

Sicherheitsbeurteilung des Scale-up von Diels-Alder Reaktionen

Projektsupport für Actelion Pharmaceuticals Ltd.

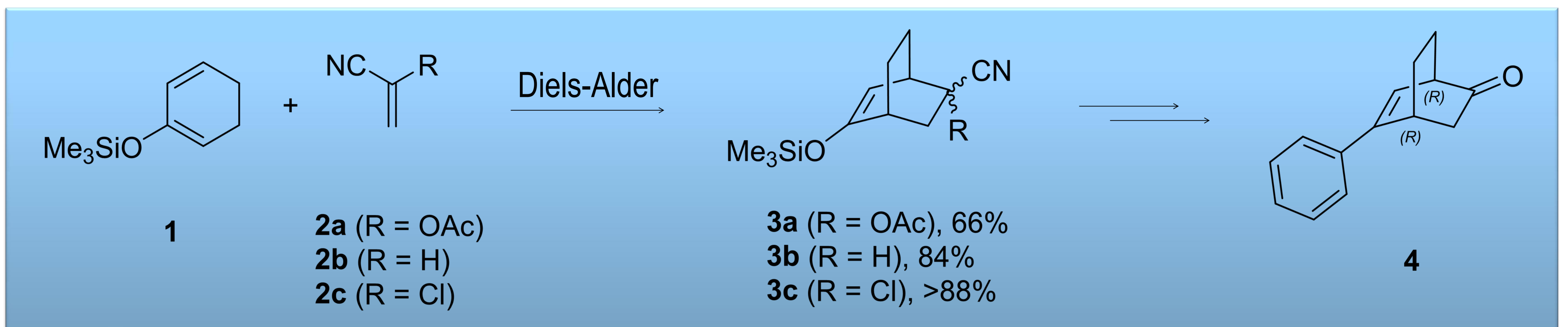


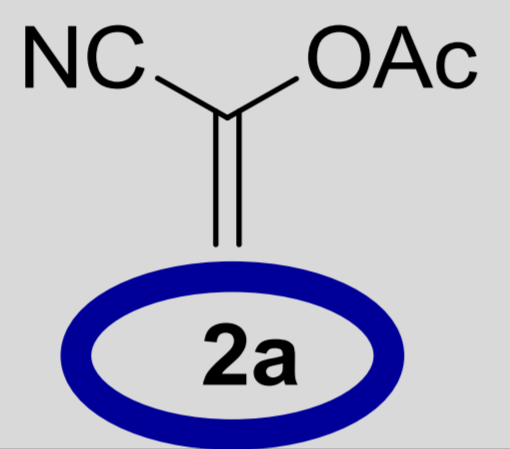
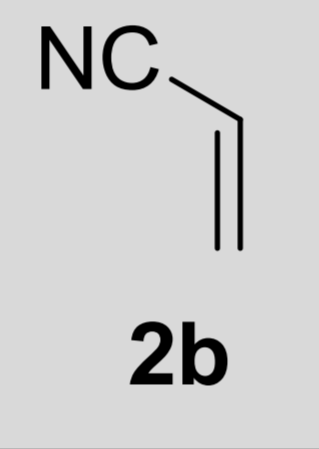
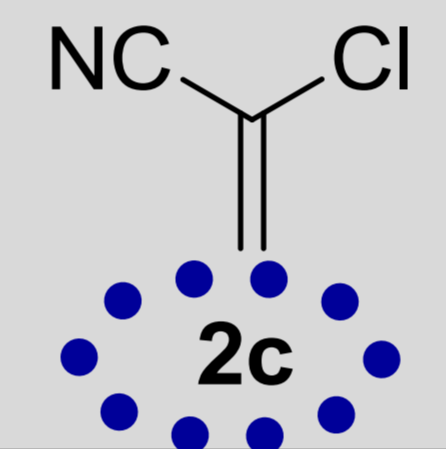
Process Safety

Hintergrund

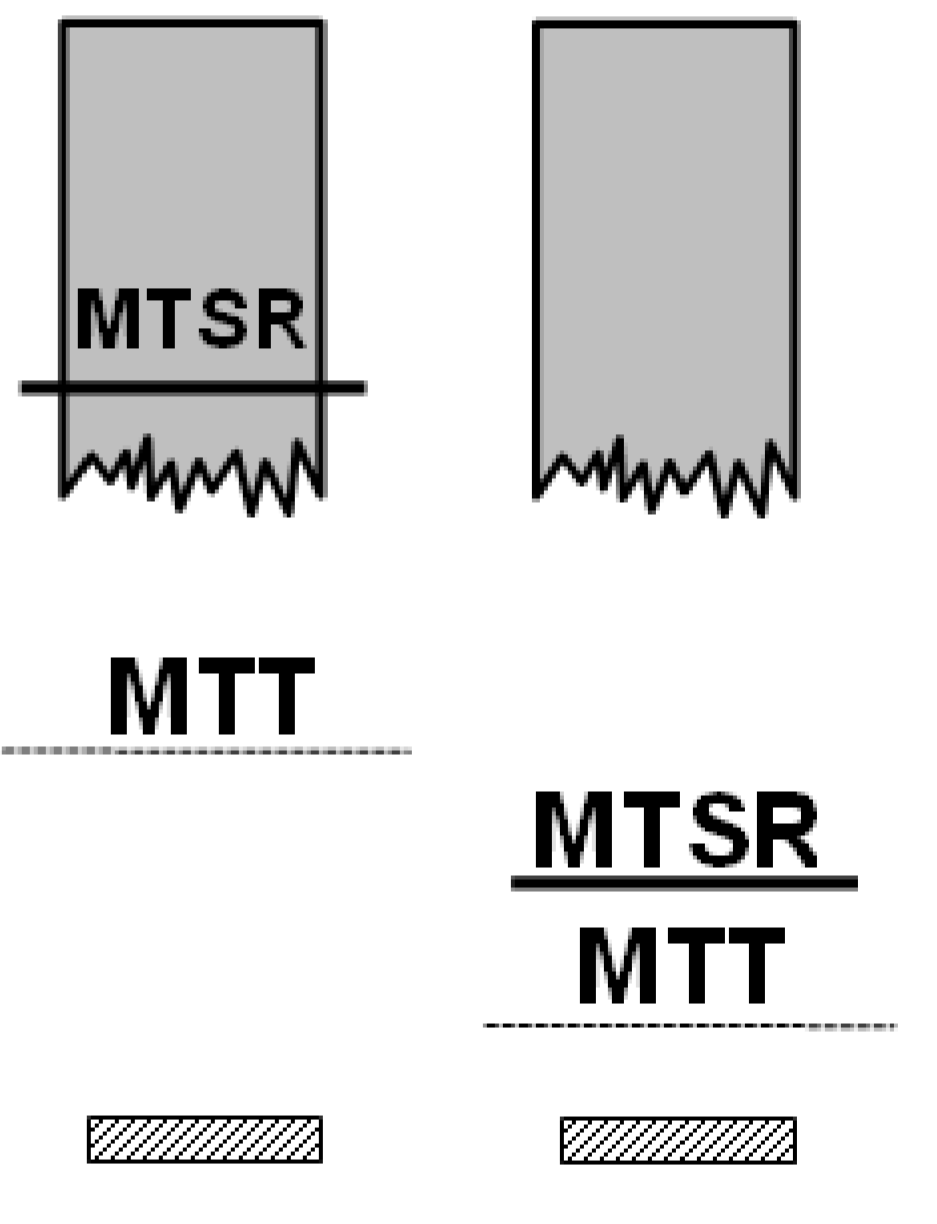
Stark exotherme Reaktionen sind eine grosse Herausforderung für Prozess- und Entwicklungschemiker aus der pharmazeutischen Industrie, deren anspruchsvolle Aufgabe darin besteht, sichere und robuste Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffen für prä-klinische und klinische Studien, in möglichst kurzer Zeit zu entwickeln.

Im vorliegenden Fall sollten die Diels-Alder-Produkte **3** hergestellt werden, welche Schlüsselverbindungen für die Synthese des enantiomerenreinen Zwischenproduktes **4** sind. Neben der stark exothermen Diels-Alder Reaktion sollte die Eignung der verwendeten reaktiven Acrylmonomere **2** als Dienophile sicherheitstechnisch beurteilt werden.



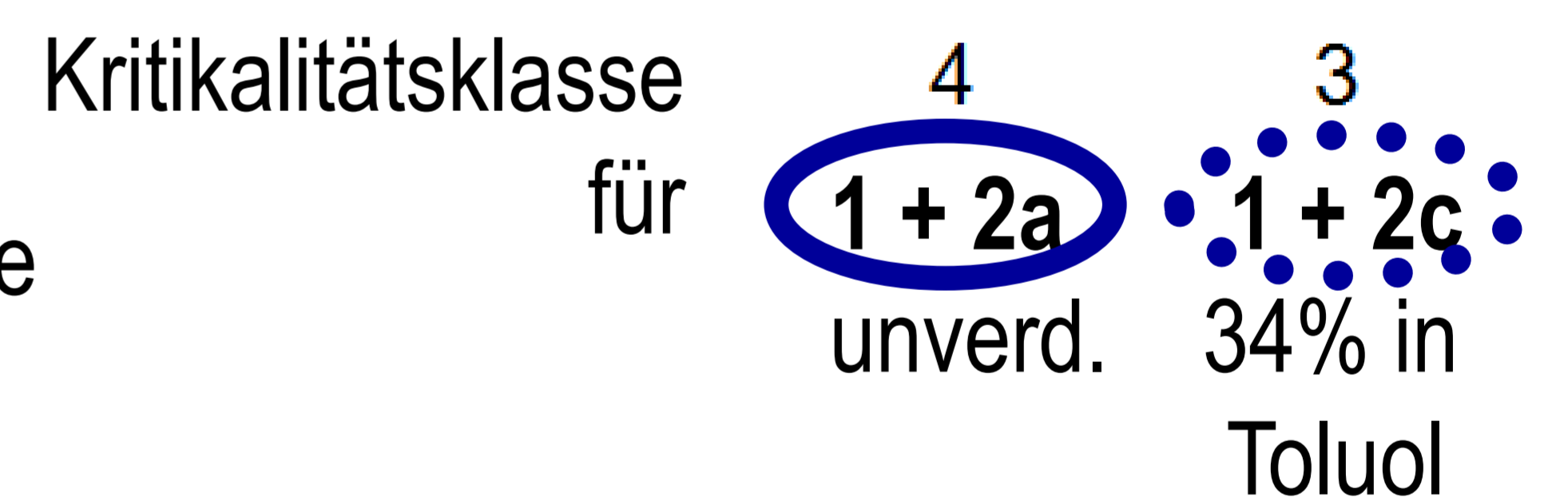
Thermische Stabilität der Dienophile (pur) im DSC bis 400°C			
Onset Temperatur (4°C/min)	148 °C	267 °C	143 °C
Polymerisations-, Zersetzungswärme	-1527 kJ/kg	-2400 kJ/kg	-1800 kJ/kg

MTSR: max. Temp. der Synthesereaktion
MTT: max. Temp. aus techn. Gründen (z.B. Sdp.)



Kalorimetrische Sicherheitsuntersuchungen

Mittels Reaktionskalorimetrie und Thermoanalyse wurden die Reaktionen sowie die Reagenzien und die relevanten Reaktionsgemische untersucht. Die Reaktionswärme der Diels-Alder Reaktionen betrug ca. 300 kJ/kg ($\Delta T_{ad} \approx 170^\circ\text{C}$). Die Zersetzungsreaktion der Diels-Alder Produkte **3** wurde im Temperaturbereich von 250-400°C beobachtet (DSC) und wies ein therm. Potential von > 390 kJ/kg ($\Delta T_{ad} > 200^\circ\text{C}$) auf.

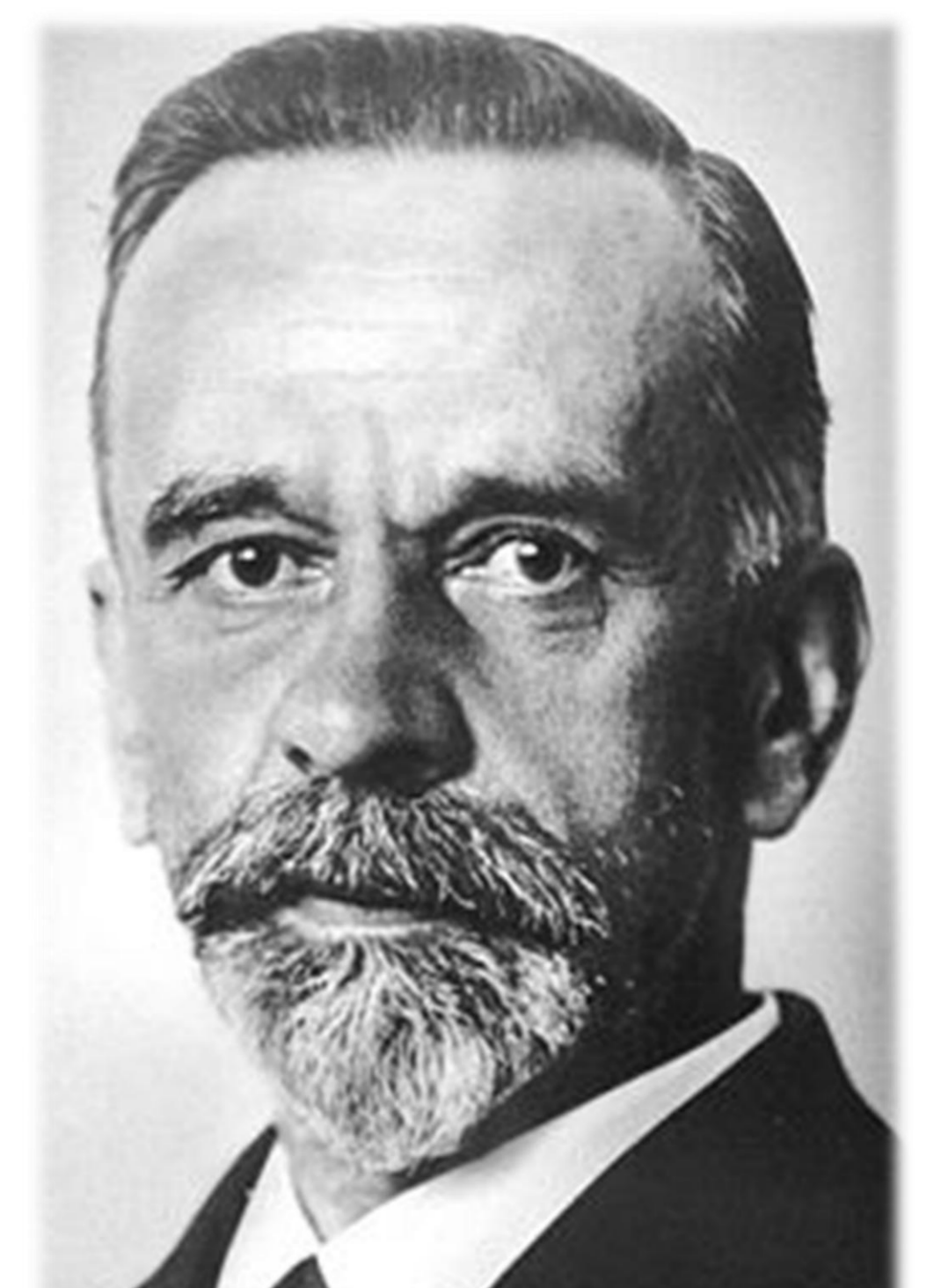


Fazit

Die Sicherheitsuntersuchungen liefen parallel zum 'Route finding'. So wurden die ersten kg-Mengen von **4** mit dem Dienophil **2a** hergestellt (**2b** und **2c** polymerisierten anfänglich). Mit den verbesserten Verfahren konnten dann rasch und sicher immer grössere Mengen für die weiteren klinischen Studien hergestellt werden; schlussendlich in einem Verfahren mit verdünntem **2c**. Es wurden ausserdem die Bedingungen für eine sichere Lagerung und Destillation der z.T. stabilisierten Reagenzien ermittelt und die Anlagen für den Pannenfall (Verdampfungskühlung) entsprechend ausgelegt.

Sandmeyer-Preis 2015

Dr. Stefan Abele, Dr. Jacques-Alexis Funel und Dr. Gunther Schmidt von Actelion Pharmaceuticals Ltd, Prof. Roger Marti von der Hochschule für Technik und Architektur in Fribourg, Dr. Christian Mössner von Solvias AG und Mischa Schwaninger von Swissi Process Safety ...für die Konzeption und den erfolgreichen Scale-up von Diels-Alder Reaktionen und Organokatalysen, welche zu enantiomerenreinem 5-phenylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-one führte, einer Schlüsselverbindung zur Produktion eines L/T Calciumkanalblockers (Calciumantagonist).



Kontakt: Mischa Schwaninger, mischa.schwaninger@tuev-sued.ch