

【应用合集】No. 21 | 使用 SiliaMetS 对 Polonovski 反应放大时原料中残余钯的清除

改进路线

MCL-509 Amine-HCl(图 1)，是一种潜在的治疗帕金森病的前体药物，对此进行公斤级生产时必须认真检查合成途径，以便更容易、更安全、更有效地进行放大生产。

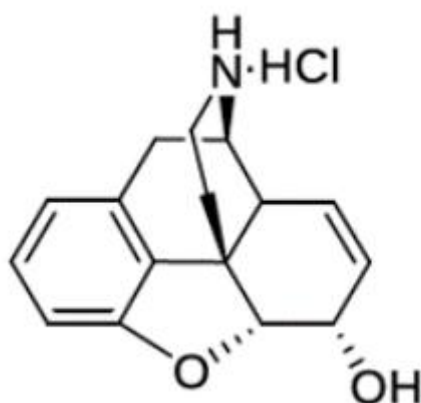


图 1: MCL-509 Amine-HCl

早期研究了许多不同的路径，包括使用不同的亲核淬灭剂的 MCF 介导方法。但使用这些方法进行放大不切实际，由于长反应时间，含高毒性物质，和/或含有繁琐的纯化模式。因此最后选择了一种改进的铁为媒介进行的 Polonovski 反应来成功地进行阿片类药物的 N-去甲基化(图 2)。

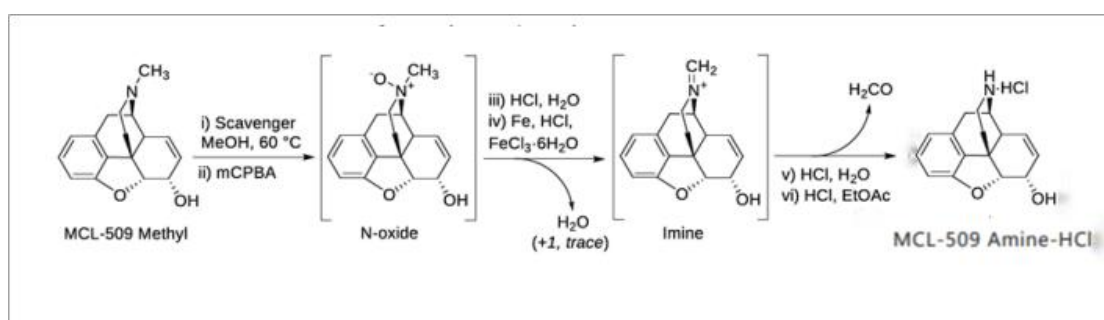


图 2: MCL-509 Amine-HCl 的合成路径

在该反应中，有三个因素被确定为是对反应速率、选择性和改进的 Polonovski 反应效果至关重要的。其中一项就是上一步反应中钯残留的含量。

为了形成图 2 中的 **MCL-509 Methyl** 产品，要对三氟乙酸酯进行均相的 Pd 催化氢解反应。残留的 Pd 需要降低到 <50ppm 的水平，才能被接受并不妨碍后续反应。对 **MCL-509 Methyl** 产品采用金属清除剂来去除 Pd，过程中使用 30%w/w 的 **SiliaMetS Thiol**，在 60℃ 下进行 5 小时反应。这样处理后，Pd 的含量被降低到 ICP 分析的检测限以下，这样的 Pd 含量对后续反应都是可接受的，并且有利于更好地控制和优化公斤级的 N-甲基化 **MCL-509 Amine-HCl** 反应。

参考文献：Ruda A., et al. *Org. Process Res. Dev.* 2022, 26, 1398 - 1404.