

Optimierung luftempfindlicher Reaktionen

Parallelisierte Verwendung eines neu entwickelten Inertgasverteilers

Hannes Brand², Philipp Kollmus¹, Manfred Lorenz², Marco Santagostino¹

Für luftempfindliche Reaktionen, wie die meisten der üblichen metallvermittelten Kreuzkupplungsreaktionen, ist bekannt, dass das Vorhandensein von Sauerstoffspuren einen großen Einfluss das Reaktionsergebnis hat. [1]

Reproduzierbarkeit als Ziel

Um reproduzierbare Abläufe im Screening-Maßstab zu gewährleisten, wurde in Zusammenarbeit mit Wissenschaftler*innen von Boehringer Ingelheim ein Inertgasverteiler entwickelt. Die Einheit kann einfach mit dem Rückflusskühler gekoppelt werden, um eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit der im Reaktor durchgeführten Chemie zu gewährleisten. Hierbei bleibt ein hohes Maß an Flexibilität erhalten, was zu einer erheblichen Verbesserung der Datenqualität und der Effizienz des Labors führt.

Der Inertisierungseinheit ermöglicht die parallele Inertgasspülung einer variablen (1 bis 10) Anzahl von Reaktionsgefäßen durch Anwendung von Vakuum-Inertgas-Zyklen unter magnetischem Rühren. Nach vollständiger Inertisierung wird der Verteiler mit den Reaktionsgefäßen in den Reaktionsblock überführt, wo die Reaktion mit dem gewählten Temperaturprofil umgesetzt wird.

Ein Manometer ist in-line installiert, um eine genauere Kontrolle des jeweiligen Vakuums während der Inertisierungsvorgänge zu ermöglichen. Dank eines Zusatzanschlusses in jedem Gefäßdeckel können Probenahmen oder Reagenzzugabe stattfinden, während die Reaktionen unter inerten Bedingungen ablaufen.

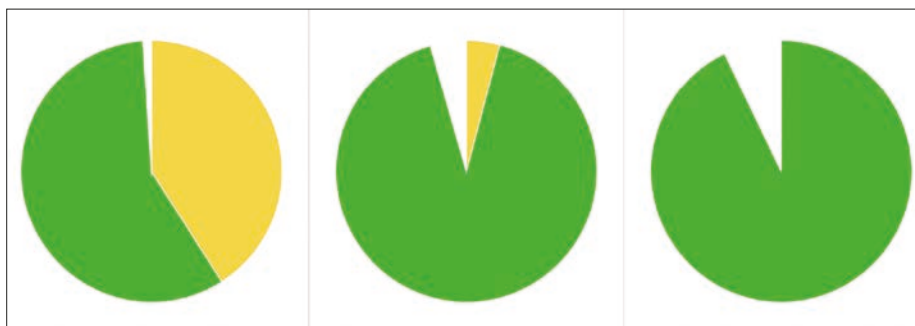


Abb. 1: Sauerstoffempfindlichkeit der Heck-Kreuzkupplung: Tibco Spotfire Tortendiagramme, die die Testausbeute des restlichen Ausgangsmaterials 1 (gelb) und des Heck-Produktes 2 (grün) nach nächtlichem Rühren unter Stickstoffatmosphäre bei 100 °C unter Verwendung verschiedener Entgasungsverfahren zeigen. Keine Entgasung (links), Entgasung durch durchleiten von Argon (in der Mitte), Entgasung über Vakuum/Argon-Zyklen (5x) (rechts).

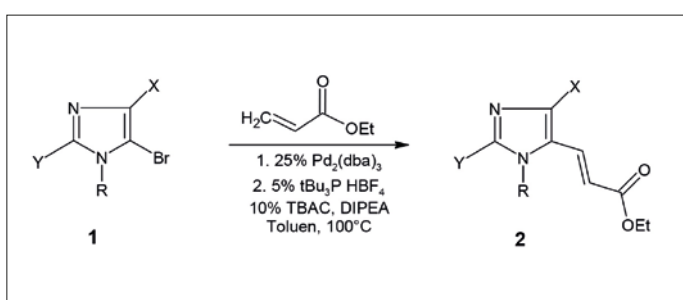
Beispiel 1: Heck-Kreuzkopplung

Die Effizienz des Inertgasverteilers wurde in den Labors von Boehringer Ingelheim an einer Reihe von sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen getestet. Die unten abgebildete Heck-Kreuzkupplung von 1 mit Ethylacrylat erwies sich als sehr luftempfindlich, da nur sehr unvollständige Umsetzungen beobachtet wurden, wenn die Reaktion unter inerter Atmosphäre mit schlechter Entgasung vor Beginn der Reaktion durchgeführt wurde.

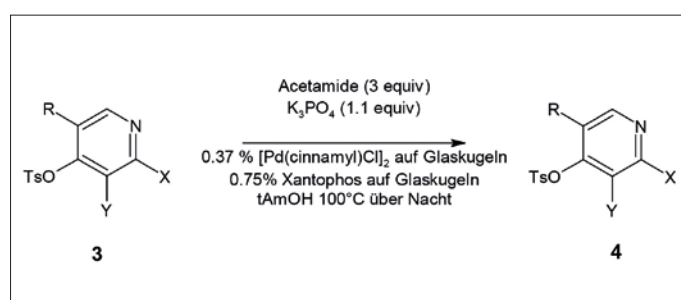
Zunächst wurde die Sauerstoffempfindlichkeit dieser Reaktion bestätigt, indem drei Reaktionen parallel im 500-mg-Maßstab unter Stickstoffatmosphäre und unter Verwendung verschiedener Entgasungstechniken durchgeführt wurden. Wenn das Reaktionsgemisch einfach unter einer Stickstoffdecke ohne vorherige Inertisierung erhitzt wurde, hatten etwa 45% des Ausgangsmaterials nach dem Rühren über Nacht nicht reagiert. Durch

das Durchperlen von Argon durch die Reaktionsmischung vor dem Aufheizen auf 100 °C wurde die Umsetzung wesentlich verbessert. Allerdings war sie immer noch nicht vollständig, ca. 5% des Ausgangsmaterials hatten nicht reagiert. Vakuum/Argon-Zyklen erwiesen sich als wirksam, und die vollständige Umwandlung wurde in diesem Maßstab beobachtet (siehe Abb. 1).

Dieselbe Reaktion wurde im Xelsius-Reaktor im Maßstab 150 mg unter Verwendung der LV-Reaktionsgefäße ausgewertet. Die Reaktionsgemische wurden unter Verwendung von Vakuum/Argon-Zyklen (5x) entgast. Fünf Wiederholungen wurden durchgeführt, um die Stabilität des Verfahrens zu bewerten. Die Ergebnisse zeigen in allen Fällen sehr stabile Umsetzungen und eine Assay-Ausbeute, die mit dem Referenzexperiment im 500-mg-Maßstab (Abb. 2, rot umrahmtes Tortendiagramm exp# KOL1442-3) und etwa 88-92% vergleichbar ist.



Reaktionsgleichung für die Heck-Kreuzkopplung



Reaktionsgleichung für die Buchwald-Hartwig Amidierung

Beispiel 2: Buchwald-Hartwig Amidierung

Ein zweites Beispiel wurde von Boehringer Ingelheim geliefert und bezieht sich auf die Buchwald-Hartwig-Amidierung des Tosylat 3 mit Acetamid. Diese Kreuzkopplung erwies sich bei einer relativ hohen Palladiumbeladung von 1,5% als sehr stabil, aber eine Absenkung der Katalysatorbeladung unter 0,4% führt zur Instabilität des Systems. Bei Anwesenheit von Sauerstoffspuren, wie sie durch Probenahme auftreten, wurden unvollständige Umwandlung und Bildung nennenswerter Mengen von Nebenprodukten beobachtet, die durch Hydrolyse-Reaktionen entstanden.

Die Kreuzkopplung wurde in fünf Wiederholungen im Parallel-Reaktor im 500-mg-Maßstab unter Verwendung der

beschriebenen Reaktionsgefäße bei 0,37% Palladiumbeladung (0,9 mg [Pd(cinnamyl)Cl]₂) ausgewertet. Um eine reproduzierbare Katalysatordosierung bei diesen sehr geringen Mengen zu gewährleisten, wurden sowohl der Palladium-Vorkatalysator als auch der Xantphos-Ligand auf Glasperlen absorbiert zugegeben, eine Technik, die kürzlich von Wissenschaftlern bei Abbvie offengelegt wurde. [2] Die Reaktionsgemische wurden bei Raumtemperatur unter Verwendung von Vakuum / Argon-Zyklen entgast, bevor die Temperatur auf 100 °C erhöht wurde.

In diesem Fall spielt angesichts der extremen Sauerstoffempfindlichkeit dieser Umwandlung auch die Entgasungszeit eine wesentliche Rolle. Bei schnellen Vakuum / Argon-Zyklen (5 s) wurde noch eine gewisse

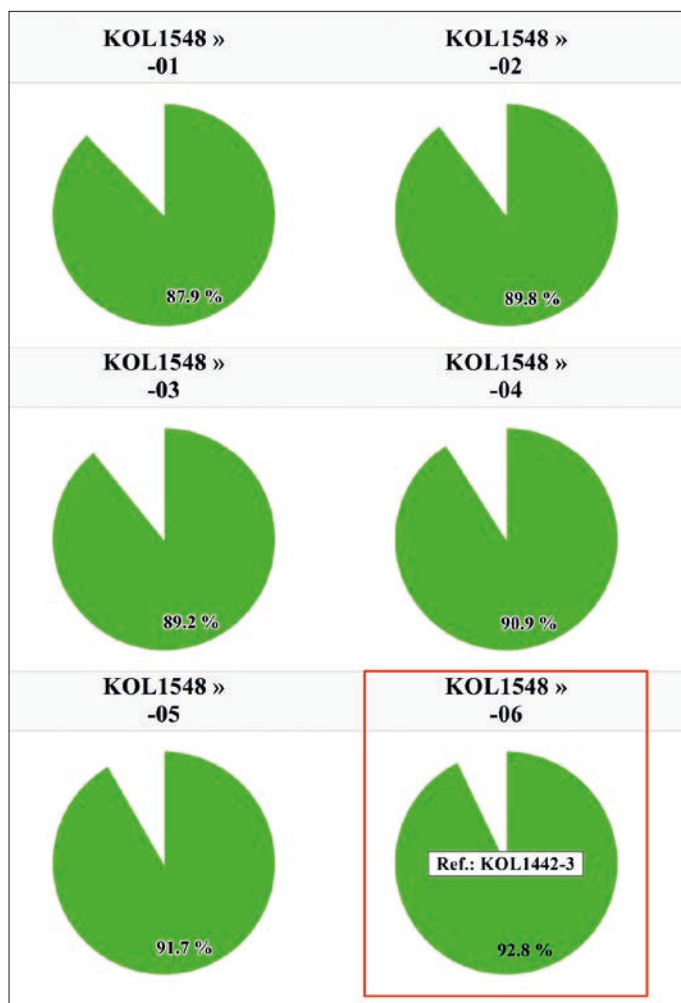


Abb. 2: Ergebnisse des Reaktionslaufs im Xelsius-Reaktor nach der Entgasung mit dem Inertgasverteiler

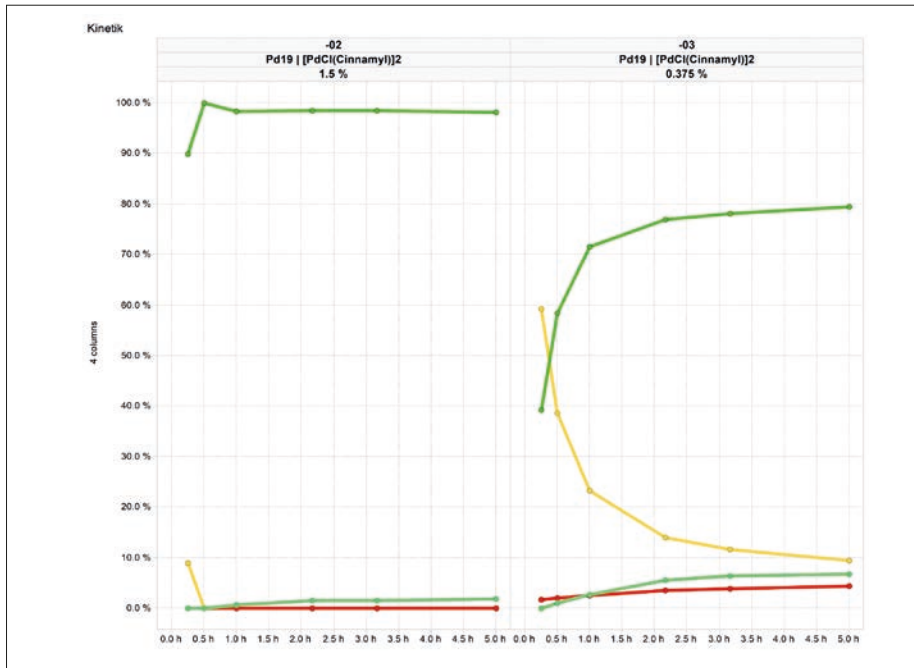


Abb. 3: Sauerstoff-/Feuchtigkeitsempfindlichkeit Buchwald-Hartwig-Amidierung: Kinetische Profilierung der Amidierung von Tosylat 3 bei verschiedenen Palladiumbeladungen mit manueller Probenahme: 1,5% Palladiumbeladung (links) und 0,37% Palladiumbeladung (rechts). Bei der Beprobung werden Spuren Mengen von Sauerstoff und Feuchtigkeit eingebracht, wodurch die Kopplung vorzeitig zum Stillstand kommt und es zu einer signifikanten Bildung von Nebenprodukten kommt. Interessanterweise liefern Reaktionen in größerem Maßstab bei demselben niedrigen Palladiumgehalt von 0,37%, die mit einer Easy-Sampler-Sonde beprobt wurden, stattdessen eine vollständige Umwandlung (interne Daten).

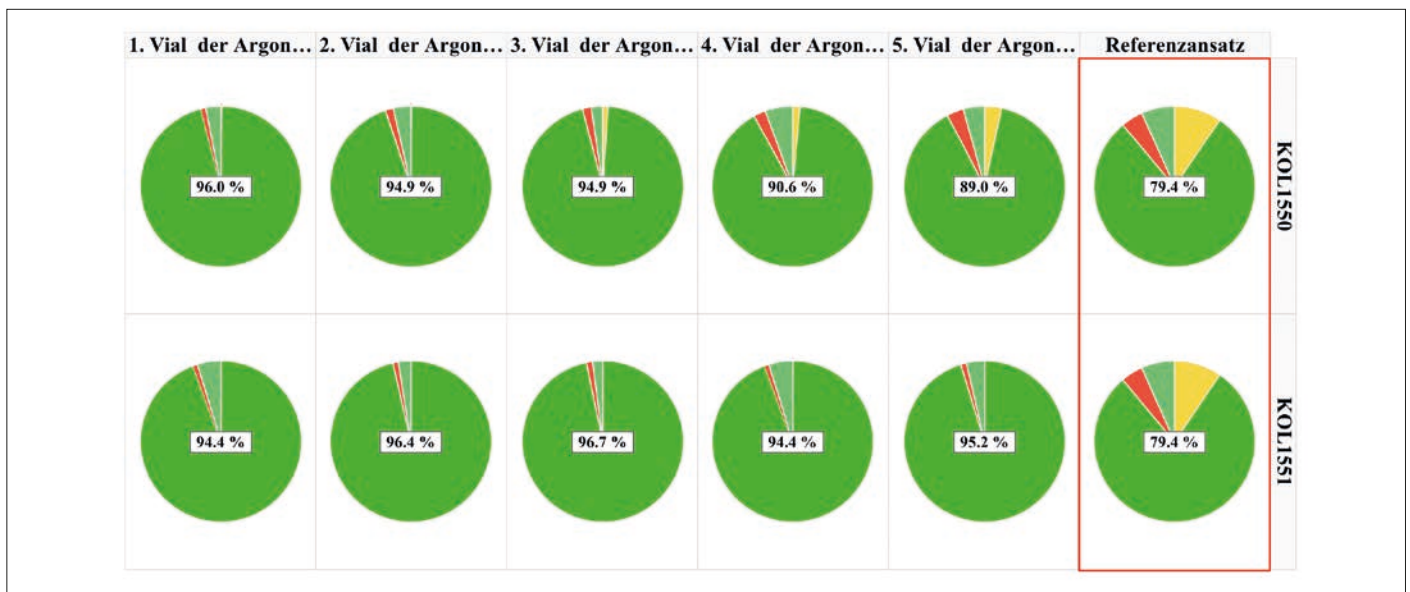


Abb. 4: Tibco Spotfire Tortendiagramme, die die Testausbeute für das restliche Ausgangsmaterial 3 (gelb) und für das Amidierungsprodukt 4 (grün) unter Argonatmosphäre nach nächtlichem Rühren bei 100 °C unter Verwendung unterschiedlicher Entgasungszeiten anzeigen. Kurze Entgasungszyklen von jeweils 5 s (über Exp# KOL1550) und lange (60 s) Entgasungszyklen (unter Exp# KOL1551). Seitenverbindungen werden in orange und hellgrün dargestellt. Referenzexperiment ist rot umrahmt.

Instabilität beobachtet. Durch eine Erhöhung der Entgasungszeit auf 60 s pro Zyklus konnten jedoch sehr stabile Ergebnisse bei vollständiger Umwandlung und in jedem Fall minimalen und vergleichbaren Mengen an Nebenverbindungen erzielt werden. Ergebnisse des Reaktionslaufs im Xelsius-Reaktor nach der Entgasung mit dem Xelius Inertgasverteilers.

Fazit

Es konnte gezeigt werden, dass der Intertgasverteiler sehr luft-/feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen stabil und reproduzierbar ablaufen lässt und somit ein wertvolles Werkzeug für Screening-Übungen in kleinem Maßstab bietet, ohne die Datenqualität und die Effizienz des Labors zu beeinträchtigen.

Zugehörigkeiten:

- ¹ Chemische Verfahrensentwicklung, Boehringer Ingelheim Pharma, Biberach an der Riss, Deutschland
- ² Nevolab, Maierhöfen, Deutschland

● KONTAKT |

Manfred Lorenz
 Nevolab GmbH
 Maierhöfen
 Deutschland
 info@nevolab.de



Weitere Beiträge zum Thema:
<https://bit.ly/WAS-Labauto>

[1] Literatur:
<https://bit.ly/GIT-Lorenz>