

Synthese van API's via explosieve intermediairen in flow Invloed van scheiding en precursor op methyleringsrendement

Arno Corstjens

Master IW chemie

2015-2016

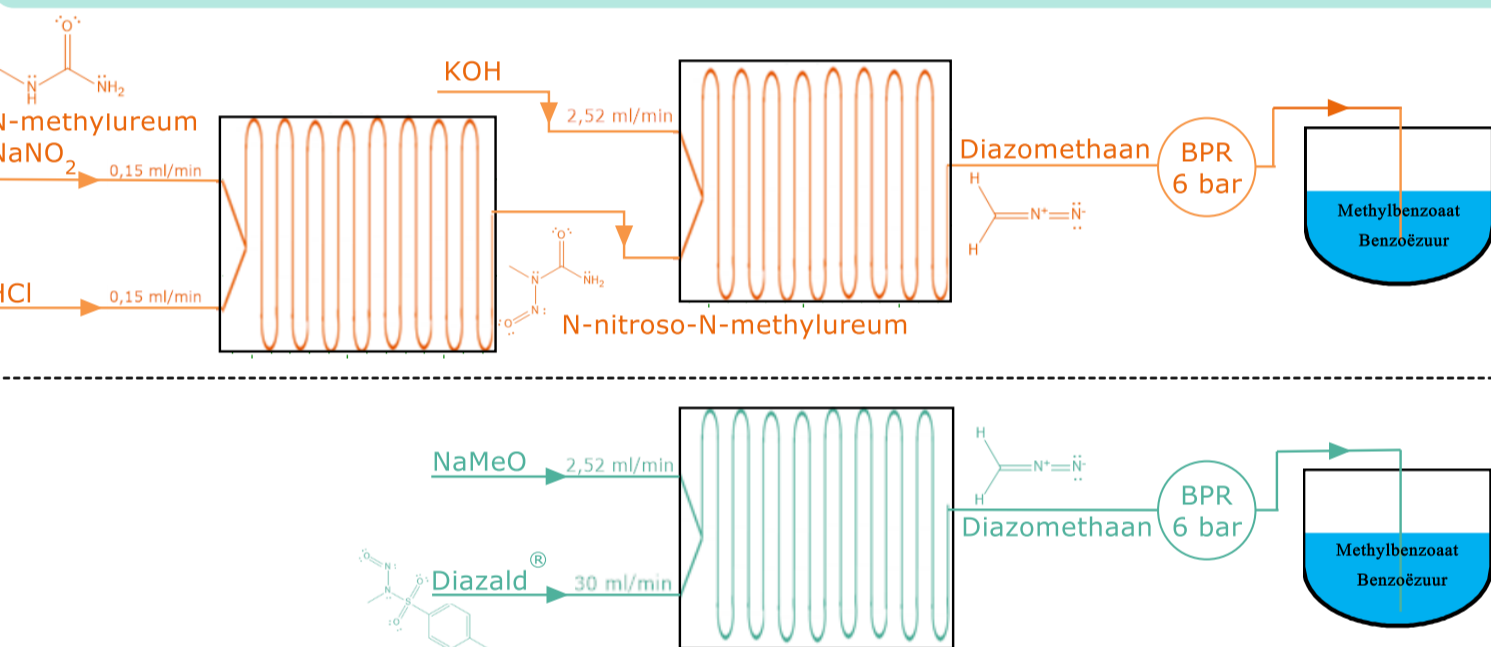
Probleem

In de organische chemie is diazomethaan een zeer geschikte verbinding voor de productie van onder andere *Active Pharmaceutical Ingredients* (API's). Echter is deze verbinding reactief, schokgevoelig, carcinogeen, explosief, toxisch en gasvormig bij kamertemperatuur. Door deze bijhorende gevaren is enkel een in-situ generatie in flowreactoren mogelijk. De reacties met diazomethaan zijn snel en vinden plaats onder milde omstandigheden. Bovendien wordt hierbij stikstofgas vrijgezet waardoor de reactie irreversibel is. Ook reageert diazomethaan instantaan met benzoëzuur waardoor deze de modelreactie is tijdens dit onderzoek. In de literatuur is echter het methyleringsrendement van benzoëzuur tot methylbenzoaat (MeBz) met diazomethaan in flow laag ($\leq 35\%$) bij gebruik van Diazald® als precursor. Dit is het gevolg van de grote reactiviteit van diazomethaan waardoor het gas ook reageert met de afbraakproducten van de precursor tot methyl-p-touleensulfonaat (MpTS) en eventueel het solvent. Daarnaast zijn er ook interacties tussen de reagentia en het solvent waardoor de reactiviteit daalt. Dit resulteert in een daling van het methyleringsrendement en een onzuiver eindproduct waardoor één of meer zuiveringsstappen nodig zijn [1]-[4].

Oplossingen

Invloed van precursor

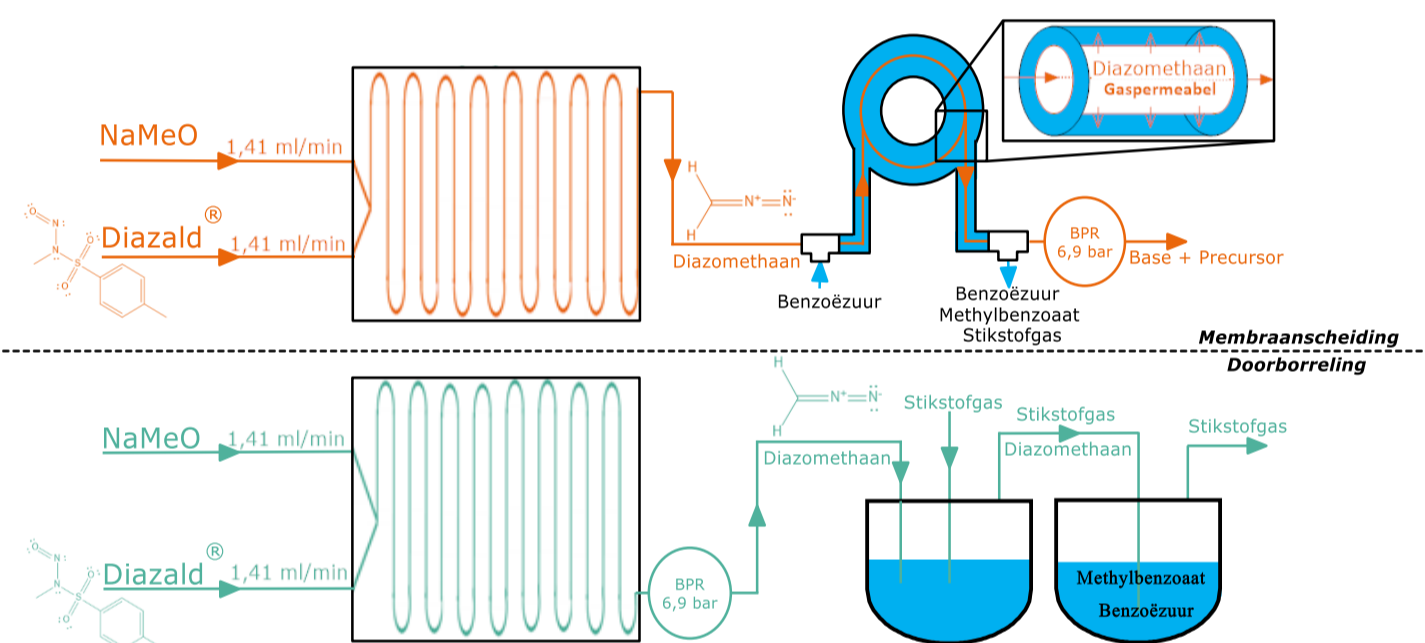
Diazomethaan kan in plaats van Diazald® ook met N-nitroso-N-methylureum worden gegenereerd waarvan de afbraakproducten niet reageren met het gas.



Figuur 1: Generatie van diazomethaan uit Diazald® en N-nitroso-N-methylureum met natriummethoxide (NaMeO) en kaliumhydroxide (KOH) als basen [1]

Invloed van scheiding

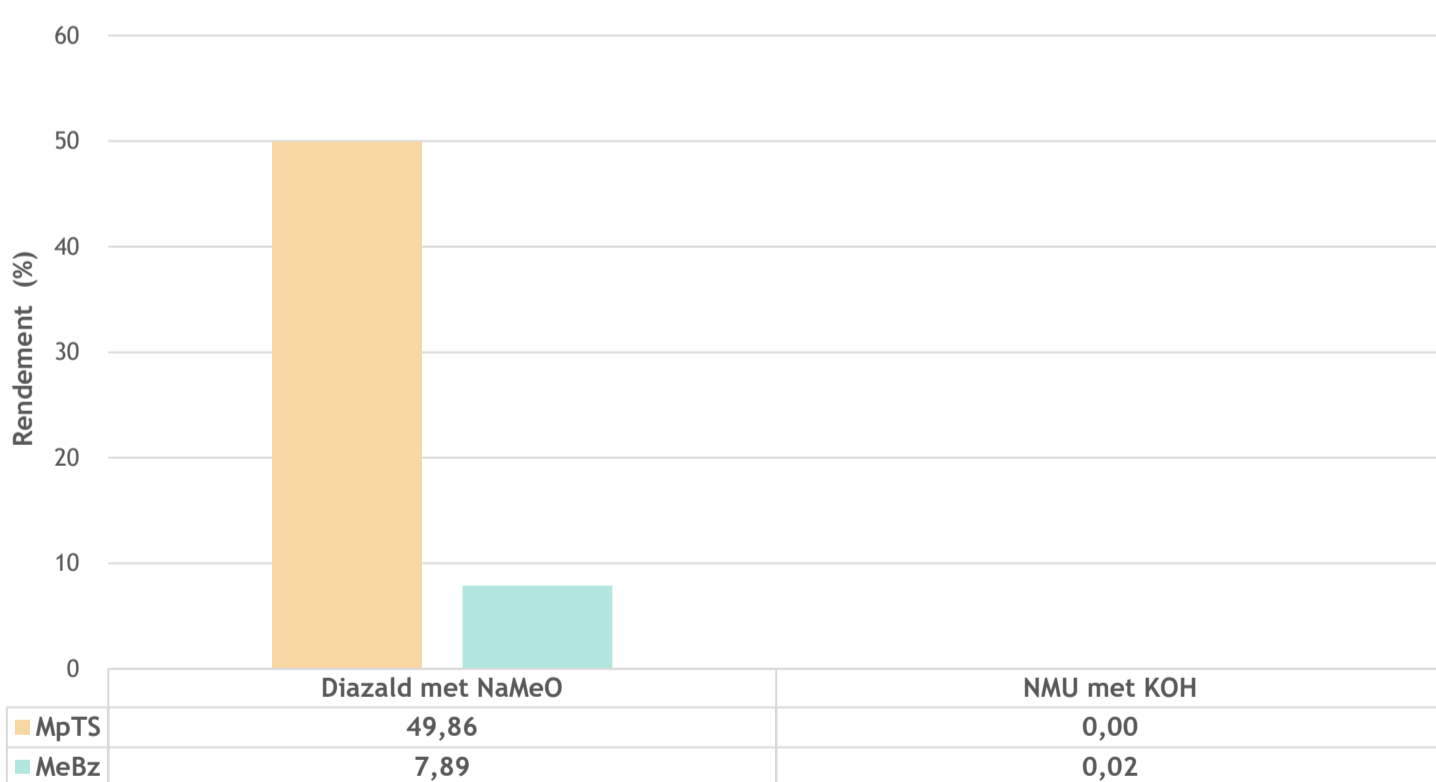
Diazomethaan kan na generatie van de oplossing worden gescheiden door een membraanscheiding of een gasdoorborreling met stikstofgas uit te voeren.



Figuur 2: Scheiding van diazomethaan uit oplossing met natriummethoxide (NaMeO) als base [1] - [3]

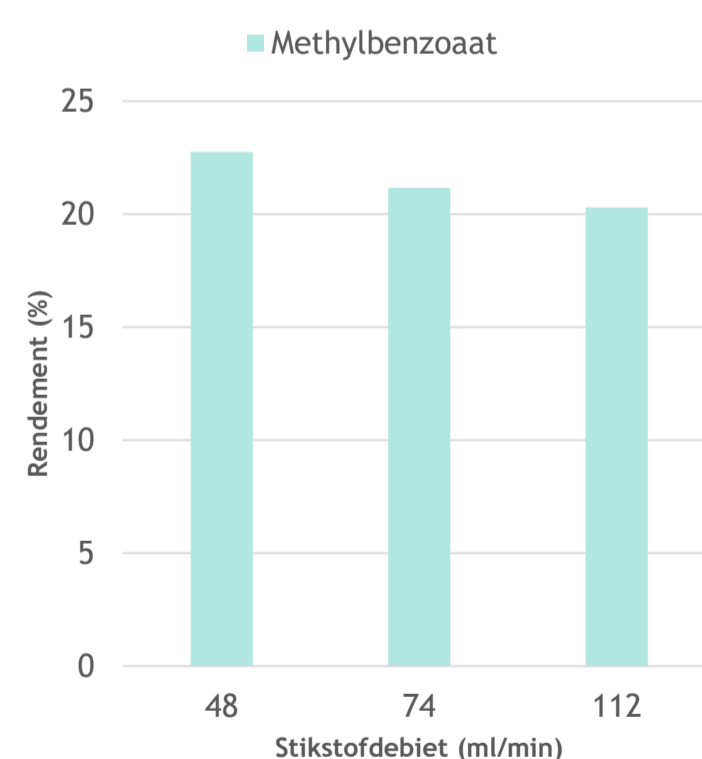
Resultaten

VERGELIJKING PRECURSOREN IN BATCH



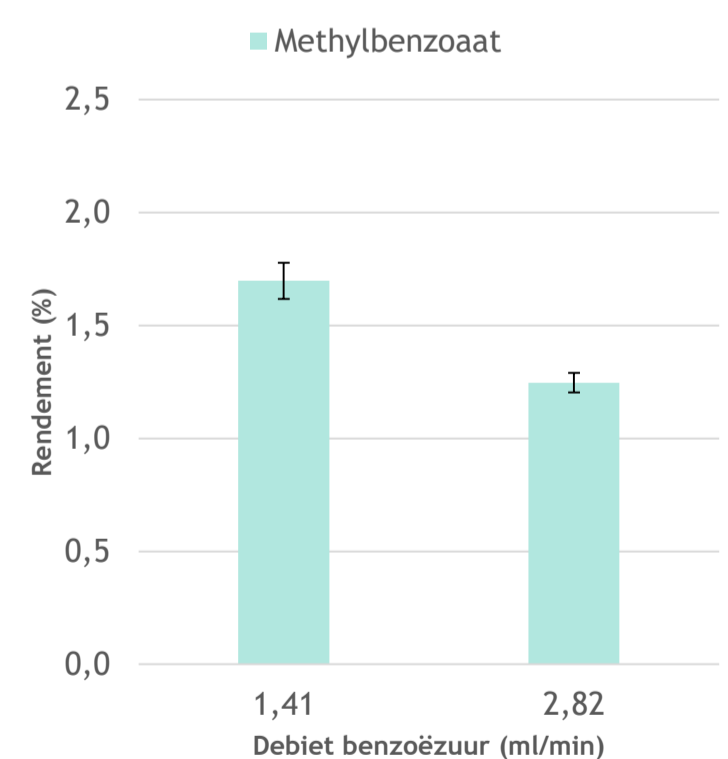
Figuur 3: vergelijking van N-nitroso-N-methylureum en Diazald® met methyl-p-touleensulfonaat (MpTS) en methylbenzoaat (MeBz)

35 MIN DOORBORRELING MET N₂



Figuur 4: invloed van gasdebiet op scheiding

TUBE-IN-TUBE (0,78 M)



Figuur 5: invloed van benzoëzuurdebiet op membraanscheiding

Conclusie

Het methyleringsrendement met Diazald® (7,89 %) is hoger dan het rendement met N-nitroso-N-methylureum (0,02 %) onder dezelfde condities door de afwezigheid van water. Ook blijkt de doorborreling, met een rendement van 23 %, effectiever te zijn dan de membraanscheiding met een rendement van 1,17 %. Bovendien zorgt de productie van gassen in de tube-in-tubereactor voor spreiding op het rendement. Dit fenomeen komt niet voor bij de doorborreling, wat gunstig is voor deze scheidingsconfiguratie. Daarnaast is de doorborrelingconfiguratie ook generieker en interessanter voor een industriële opschaling en gebruik. Als laatste dienen de ontwikkelde scheidingsconfiguraties en de reactie met N-nitroso-N-methylureum verder te worden geoptimaliseerd in toekomstig onderzoek.

Promotoren / Copromotoren: Prof. dr. ir. Leen Thomassen
Ir. Ann Creemers
Ing. Sven Gobert

- [1] S. Garbarino, J. Guerra, P. Poehlauer, B. Gutmann, and C. O. Kappe, "One-pot synthesis of α -haloketones employing a membrane-based semibatch diazomethane generator," *J. Flow Chem.*, pp. 1-7, 2016.
- [2] B. J. Deadman, S. G. Collins, and A. R. Maguire, "Taming hazardous chemistry in flow: the continuous processing of diazo and diazonium compounds," *Chemistry*, vol. 21, no. 6, pp. 2298-2308, 2015.
- [3] TCI America, "Flow Generation and Reaction of Diazomethane Using a Gas-Permeable Teflon Tube-in-Tube Reactor," 2014. [Online]. Available: http://www.tcichemicals.com/en/us/product/tci-topics/ArticleHighlights_20140217.html.
- [4] B. J. Deadman, S. G. Collins, and A. R. Maguire, "Taming hazardous chemistry in flow: the continuous processing of diazo and diazonium compounds," *Chemistry*, vol. 21, no. 6, pp. 2298-2308, 2015.