

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

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

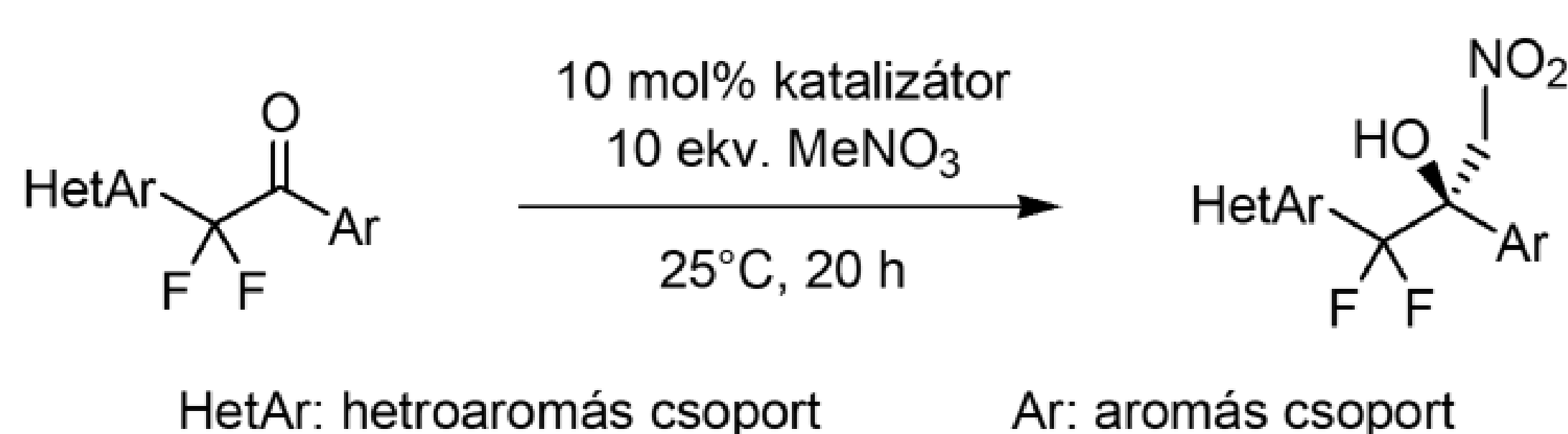
¹ Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Magyarország 1111 Budapest Műegyetem rkp. 3.

² Richter Gedeon Nyrt., Magyarország 1103 Budapest Gyömrői út 19-21.,
Email: J.Eles@richter.hu

A Henry-, vagy nitroaldol-reakció egy széleskörben elterjedt C-C kötés kialakítására alkalmas módszer, mely során egy nitroalkán és egy elektrofil karbonil vegyület reakciójában β -nitroalkohol képződik. Az utóbbi időben az irodalomban egyre több példa található, melyekben a reakciót enantioszelektív formában valósítják meg.¹ Ezek az eljárások fém-komplexet, enzimet vagy organokatalizátort alkalmaznak a királis környezet megteremtéséhez, melyek közül egyértelműen az utóbbi a legzöldebb, illetve legköltséghatékonyabb megoldás. Az áramlásos kémiai rendszerek kitűnően alkalmasak heterogén katalitikus reakciók megvalósítására, illetve bennük robbanékony anyagok (pl.: nitrometán) is viszonylag biztonságosan alkalmazhatók. Mindezek ellenére az aszimmetrikus Henry-reakciónak idáig csupán egyetlen egy fém-komplex katalizált változata ismert áramlásos körülmények között.² Munkánk során célul tűztük ki egy gyógyszeripari szempontból jelentős vegyület előállítását aszimmetrikus heterogén organokatalizált Henry-reakcióval áramlásos körülmények között.

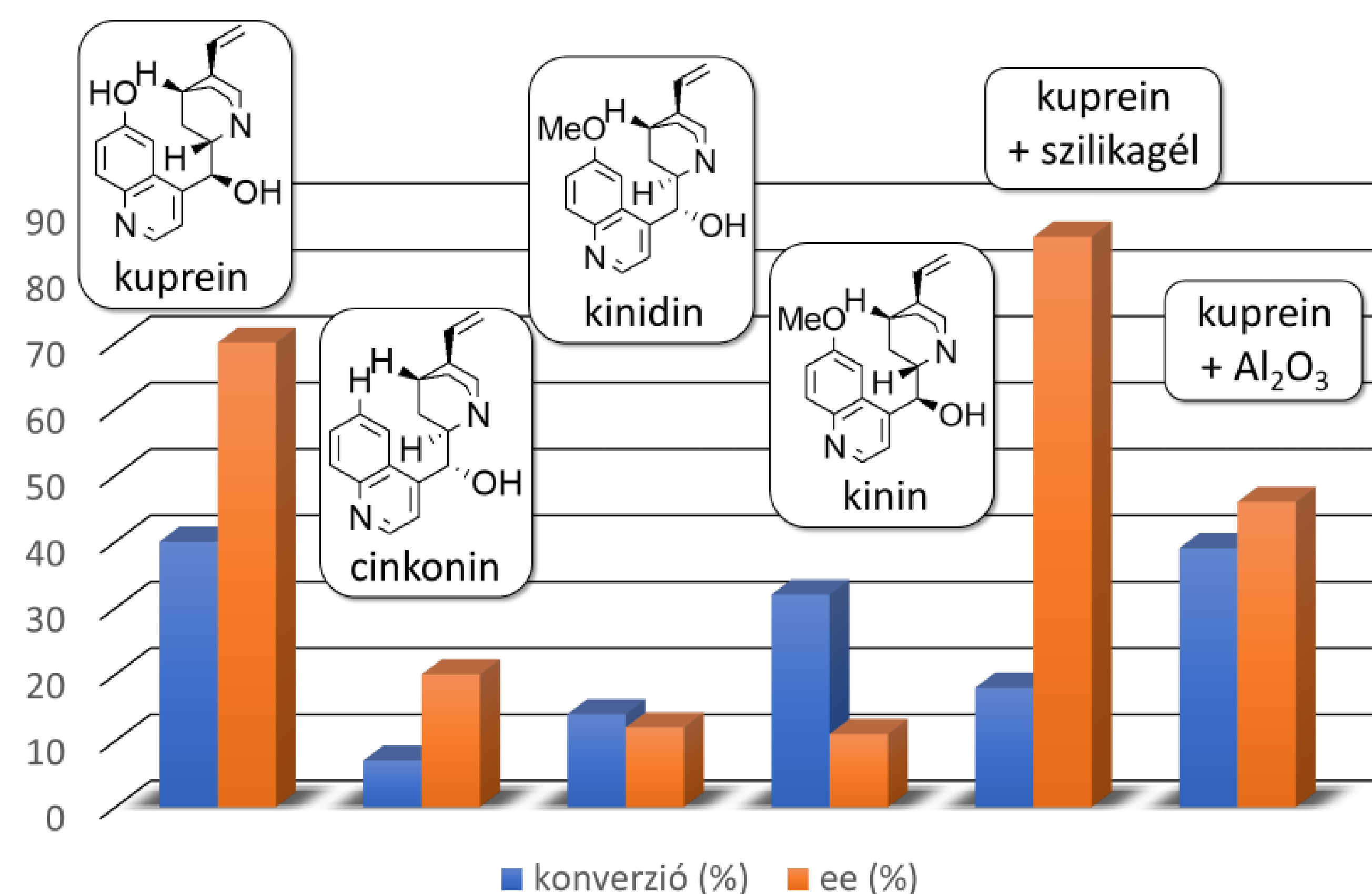
Batch kísérletek

- Cél: az ideális körülmények megtalálása az aszimmetrikus Henry-reakcióhoz



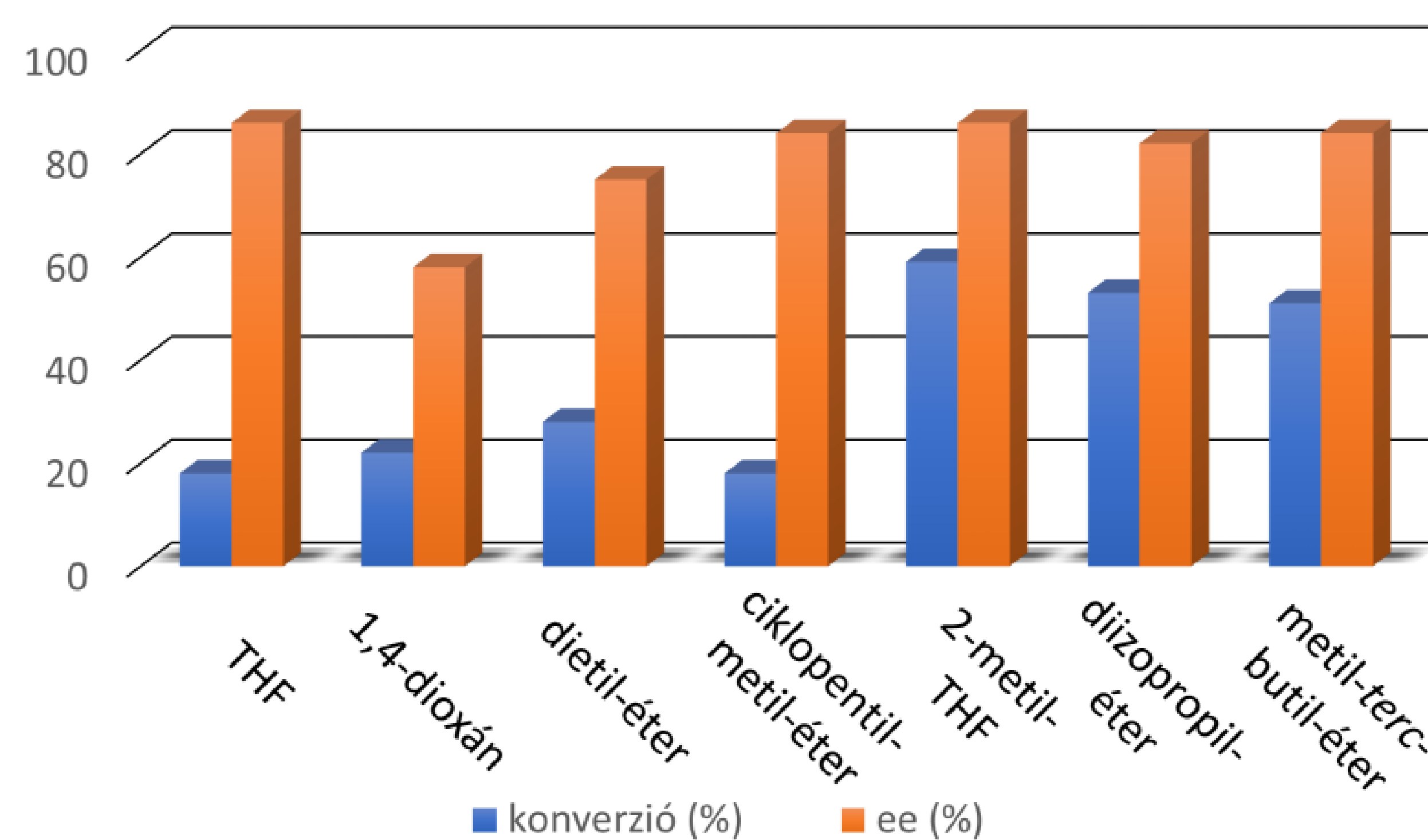
1. Katalizátor vizsgálata

- Az irodalmi analógiák alapján cinkona alkaloidok
- Legjobb eredmények kupreinnel
- Szilárd hordozóval az enantioszelektivitás javítható



2. Oldószer vizsgálata

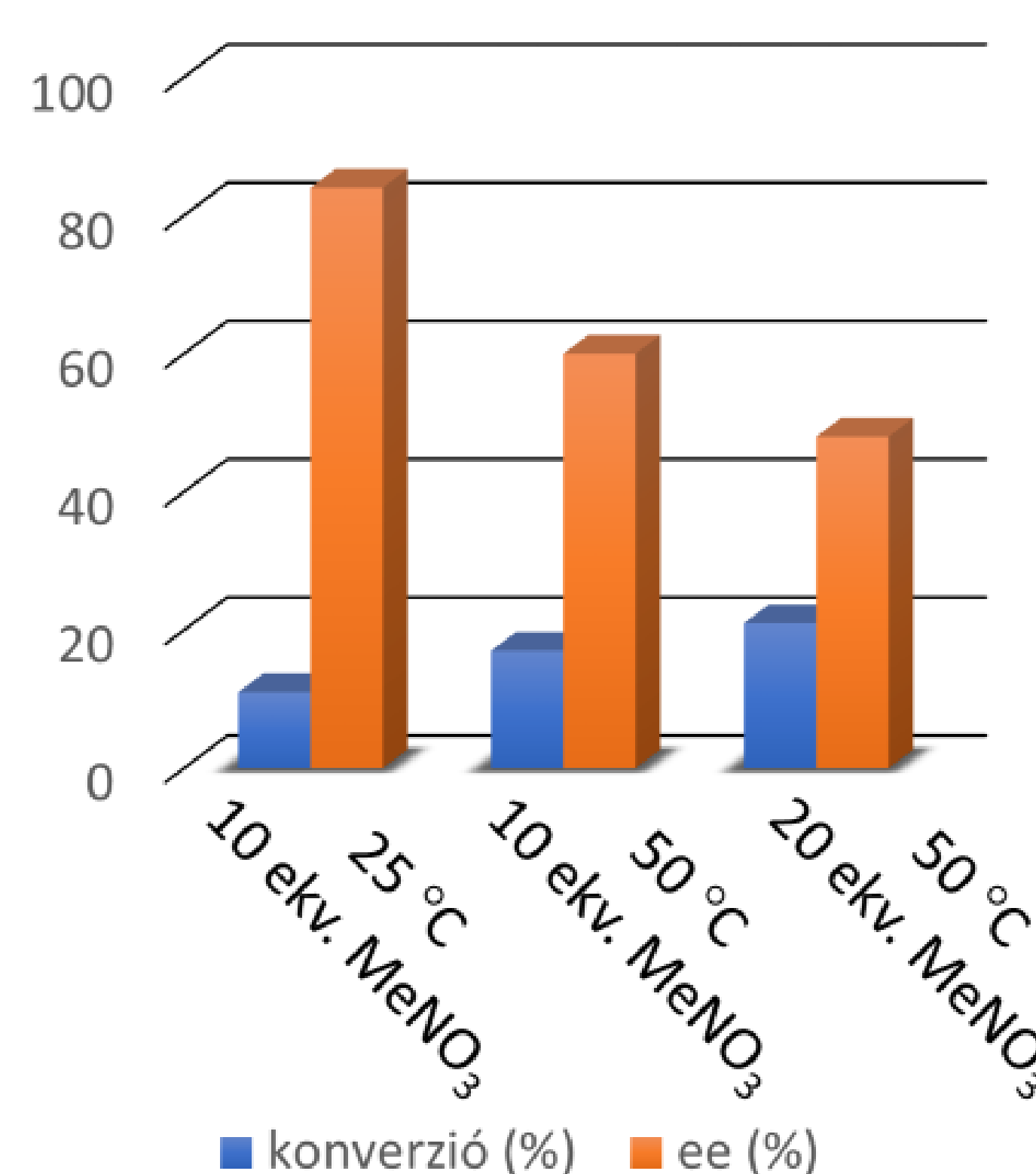
- Csak az éter-típusú oldószerek szolgáltattak elfogadható eredményeket
- Térkitöltés $\uparrow \rightarrow$ konverzió \uparrow , ee \uparrow



3. Egyéb paraméterek

- Rövidebb 5 órás reakcióidő
- Hőmérséklet és nitrometán felesleg \uparrow

konverzió \uparrow , ee \downarrow



Flow megvalósítás

- Előző optimalizált paramétereiből kiindulva
- Szilikagélre felvitt kupreinnel töltött oszlop
- MTBE:nitrometán oldószer
- 2 bar végnyomás
- 50 °C-on alacsony szelektivitás (ee=16%)
- Szobahőmérsékleten: tartózkodási idő $\uparrow \rightarrow$ konverzió \uparrow , ee \uparrow

