

EPR的制药应用

III. 反应监测

反应监测对于过程理解、优化和扩大规模至关重要。这可以节约成本，确保最终药品的质量。反应监测通常有助于深入了解化学反应机理。从时间过程数据中能够提取动力学信息，建立用于预测条件的动力学模型，实现有效的过程优化、风险评估和控制。

电子顺磁共振 (EPR) 的定量性和非侵入性使得该方法对鉴定和表征自由基反应中间体极其有效，有助于深入了解化学反应的机理和动力学。

与传统的合成法相比，自由基化学法可能具有诸多优势。含过渡金属的催化剂也广泛用于制药合成路线。EPR是目前唯一能够直接、非侵入式地检测自由基和过渡金属的技术。

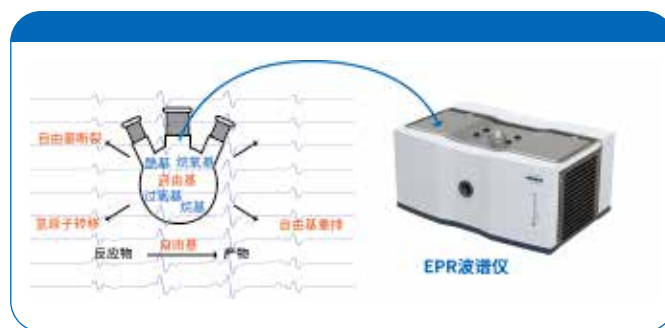
挑战

涉及自由基、过渡金属和其他含未成对电子物质的化学反应，是最大限度提高药品收率和最大限度减少合成反应的环境足迹不可或缺的一部分。了解这些反应对药物开发至关重要。

解决方案

Magnettech ESR5000台式EPR波谱仪

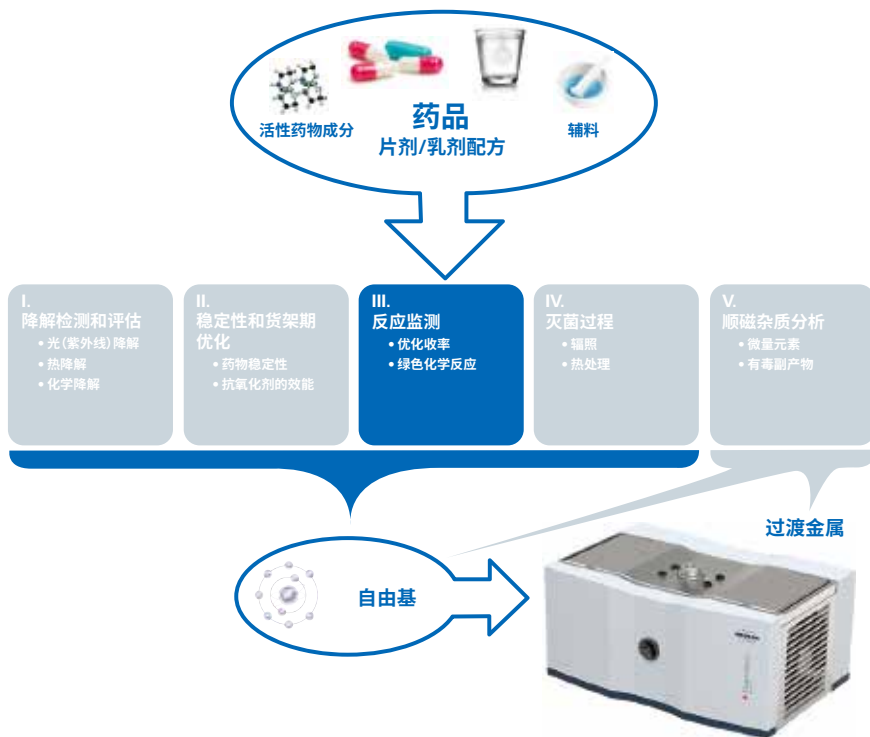
- 鉴定反应中间体 (自由基和过渡金属)，以获取机理信息
- 回答关键化学问题: 反应收率和反应动力学
- 直接生成数据, 用于建立动力学模型
- 量化反应过程中的顺磁中间体



使用Magnettech ESR5000进行反应监测

Magnettech ESR5000的主要特点:

- 无需拥有EPR经验
- 结果精确
- 卓越的灵敏度
- 易用性
- 测定、分析和量化自由基的完整工作流程
- 尺寸紧凑
- 持有成本低



小结

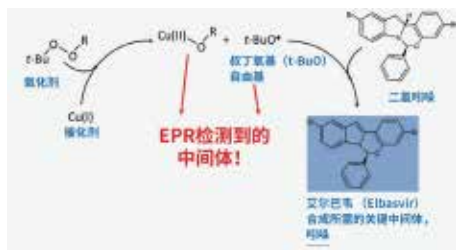
Magnettech ESR5000监测催化反应和自由基中间体的能力对详细了解反应机理至关重要。

Magnettech ESR5000能够直接对顺磁性物质进行定量，无需经验响应因子。

获得反应收率和反应动力学等关键问题的答案，有助于做出战略性过程化学反应决策，最终节约成本。

参考文献

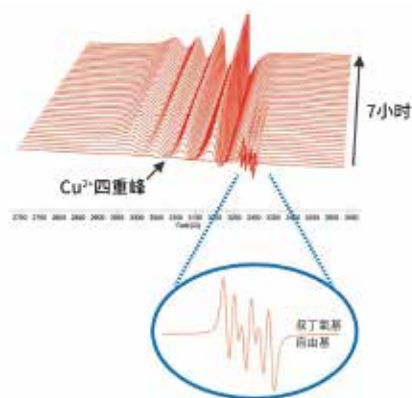
1. Peng F. et. al. (Merck), A mild Cu(I)-catalyzed oxidative aromatization of indolines to indoles, J. Org. Chem. (2016) 81 10009
2. Mangion I. et. al. (Merck), Using electron paramagnetic resonance spectroscopy to facilitate problem solving in pharmaceutical research and development. J. Org. Chem. (2016) 81 6937



二氢吲哚氧化的简化拟定机制

- 反应监测证实了EPR无响应的Cu(I)催化剂氧化为EPR活性的Cu(II)。
- Cu(II)信号在大约3小时后达到稳定状态，这表明反应完成。
- 使用自旋捕获方法也实现了t-BuO自由基的EPR检测。
- 两种中间体的EPR定量分析提供了关于合成效率的信息。

- 吲哚中间体是一种新的丙型肝炎药物 (Elbasvir) 生产中面临的合成挑战。
- 实现了一种新型的高效绿色化学合成方法 (吲哚收率为92%) 。
- 拟定机制表明催化剂Cu(I)被氧化生成Cu(II)和叔丁氧基 (t-BuO) 自由基。



布鲁克磁共振微信公众号

● 布鲁克 (北京) 科技有限公司

网址: www.bruker.com
E-mail: sales.bbco.cn@bruker.com
布鲁克应用技术咨询:
400-898-5858
布鲁克售后技术支持:
400-898-1088

布鲁克 (北京) 科技有限公司
北京市海淀区西小口路66号
中关村东升科技园B-6号楼C座8层
邮编: 100192
电话: (010) 58333000
传真: (010) 58333299

上海办公室
上海市闵行区合川路
2570号1号楼9楼
邮编: 200233
电话: (021) 51720800
传真: (021) 51720810

广州办公室
广州市海珠区新港东路
618号南丰汇6楼A12单元
电话: (020) 22365885/
(020) 22365886