

Áramlásos kémia alkalmazása egy gyógyszeripari szempontból jelentős intermedier aszimmetrikus Henry-reakcióval történő szintézisében

Application of flow chemistry in an asymmetric Henry reaction towards a pharmaceutically important intermediate

SZEMESI Péter,¹ BANA Péter,² KÁNCZ Anna E.,²
Dr. GREINER István,² Dr. ÉLES János²

¹ Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
Magyarország 1111 Budapest Műegyetem rkp. 3.,
Tel.: +36 1 4632101, Fax: +36 1 4633648, <http://www.oct.bme.hu/>

² Richter Gedeon Nyrt., Magyarország 1103 Budapest Gyömrői út 19-21.,
Tel.: +36 1 4314000, Fax: +36 1 2606650, <https://www.gedeonrichter.com/>
Email: J.Eles@richter.hu

ABSTRACT

An asymmetric heterogeneous catalytic flow system was applied successfully in the synthesis of a pharmaceutically important intermediate via the Henry reaction. In preliminary batch studies, we determined the optimal conditions for a heated reaction that is relatively fast, compared to the original cooled procedure requiring long reaction time. In these reactions, bulky ether type solvents and an excess of nitromethane showed the best results. With the help of an easily preparable immobilized chinchona alkaloid catalyst, a heterogeneous system was realized in flow. In this flow configuration, the desired β -nitroalcohol was obtained in a relatively short reaction time with moderate conversion and ee. The safe application of the explosive nitromethane was also achievable at elevated temperature, however it resulted in increased conversion, but decreased enantioselectivity.

Keywords: Henry reaction, organocatalysis, flow chemistry, heterogeneous catalysis

ÖSSZEFOGLALÓ

Munkánk során sikeresen valósítottuk meg egy gyógyszeripari szempontból fontos intermedier szintézisét aszimmetrikus Henry-reakcióval áramlásos körülmények között. A kezdeti batch kísérletek során meghatároztuk az ideális körülményeket egy viszonylag gyors, fűtött reakcióhoz, szemben az eddig leírt lassú hűtött reakcióval. Ehhez nagy térkitöltésű éter-típusú oldószereket alkalmaztunk a nitrometán feleslege mellett. Egy könnyen elkészíthető, rögzített cinkona alkaloid alapú katalizátor alkalmazásával egy heterogén áramlásos rendszert hoztunk létre. Ebben a rendszerben a kívánt β -nitroalkoholt viszonylag gyors reakció idő mellett, közepes konverzióval és ee-vel kaptuk meg. A robbanékony nitrometán biztonságos használata magasabb hőmérsékleten szintén elérhető volt, azonban ez megnövekedett konverzió mellett alacsonyabb ee-t eredményezett.

Kulcsszavak: Henry-reakció, organokatalízis, áramlásos kémia, heterogén katalízis