreaktioner, hvilket komplicerer forståelsen af reaktionen betragteligt. Denne reaktionsmekanisme er angivet i figur 2. Reaktionsmekanismen, der er angivet i det indrammede område i figur 2, angiver en uønsket bireaktion.



Figur 2. Reaktionsmekanisme for Buchwald-Hartwig-amineringsreaktionen, hvori uønsket reduktionsreaktion også er angivet [2].

En gennemgang af mekanismen i figur 2 viser, at den ønskede Buchwald-Hartwig-reaktion dækker over seks elementarreaktioner. Mekanismen bliver yderligere kompliceret af, at det er fundet, at der under reaktionsforløbet også dannes uønskede biprodukter, da der observeres både reduktion af halidet og dannelse af biaryler ved homokobling. Reaktionsmekanismen for reduktionen, der muligvis involverer en β -hydrid-elimination, er som nævnt angivet i det indrammede område. Reaktionsmekanismen for homokoblingen er mere usikker, men forslag er givet i litteraturen og heri indgår reaktion med ilt.

Modelreaktion til anvendelse i lægemiddelproduktion

Efter at have fastslået anvendeligheden af reaktionen samt de kemiske udfordringer, der er forbundet med reaktionen, blev et projekt startet på Institut for Kemitektik (DTU) med det hovedformål at lave dybdegående undersøgelse af de parametre, som påvirker reaktionen og produktfordelingen.



ECCE-6

European Congress of Chemical Engineering – 6

Copenhagen, Bella Center, 16-21 September 2007

Visit the conference website for more details:
www.ecce6.kt.dtu.dk

ECCE-Series

ECCE-6 will be the sixth in the series of European congresses on chemical engineering with the EFCE event number 669. ECCE-6 is organized by DTU on behalf of IDA (Denmark) and the EFCE.

The previous ECCE conferences have been organized in Firenze (1997), Montpellier (1999), Nürnberg (2001) and Granada (2003). In 2005, the ECCE-5 was combined with the World Congress of Chemical Engineering in Glasgow. The objective of this biennial congress is to provide engineers, scientists, researchers, technologists, students and others a platform to present their latest results, to interchange ideas, to make new contacts, to establish new collaborations, and many more. The conference addresses the full spectrum of chemical engineering practice, including current trends and future needs.

Technical Program

The technical program of ECCE-6 will highlight the latest developments within chemical engineering, the current trends and the future needs. It will also highlight the multidisciplinary nature of chemical engineering, the issues of multiscale that needs to be addressed as well as the connections between life-sciences and engineering. In general, ECCE-6 would like to highlight the importance of chemical engineering as a key-technology serving mankind with respect to "market demands versus technological offers" and "Chemical Engineering - Putting Chemistry to Work for the Benefit of Society".

Technical Sessions

A total of 1,200 abstracts have been selected for presentation; 540 as oral and 660 as poster presentations. In addition, there will be 40-50 keynote (invited) lectures.

Keynote lectures, oral and poster sessions will be organised under the following themes:

Theme-1: Sustainable process-product development through green chemistry, Nanotechnology, Intelligent polymers, Green organic synthesis routes, Environmental engineering & management, SCF as solvent substitutes

Theme-2: Advancing the chemical engineering fundamentals, Thermodynamics, Reaction engineering, Particulate systems, Rheology, Multifase flows, Interfacial & colloidal phenomena, Transport phenomena in porous/granular media, Membranes and membrane science, Crystallization, Distillation, absorption and extraction, Ionic liquids/electrolyte solutions, Catalysis, Filtration

Theme-3: Multi-scale and/or multi-disciplinary approach to process-product innovation, Nanotechnology, Nanomanufacturing, Controlled release of the active ingredient, Energy & production, Energy and environment, CFD & chemical engineering

Theme-4: Systematic methods and tools for managing the complexity, Multiscale modeling, Process synthesis & design, Process control & operations, Supply chain management & business decision support, Advances in

computational & numerical methods, Safety & risk management systems, Systems biology, Process Analytical Technology – PAT, Software architecture, Standards and interfaces, Process simulation and optimization, Integration of methods and tools

Theme-5: Integration of life sciences & engineering, Biochemical Engineering, Product Engineering in the Bio Industries, Self-organisation in the Bio-sciences and elsewhere, Delivery of the final product, Biotechnology applied to production of new and better quality food, Physical chemistry and thermodynamics for life sciences and biotechnology, Improvement of environmental remediation processes, The impact of bio-based polymeric materials

Theme-6: Educating chemical engineers for coming challenges, Bologna agreement implementation, Computer-aided educational modules for teaching, How to teach sustainability/product engineering/process engineering

Invited sessions on Energy, Multiscale Modelling and Biotechnology (in honour of Prof. John Villadsen) will be organized.

Special Symposia

- EPIC-1: European Process Intensification Conference (19-20 September)
- Innovations in Food Technology (19-20 September)
- The Future of European Chemical Engineering Education in a Globalized World (18 September)
- Environmental Protection & Sustainability (17 September)
- Chemical Product Design and Engineering (CPD&E) (19-20 September)

Organizing Committee

The organizing committee for ECCE-6 consists of an inner core of committee members coordinating all aspects of the organizational details and a steering committee consisting of members from the Danish industry who act as an advisory body to help the organizers make ECCE-6 a truly worthwhile experience. The organization committee is headed by Prof Rafiqul Gani and Prof Kim Dam-Johansen with representatives from the EFCE, IDA, DTU, KT and NHG A/S.

International Scientific Committee

An international scientific committee (ISC) headed by Prof Rafiqul Gani (Denmark), Prof Kim Dam-Johansen (Denmark) and Prof Ryszard Pohorecki (Poland) has been set-up.

The ISC theme coordinators are organizing the technical sessions under each theme and topic coordinators are helping to evaluate the submitted abstracts. The ISC consists of 75 members from Europe, USA, South America, Australia and Asia.

ECCE-6 Registration Information

It will be possible to register for the full conference, for any 2 days or for a single day. The registration forms (congress and hotel) will be available from early March.

Congress Registration Fee

The full registration fee will include participation in all sessions, lunch on every day, conference dinner, refreshments during breaks, reception on 16 September, the book of abstracts, the conference proceedings CD, conference bag, etc.

The 2-days and 1-day registration fee will include (for the corresponding day/days) participation in all sessions, lunch, refreshments during breaks, the book of abstracts, the conference proceedings CD, conference bag, etc.

Student discounts of up to 50% will be available for the full registration. It will include participation in all sessions, lunch on every day, refreshments during breaks, reception on 16 September, the book of abstracts, the conference proceedings CD, conference bag, etc.

The expected registration fees are given below:

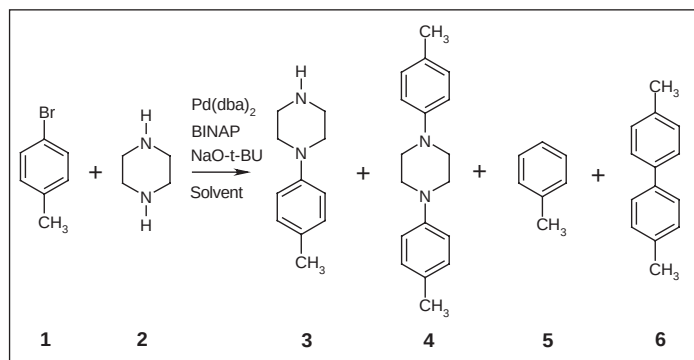
Registration type	Before 15 / 7	After 15 / 7
Full Registration fee	Euro 775	Euro 925
Student (MSc, PhD)	Euro 450	–
1-day Registration	Euro 320	Euro 370
2-days Registration	Euro 480	Euro 550



Conference Secretariat

Organizational & Registration/Accommodation: Mrs Charlotte Andersen, NHG A/S, charlotte@nhg.dk
Organizational & Technical Matter: Mrs Eva Mikkelsen, KT-DTU, ecce-6@kt.dtu.dk

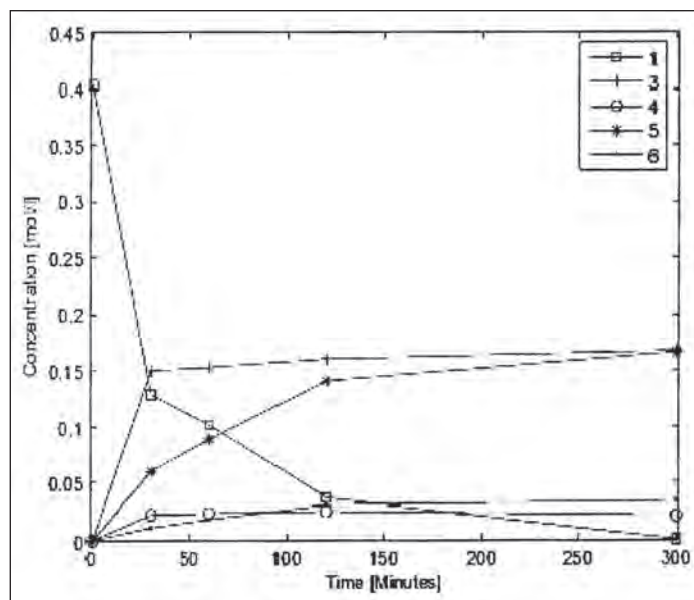
En interessant modelreaktion at basere undersøgelserne på er angivet i figur 3. Dette er reaktionen mellem p-bromtoluen (**1**) og piperazin (**2**). Piperazin er en klassisk byggesten i medicinalproduktion og er desuden interessant, da den indeholder to reaktive kvælstofatomer, hvilket giver mulighed for dannelsen af både 1-(4-methylphenyl)piperazin (**3**) og 1,4-bis(4-methylphenyl)piperazin (**4**). Oftest er det dog kun **3**, som har en kommerciel interesse, da næste syntesetrin i fremstillingen af lægemidlet som regel vil være en koblingsreaktion på det frie nitrogenatom. De uønskede biprodukter er foruden **4**, toluen (**5**) og 1,1'-dimethyl-4,4'-biphenyl (**6**).



Figur 3. Modelreaktion for dannelsen af substituerede piperaziner.

Uventede solventeffekter

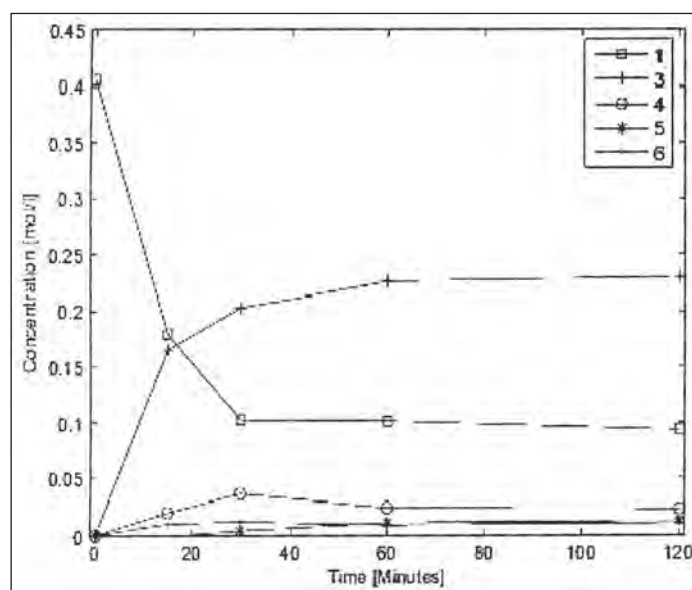
Således bevæbnet med en relevant modelreaktion blev det eksperimentelle arbejde indledt med henblik på at opnå koncentrationsprofiler for reaktanter og produkter. Inden opnåelsen af disse koncentrationsprofiler blev opløseligheden af reaktanterne og katalysatoren undersøgt i en række forskellige solventer. Det blev fundet, at det solvent, der har den bedste evne til at opløse komponenterne er N-methyl-2-pyrrolidon (NMP). Herefter blev reaktionen udført og koncentrationsbestemmelser blev udført ved hjælp af HPLC. Resultaterne er angivet i figur 4.



Figur 4. 1.00 g (1.0 eq) p-bromtoluen, 0.555 g (1.1 eq) piperazin, 0.169 g (0.05 eq) Pd(dba)₂, 0.274 g (0.075 eq) +/-BINAP og 0.844 g (1.5 eq) NaO-t-Bu i 12 ml NMP og 100°C.

Af figuren, der viser koncentrationen af reaktanter og produkt(er) som funktionen af tiden, fremgår det tydeligt, at den ønskede amineringsreaktion af **2** forløber under dannelsen af **3**. Imidlertid ses det også, at den uønskede produktion af toluen er

dominerende fra 30 minutter og fremefter. Det lave udbytte af det ønskede produkt, **3**, kombineret med det uventede høje udbytte af **5** gav anledning til spekulationer. Umiddelbart var der ikke rapporteret om lignende problemer i litteraturen. Det mest nærliggende var at forsøge at reproducere et system, der var rapporteret med tilfredsstillende udbytter. Gode resultater var opnået ved at benytte toluen som solvent. Toluen er et biprodukt i reaktionen (jf. figur 2). Derfor blev det besluttet at bruge et m-xylen i stedet, da dets egenskaber minder om toluens. Resultaterne er gengivet i figur 5, og det ses tydeligt, at produktionen af **5** er meget mindre end i det foregående eksempel, hvor NMP er anvendt.



Figur 5. 1.00 g (1.0 eq) p-bromtoluen, 0.555 g (1.1 eq) piperazin, 0.169 g (0.05 eq) Pd(dba)₂, 0.274 g (0.075 eq) +/-BINAP og 0.844 g (1.5 eq) NaO-t-Bu i 12 ml m-xylen og 100°C.

Disse observationer tyder på, at produktfordelingen afhænger af valget af solvent. Et solvent karakteriseres ved egenskaberne polært/upolært og prot/aprot. NMP er et polært aprot solvent, mens m-xylen er et upolært aprot solvent. Umiddelbart ser det altså ud til, at et polært aprot solvent understøtter den uønskede β -hydrid-elimination jf. figur 2. For at undersøge om forskellen i produktfordelingen er betinget af tilfældigheder eller de egenskaber, som solventerne besidder, blev reaktionen udført i yderligere to solventer: 1,4-dioxan (upolært aprot) og N,N-dimethylacetamid (polært aprot) (DMAC), resultaterne kan findes i [2]. Resultaterne for disse to nye solventer indikerer, at formodningen om at produktfordelingen er stærkt afhængig af solventets egenskaber er sand. Der observeredes atter en betydelig produktion af **5** i det tilfælde, hvor et polært solvent (DMAC) er benyttet. Tilbage er nu at finde mulige mekanistiske forklaringer på denne solventeffekt.

Reaktionerne udført i NMP og DMAC følger den samme profil. I de første 20 minutter af reaktionsforløbet er det primære produkt **3**, herefter er det dannelsen af **5**, der bliver dominerende. Som før fastslået er den primære forskel på solventerne polaritet. NMP og DMAC er mere polære end m-xylen og 1,4-dioxan, derfor er de bedre til at stabilisere ladningerne på NaO-t-Bu. Desuden er CO-dobbeltbindingerne og de frie elektroner på amiddelen af NMP og DMAC i stand til at koordinere til palladiumkomplekset. Det kan betyde, at både NaO-t-Bu og palladiumkomplekset er mere hindret i polære solventer end i upolære solventer. Denne hindring kan betyde, at palladiumkompleks **Q** i figur 2 har tid til at lave den omlejring, der muliggør β -hydrid-elimina-



To 50 L og 25 L reaktorer til opskalering af organisk syntese.
Foto: Henrik Svane.

tionen med dannelsen af 5 til følge. Disse spekulationer er muligvis i overensstemmelse med lignende observationer. Her er det fundet, at langsomme deprotoneringsreaktioner (reaktionen fra P til Q i figur 3) gav anledning til den uønskede reduktionsreaktion [3].

Konklusion

Med det arbejde, der ligger til grund for sammenfatningerne i denne artikel, er det muligt at konkludere, at Buchwald-Hartwig-reaktionen er en elegant måde at fremstille N-arylerede aminer på. Samtidig er det vist, at reaktionsforløbet og produktfordeling for Buchwald-Hartwig-reaktionen er stærkt afhængig af solventvalg. Konklusionerne, der er angivet i denne artikel, viser med al tydelighed, hvor kompleks Buchwald-Hartwig-reaktionen er, men med det øgede kendskab, der vil blive opnået om reaktionen, vil det efterhånden være muligt at tage de forholdsregler, der muliggør en effektiv og robust syntesevej af de eftertragtede N-arylerede aminer til anvendelse i produktionen af morgendagens nye lægemidler.

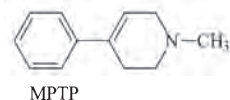
E-mail-adresse
Henrik Christensen: hc@kt.dtu.dk

Referencer

1. Anil S. Guram, Roger A. Rennels, Stephen L. Buchwald, *Angewandte Chemie International Edition*, 1995, 1348-1350.
2. Henrik Christensen, Søren Kiil, Kim Dam-Johansen, Ole Nielsen, Michael B. Sommer, *Organic Process Research & Development*, 2006, 762 – 769.
3. Irina P. Beletskaya, Alla G. Bessmertnykh, Roger Guillard, *Tetrahedron Letters*, 1999, 6393-6397.

Nyt om...

... MPTP



Nogle tilfælde af Parkinsons sygdom menes at være forårsaget af det omgivende miljø.

MPTP er d.s.s. [1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin]. Se figur. Dette stof kom frem allerede midt i 1980'erne. Stoffet blev den gang solgt af narkohandlere under navnet *syntetisk heroin*. Stoffet afprøves nu i laboratorier. MPTP frembringer symptomer, der minder om Parkinsons sygdom, og MPTP opfattes som modelstof.

Bos

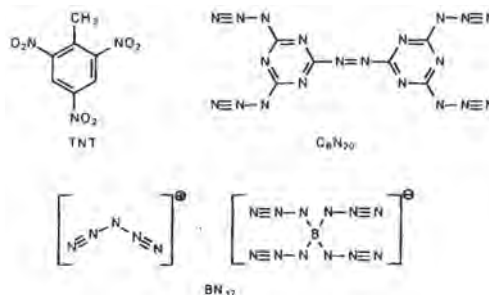
Sophie L. Rovner 2006: Picking apart Parkinson's. Researchers are seeking earlier detection and method to slow progression of disabling disease. *Chemical & Engineering News*. 10. april 2006: 55.

Nyt om...

...sprængstoffer

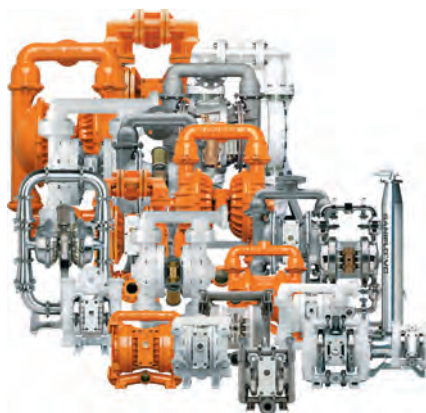
Traditionelle sprængstoffer som TNT får deres sprængkraft fra forbrænding af carbon delen vha. nitrogrupperne. Nyere sprængstoffer får yderligere kraft fra energien af spændte ringe. Det nyeste er N-holdige forbindelser, der frigør endnu større energi fra et stort antal N-N-bindinger, se figuren.

Carl Th.



Angewandte Chemie 43: 2004: 4834. On the Way to Solid Nitrogen: 4919. High-Energy-Density materials: 4924: Polyazido High-Nitrogen Compounds.

www.pumpegruppen.dk Tlf. +45 45 93 71 00
Fax +45 45 93 47 55



info@pumpegruppen.dk

Mindre luftforbrug?

Den velkendte tryklufddrevne membranpumpe fra Wilden, fås nu med det patenterede EMS (Efficiency Management System), som introducerer en integreret luftventil til styring af luftflow og pumpeeffektivitet, hvilket resulterer i mindre luftforbrug, bedre ydelse, længere membranlevetid og dette helt uden meromkostninger.

PUMPE
GRUPPEN A/S