

Przemysłowe zastosowania metatezy olefin

dr hab. inż. Włodzimierz Buchowicz

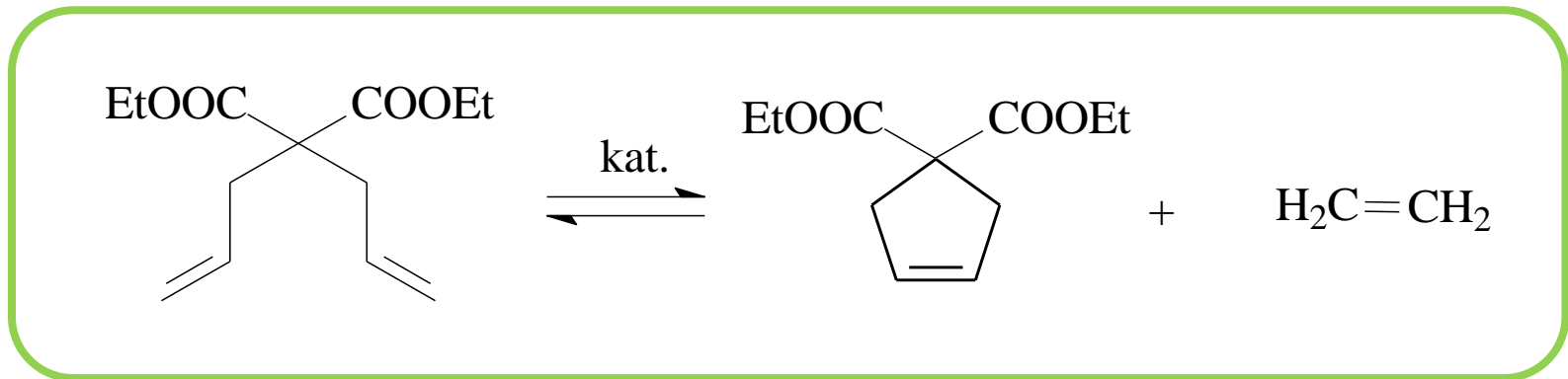
Katedra Chemii Organicznej
Wydział Chemiczny PW, ul. Noakowskiego 3
Gmach Chemii, pokój 143

Email: wbuch@ch.pw.edu.pl

Tel.: 22 234 5150

Konsultacje: czwartki, godz. 12-14

Metateza z zamknięciem pierścienia (*RCM*) przykład zastosowania w przemyśle farmaceutycznym

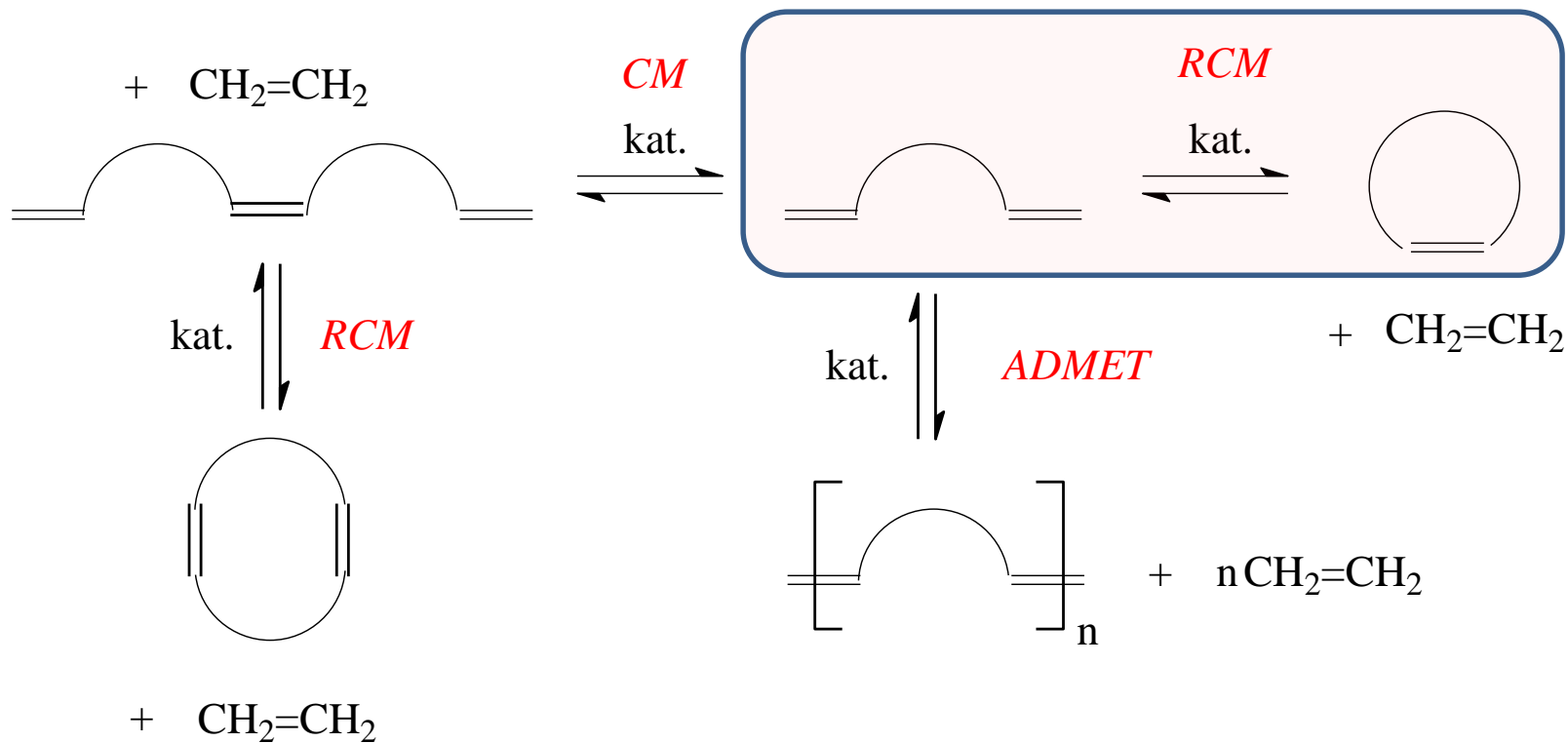


„(...) *RCM* reaction, a synthetic operation that has been used widely in recent years, but which still represents a formidable challenge in a manufacturing plant setting (...)”

N. K. Tee i współpracownicy, *Journal of Organic Chemistry*, 2006

**Cel optymalizacji procesu: powyżej 100 kg produktu o wysokiej czystości,
zawartość Ru < 10 ppm w produkcji syntezy (aktywny składnik leku)**

Reakcje uboczne dla RCM

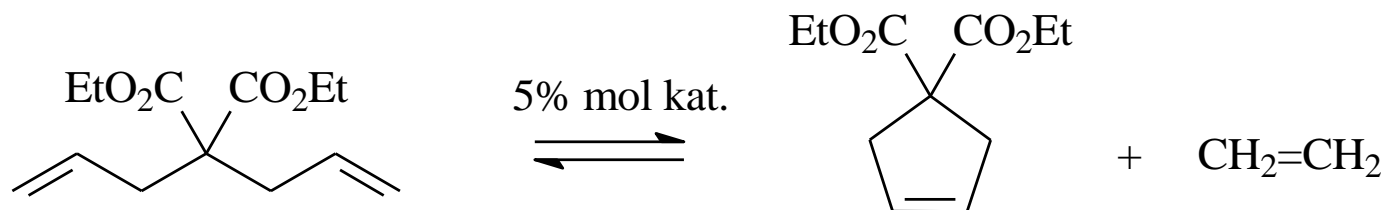


dotatkowo jest możliwa migracja wiązania C=C przed i/lub po metatezie

Problemy technologiczne związane z RCM

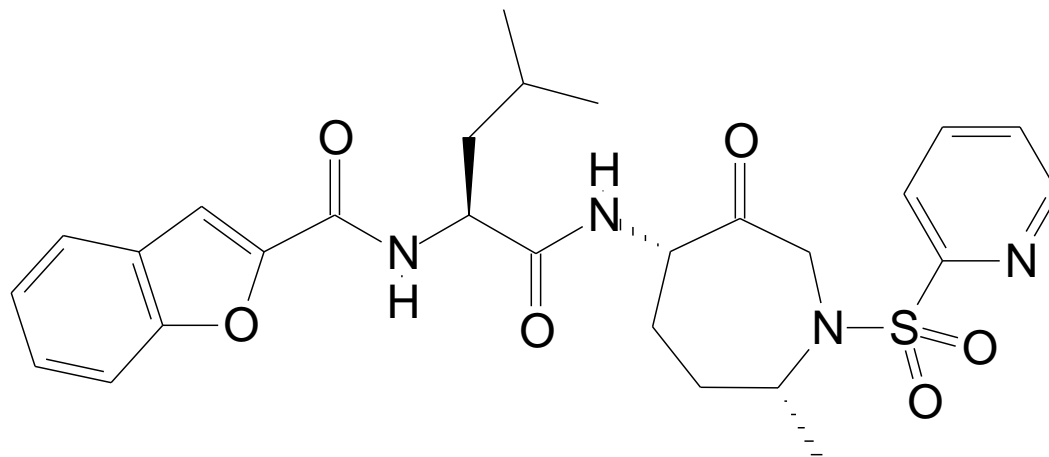
- w skali laboratoryjnej jest prowadzona w rozcieńczonych roztworach (ok. 0.01 M)
- duże koszty rozpuszczalnika i aparatury (reaktor, destylacja rozpuszczalnika)
- mała szybkość reakcji
- może powstawać ok. 400 kg odpadów na 1 kg produktu
- większość RCM opisanych w literaturze naukowej jest prowadzona w CH_2Cl_2 , który jest nieprzyjazny dla środowiska i ma niską temp. wrzenia, z czego wynikają małe szybkości reakcji, należy zbadać wpływ rozpuszczalnika na przebieg reakcji
- proces wymaga usunięcia tlenu z rozpuszczalnika i usuwania powstającego w reakcji etylenu: reakcja powinna być prowadzona w strumieniu azotu
- reakcja jest wrażliwa na zanieczyszczenia w substracie i w rozpuszczalniku:
20 ppm zanieczyszczenia w rozpuszczalniku to w przybliżeniu równomolowa ilość w stosunku do katalizatora
- problemy z własnością intelektualną katalizatorów (proces *Evonik* przeciw *Materia*)
- produkt zawiera ruten, dopuszczalna zawartość rutenu dla składników leków < 10 ppm

Zawartość rutenu w produkcji modelowej RCM



Sposób oczyszczania	Zawartość Ru [ppm]
brak	ok. 18 000
SiO_2	1900
SiO_2 i węgiel	600
SiO_2 , węgiel, ponownie SiO_2	60
różne dodatki	2000 - 200

Przykład optymalizacji syntezy z zastosowaniem *RCM*



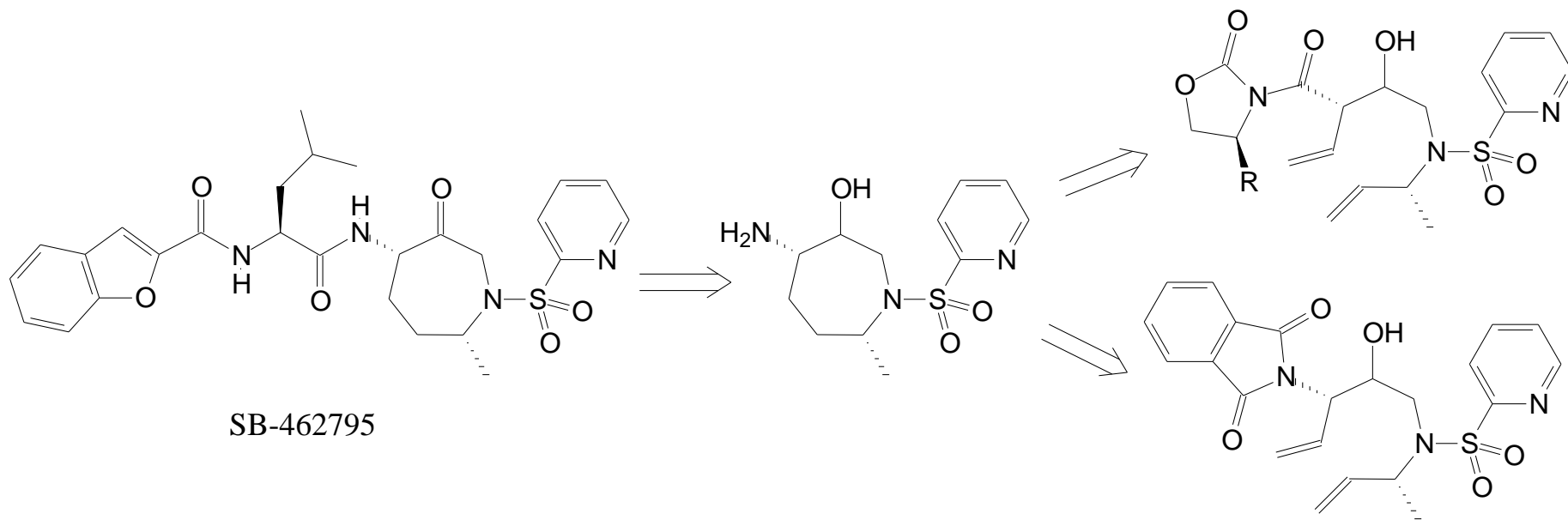
SB-462795
(*Relacatib*)

inhibitor katepsyny K

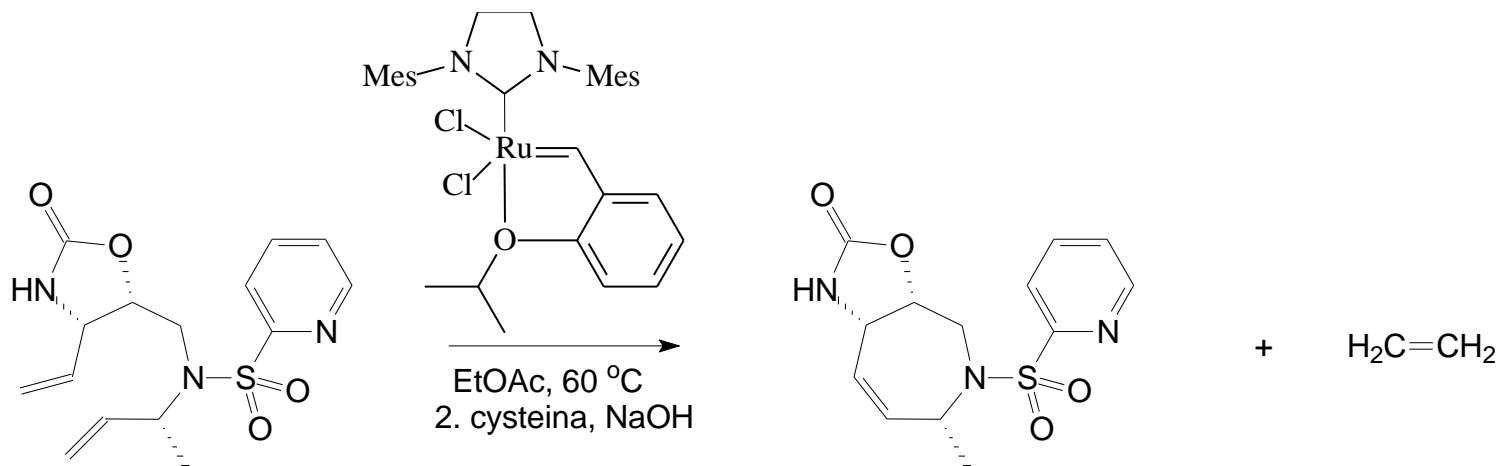
wykazuje działanie terapeutyczne w leczeniu osteoporozy i stanów zapalnych stawów

potrzebny do badań klinicznych w znacznych ilościach (400 kg)

Analiza retrosyntetyczna



Opcja „1”



wyd. 90%
150 ppm Ru

wady i zalety:

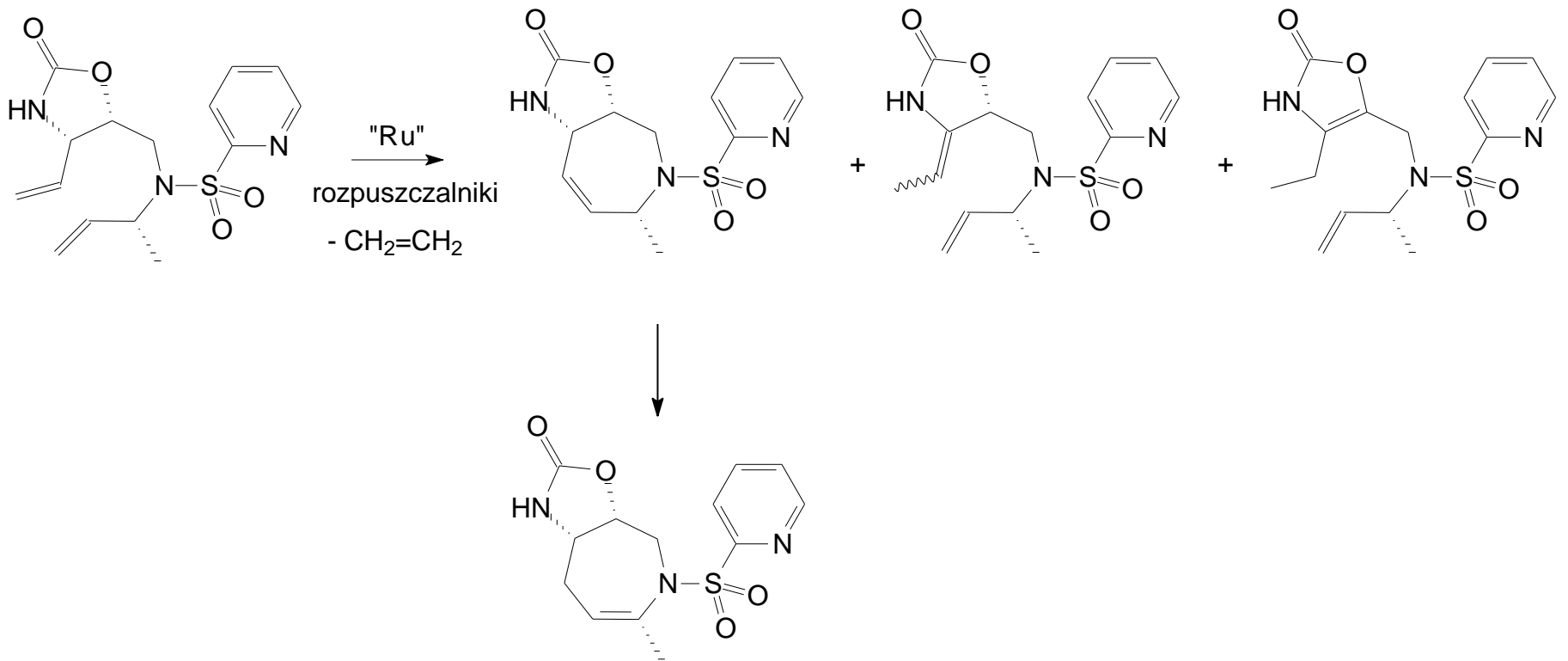
substrat jest olejem (trudności z oczyszczaniem), produkt jest ciałem stałym, ale

wyodrębnienie wymaga ekstrakcji zasadowym roztworem cysteiny

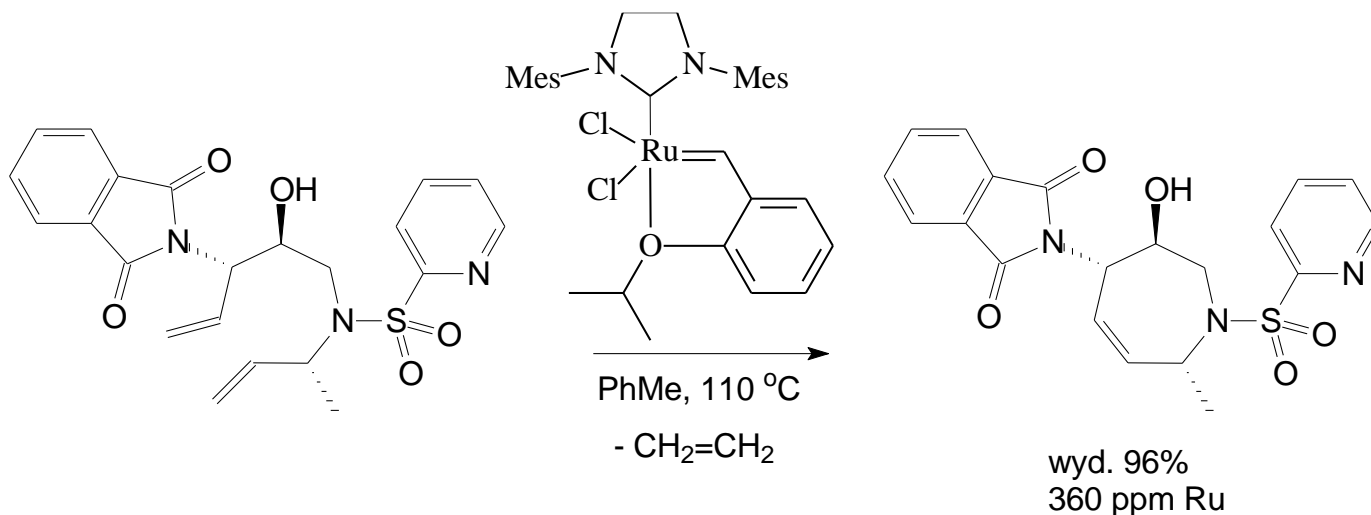
uwodornienie wiązania C=C zachodzi łatwo

w substracie i produkcie łatwo zachodzi migracja wiązania C=C

Migracja wiązania podwójnego



Opcja 2



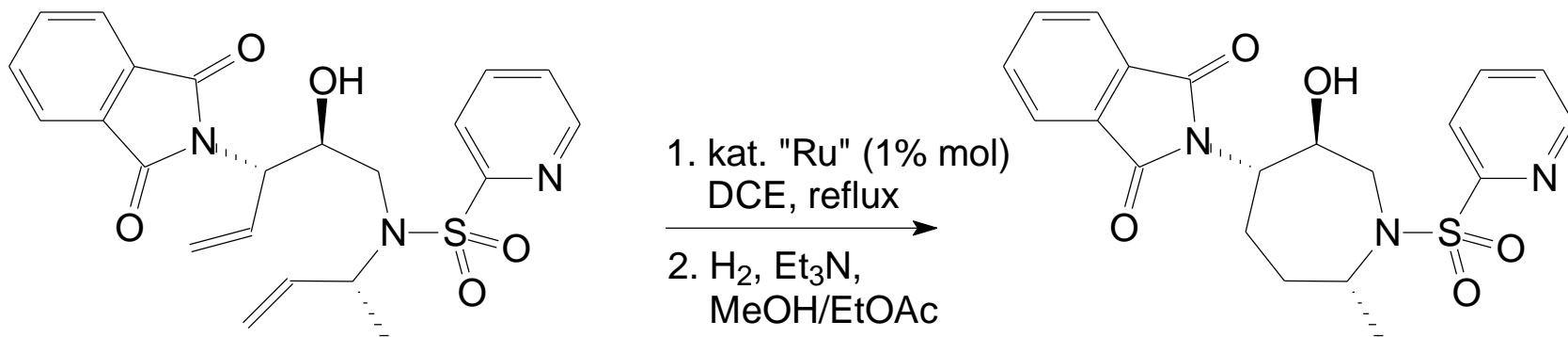
wady i zalety:

substrat i produkt są krystaliczne: łatwe oczyszczanie, produkt krystalizuje w czasie reakcji
nie zachodzi migracja wiązania podwójnego

uwodornienie wiązania C=C zachodzi niechętnie

w obu przypadkach zachodzi następcza reakcja uwodornienia C=C katalizowana przez wodorki rutenu powstające w środowisku reakcji z katalizatora metatezy (tandemowa metateza-uwodornienie)

Do dalszej optymalizacji wybrano opcję 2

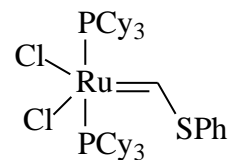
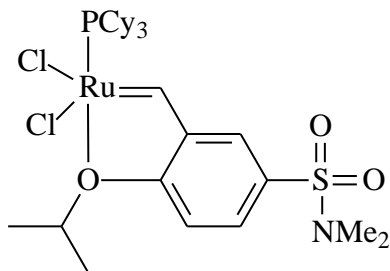
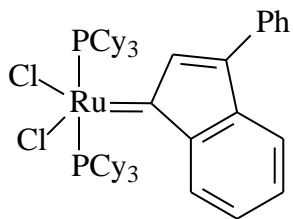


Wpływ rozpuszczalnika (0.2 % mol kat., 3h, reflux)

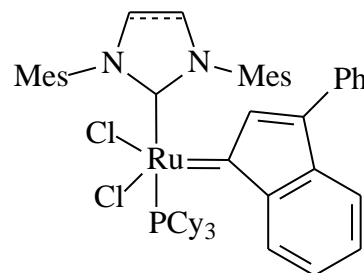
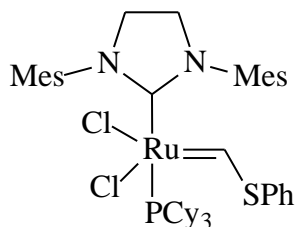
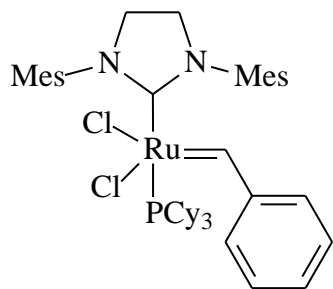
rozpuszczalnik	temperatura wrzenia °C	stopień przemiany %
toluen	110	100
octan n-propylu	102	90
węglan dimetylu	91	98
octan izopropylu	89	61
keton metylowo etylowy	81	39
octan etylu	77	55

stopień przemiany zależy od temperatury reakcji, nie ma specyficznego efektu rozpuszczalnika
najlepszy: **toluen**

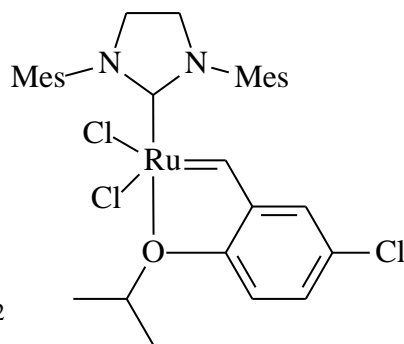
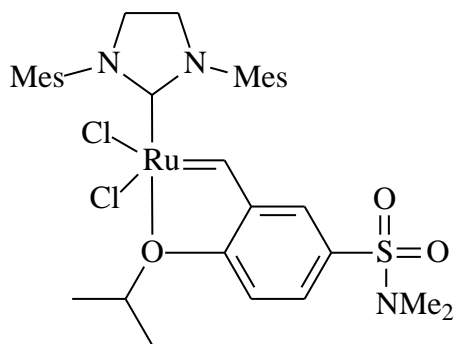
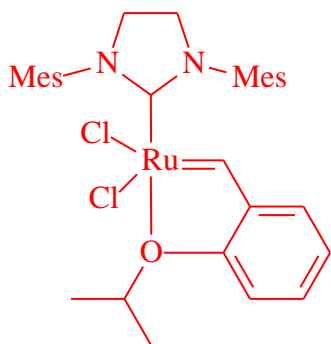
Optymalizacja katalizatora



konwersja < 35%
dla 0.5 mol%



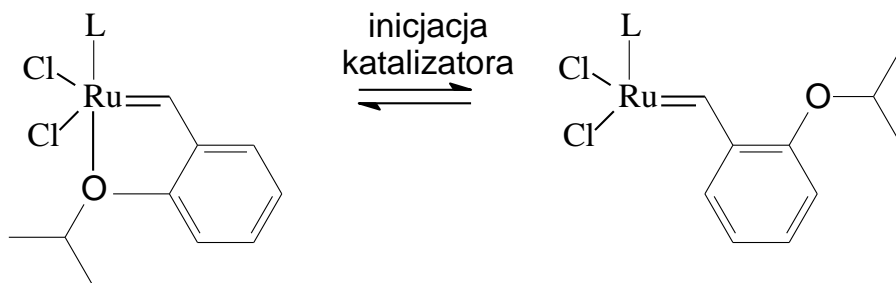
konwersja 70-85%
dla 0.5 mol%
niepowtarzalne wyniki



konwersja 100%
dla 0.2 mol%

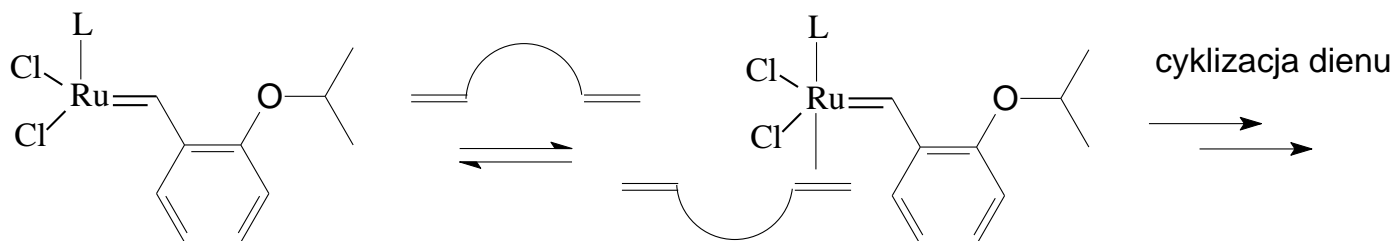
Optymalizacja temperatury

temperatura ma złożony wpływ na przebieg procesu ponieważ cykl katalityczny obejmuje kilka reakcji chemicznych i nietrwałe termicznie związki przejściowe:



16e

14e



14e

Optymalizacja temperatury – badania kinetyczne

temperatura (°C)	czas (min)	konwersja (%)
70	30	45
80	30	100
90	15	100

inne efekty:

zbyt duża szybkość reakcji prowadzi do niekontrolowanej krystalizacji produktu z mieszaniny reakcyjnej co skutkuje produktem z dużą zawartością Ru (> 750 ppm)

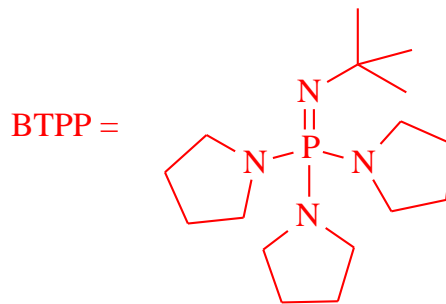
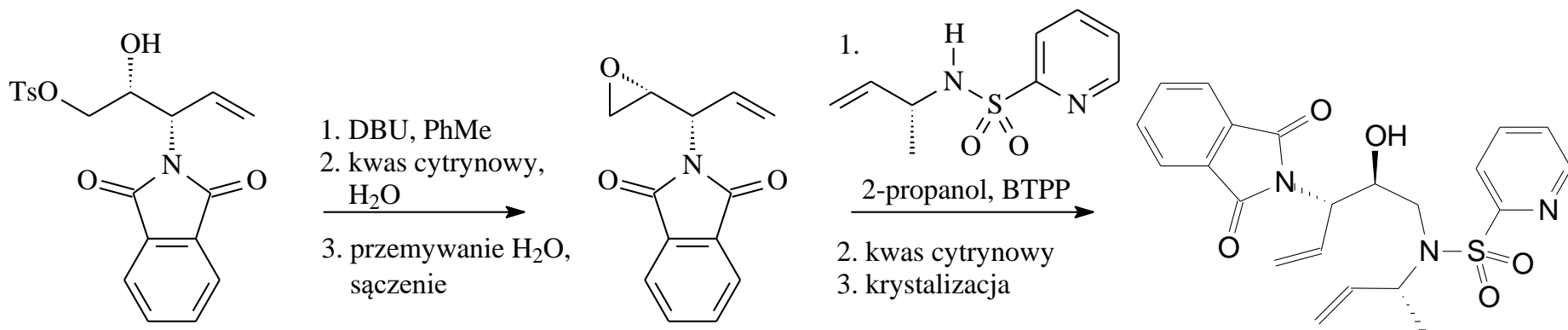
zbyt szybka krystalizacja produktu może także doprowadzić do gwałtownego wydzielenia dużej ilości etenu – problem dla reakcji w dużej skali

optimum: **80 °C**

Wpływ zanieczyszczeń w substracie

reakcje metatezy kolejnych szarż dienu dawały zmienne i niepowtarzalne wydajności produktu w zakresie od 2 do 100%

przyczyna: zanieczyszczenia w substracie z wcześniejszych etapów syntezy



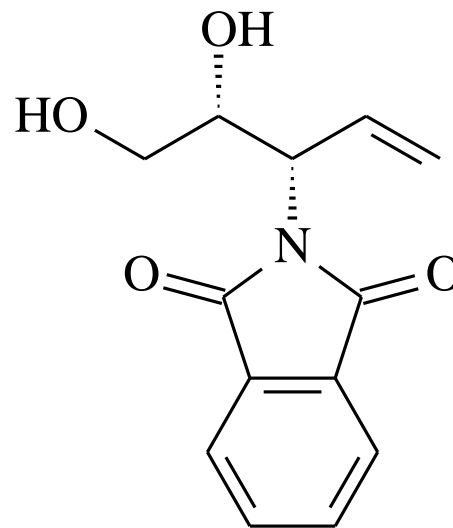
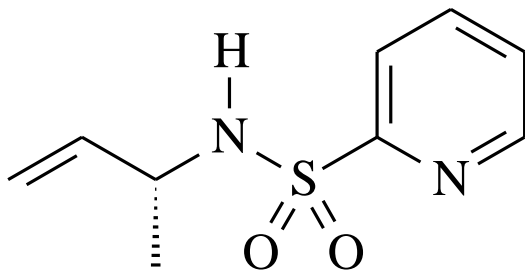
Doświadczenia polegające na celowym dodawaniu substancji do substratu wykazały, że na wydajność reakcji nie miały wpływu:

woda

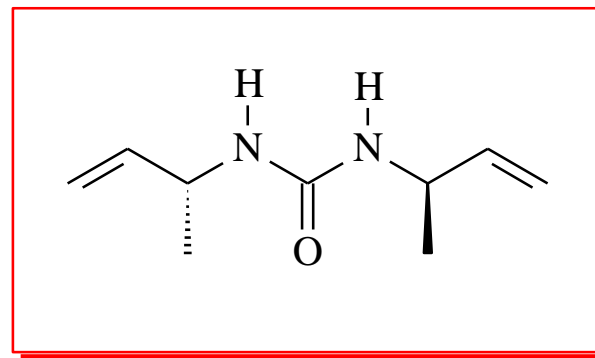
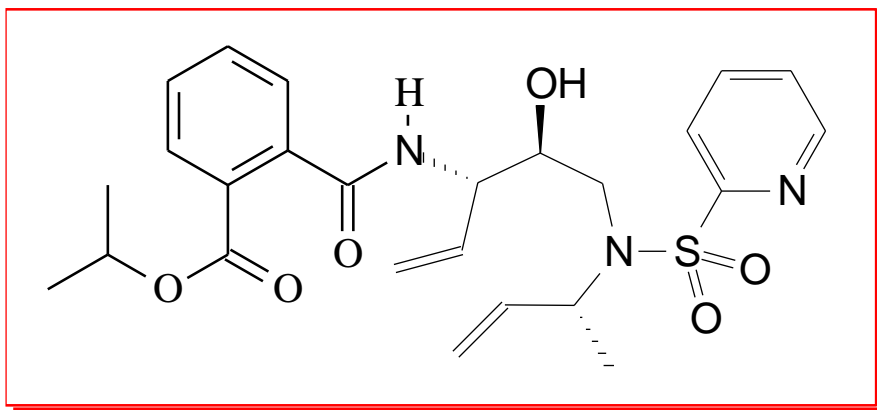
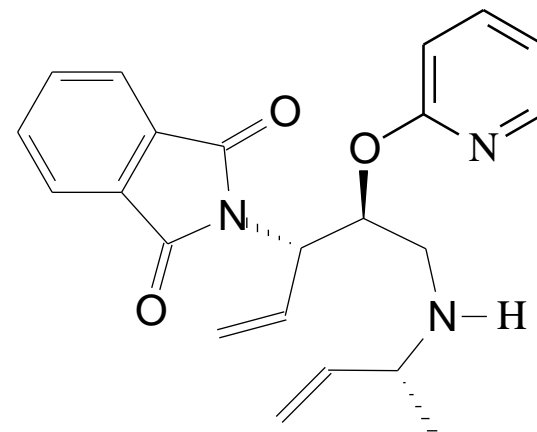
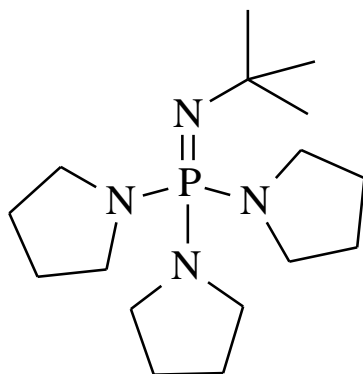
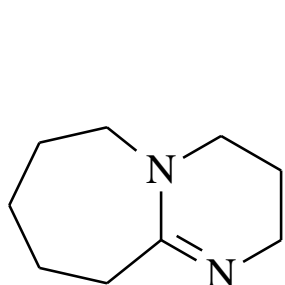
2-propanol

$\text{Et}_4\text{N}^+\text{OTs}^-$

TsOH

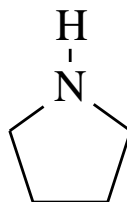
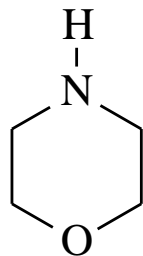
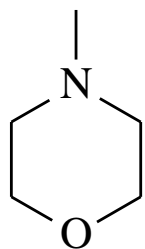


Zanieczyszczenia, które obniżały wydajność RCM



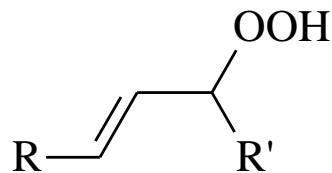
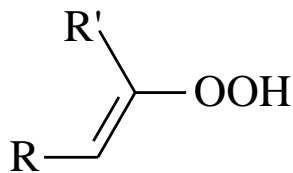
modyfikacje w procedurach syntetycznych/wydzielaniu w celu eliminacji tych związków

Przykłady zanieczyszczeń, które obniżają wydajność RCM w innych zastosowaniach przemysłowych



PCy₃

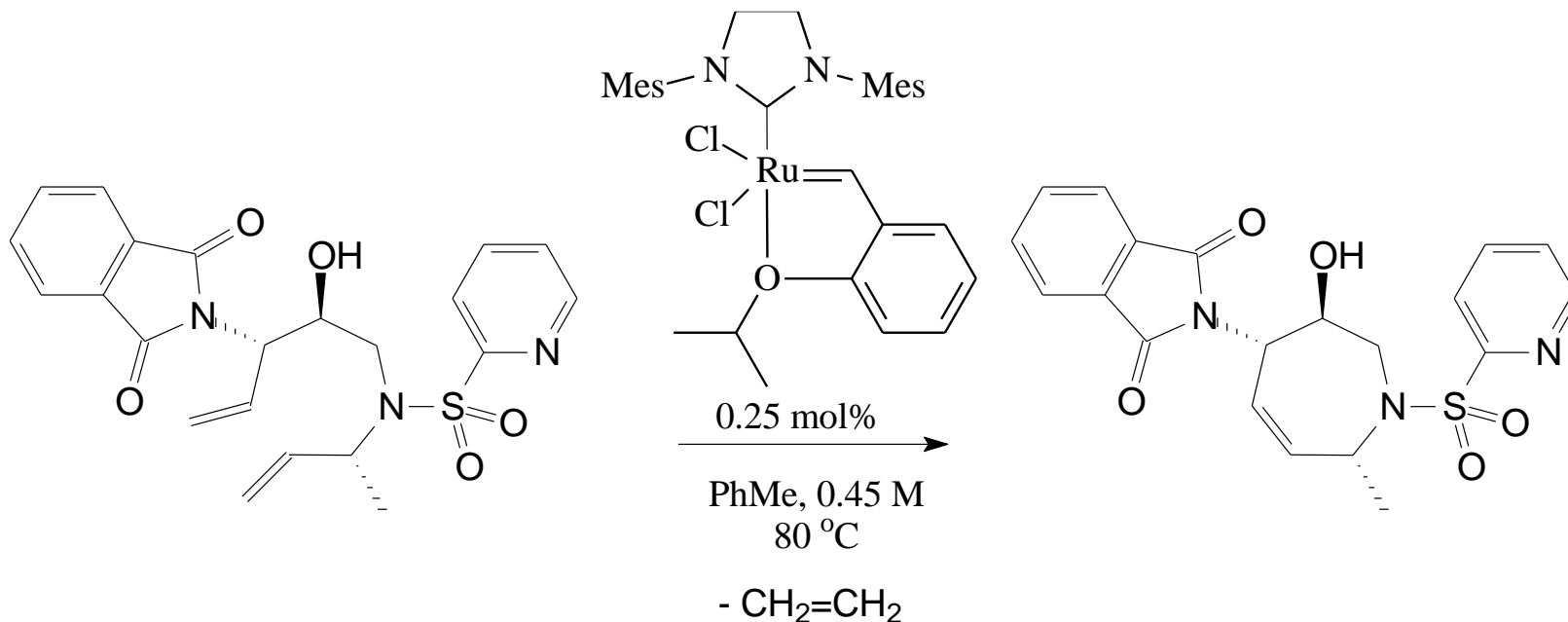
PPh₃



etanol

"związki boru"

RCM w dużej skali po optymalizacji



skala: ok. 7 kg produktu na jedną szarżę

warunki: 2 h, 80 °C

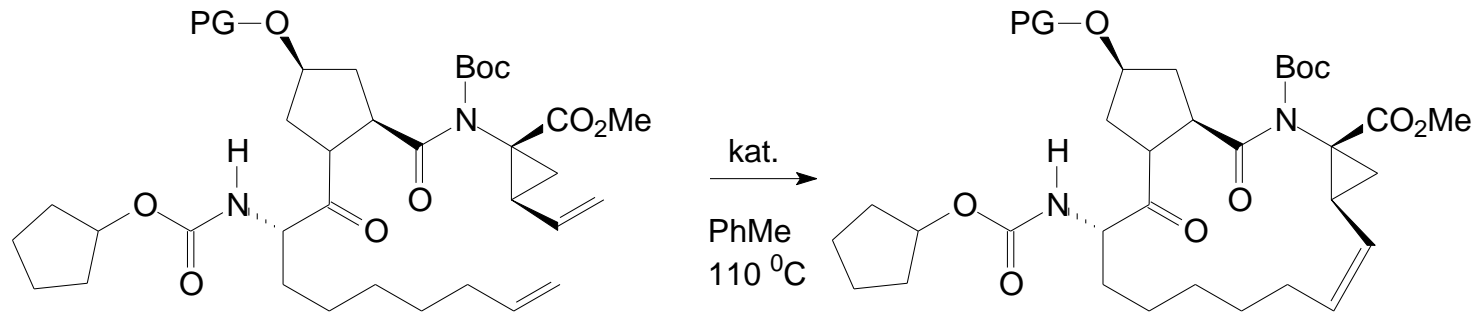
produkt wydzielony przez krystalizację

wydajność: 90%

czystość: 99.4% (HPLC)

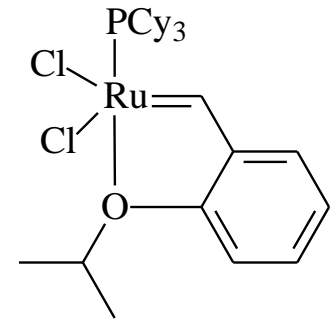
121 ppm Ru

Synteza inhibitora proteazy wirusa HCV

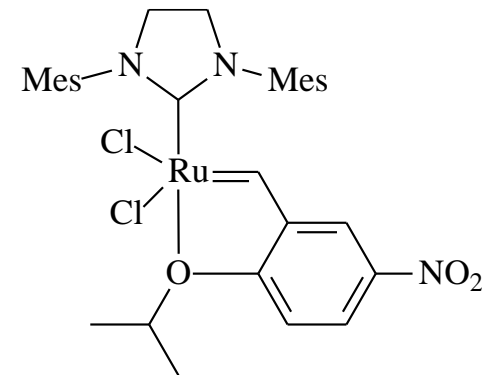


ciluprevir

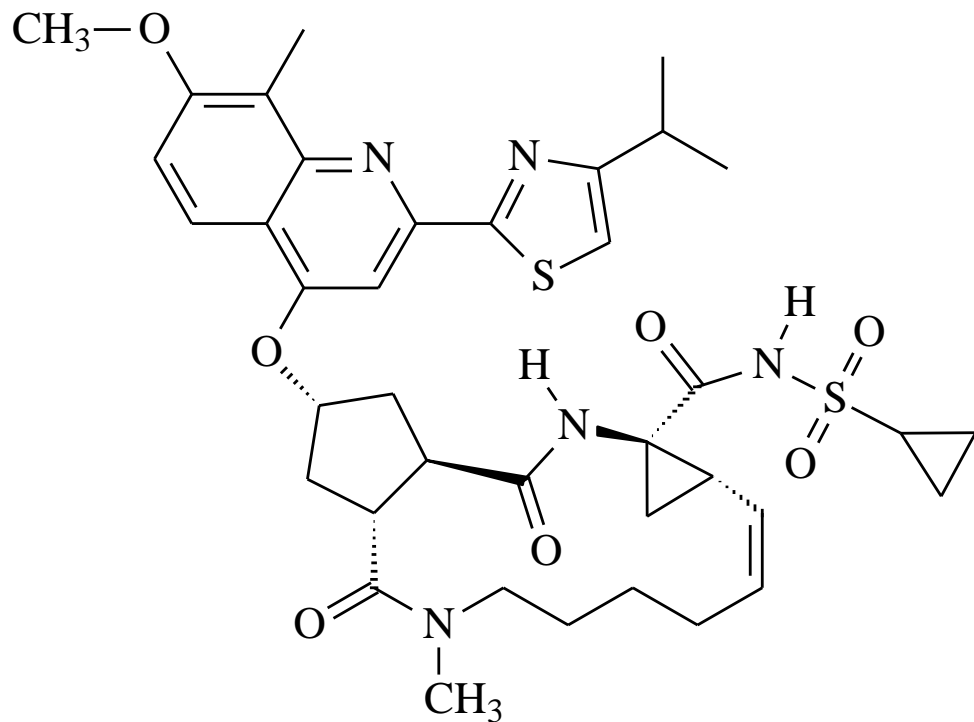
proces „pierwszej generacji”: kat. Hoveydy I gen., 3-5% mol, 24 - 40 h, 0.01M, wyd. 92%, 370 kg odpadów na 1 kg produktu, ok. 500 ppm Ru w produkcji



proces „drugiej generacji”: zmiana struktury substratu, kat. Greli, 0.05-0.1% mol, 30 min, 0.2 M, wyd. 93%, 52 kg odpadów na 1 kg produktu, < 50 ppm Ru w produkcji, szarże 20 kg

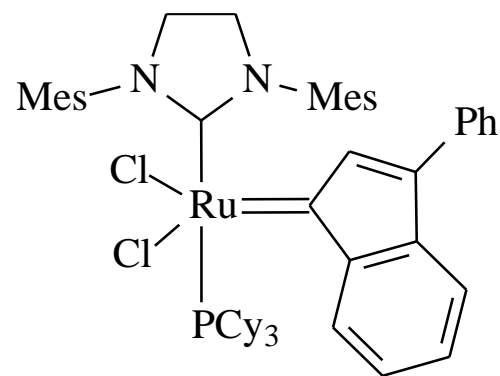


Inhibitor proteazy wirusa HCV



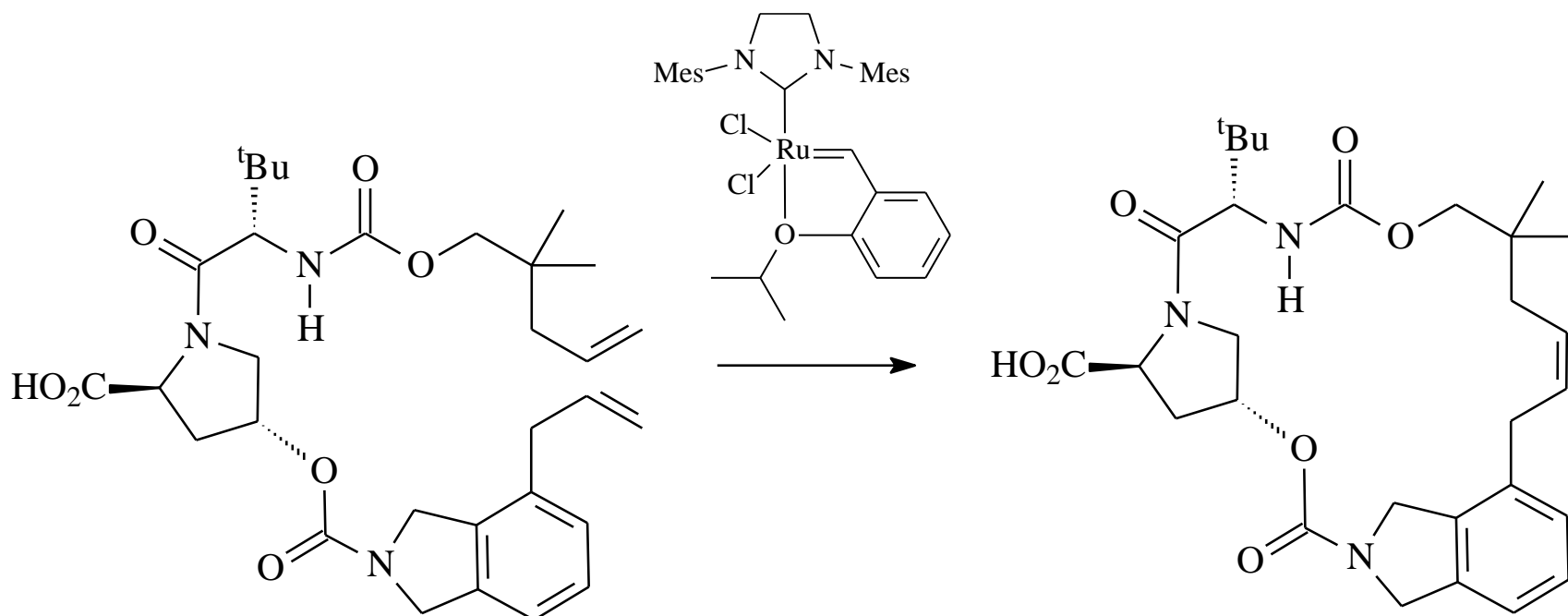
simeprevir

pierścień 14-członowy



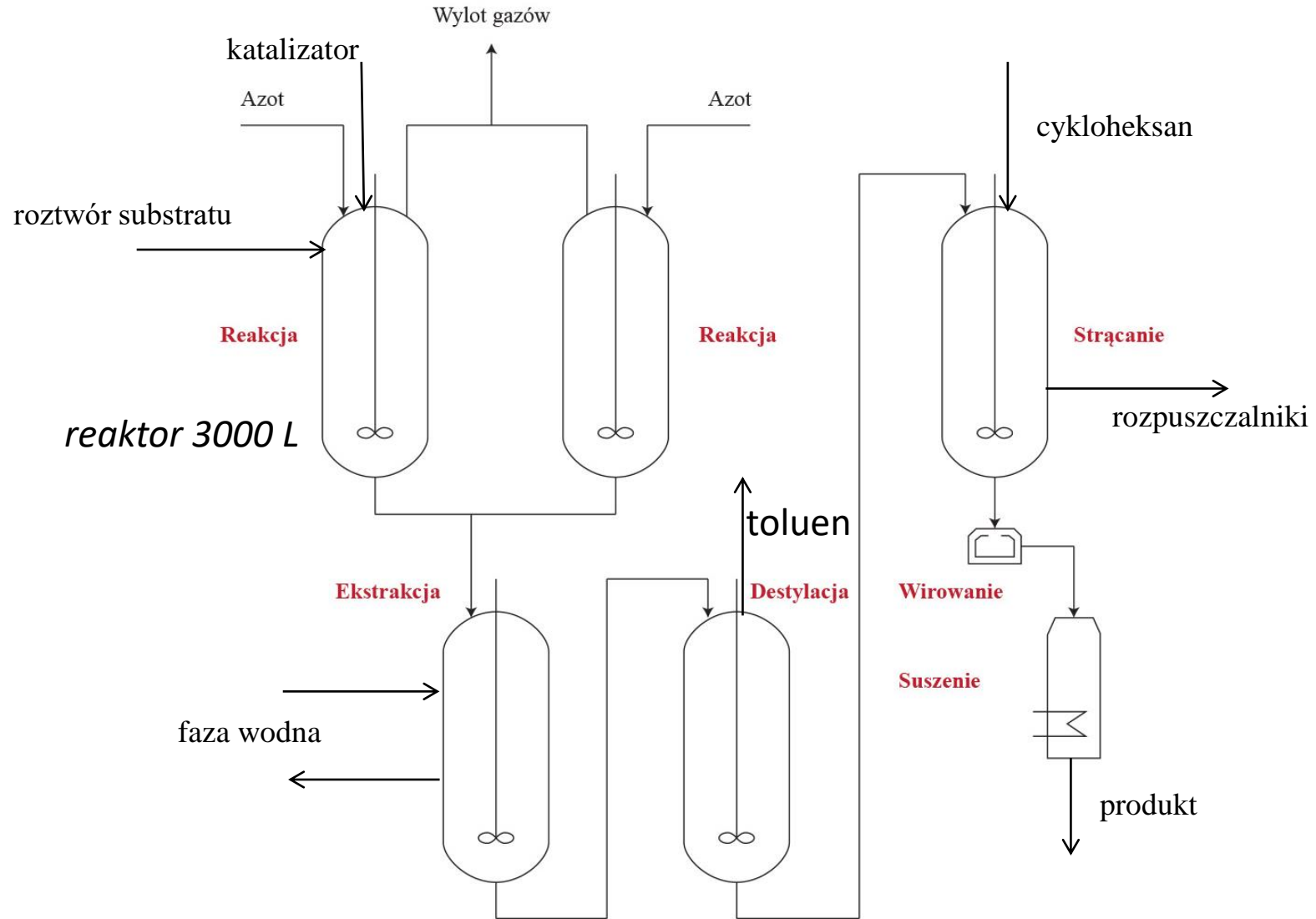
skala rzędu kg
stężenie 0.05 M
toluen, 110 °C, 2 h

Etap RCM w syntezie vanipreviru



pierścień 20-członowy, skala 200 g, stężenie 0.13 M, toluen, 100 °C, 1.5 h,
dodatek 2,6-dichlorochinonu

Uproszczony schemat technologiczny dla RCM



Podsumowanie

- Przeniesienie *RCM* ze skali laboratoryjnej do skali przemysłu farmaceutycznego jest dużym wyzwaniem technologicznym i intelektualnym
- Optymalizacji wymaga: katalizator, rozpuszczalnik, stężenie, temperatura, sposób usunięcia Ru po reakcji
- Katalizator jest wrażliwy na zanieczyszczenia w substracie i w rozpuszczalniku
- Dotychczas najlepsze wyniki uzyskano stosując katalizatory Grubbsa-Hoveydy II generacji
- Ze względu na duże koszty reakcja może być stosowana do produktów o wysokiej cenie („nieczułych” na koszty produkcji)