

Endre Berg Leiren

Sammenligning av metoder for syntese av *d-threo*-metylfenidat hydroklorid

Bacheloroppgave i kjemi
Veileder: Bård Helge Hoff
April 2023

Endre Berg Leiren

**Sammenligning av metoder for syntese
av
d-threo-metylfenidat hydroklorid**

Bacheloroppgave i kjemi
Veileder: Bård Helge Hoff
April 2023

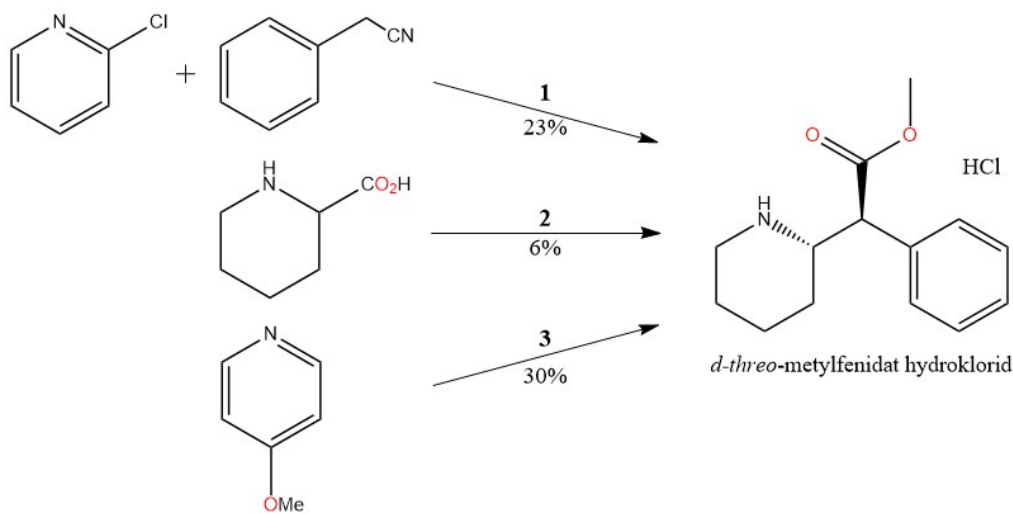
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for kjemi



Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Etterspørselen etter ADHD-medisin er stadig økende, og det er derfor et behov for å effektivt produsere virkestoffet *d-threo*-metylfenidat hydroklorid. I denne oppgaven blir tre synteseveier av *d-threo*-metylfenidat hydroklorid vurdert: syntese fra 2-klorpyridin og benzoacetonitril, syntese fra et *dl*-pipekolsyre rasemat og syntese fra 4-metoksypridin. Det blir sett på fordeler og ulemper med alle syntesene. Det ble vurdert at syntesen fra *dl*-pipekolsyre var den minst gunstige grunnet lavt utbytte, mye avfall og bruk av giftig reagens. Syntesen fra 2-klorpyridin og benzoacetonitril hadde lite avfall og det reneste produktet, men en tidskrevende rasematoppløsning og lavt utbytte. Syntesen fra 4-metoksypridin ble vurdert til den mest hensiktsmessige grunnet det høyeste utbytte, høy produktrenhet og lite avfall.



Figur 1: Utgangsstoffene, utbyttet og produktet i syntesevei 1-3.

Forkortelsesliste

ADD	Attention Deficit Disorder
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
BOC	tert-butyloksykarbonyl
BOP	benzotriazol-1-yloksytris[dimetylamino]fosfonium heksafluorfosfat
D-DBTA	dibenzoyl- <i>d</i> -vinsyre
IPA	isopropanol
L1	(2S,5S)-5-benzyl-2-(tert-butyl)-3-metylimidazolidin-4-on
PDC	pyridinium dikromat

Innhold

1	Introduksjon	4
2	Teori	5
2.1	Metylfenidat	5
2.2	Syntesemetoder	6
2.2.1	Rasematopløsning	6
2.2.2	Syrekatalysert hydrolyse av nitriler og amider	7
2.2.3	Hydrogenering med heterogen katalysator	8
2.2.4	Beskyttelsesgrupper	9
2.2.5	Weinreb ketonsyntese	10
2.2.6	Wittig-reaksjon	10
2.2.7	Hydroboreringsoksidasjon: alken til alkohol	11
2.2.8	Luche-reduksjon	12
2.2.9	MacMillan katalysator	13
2.3	Syntesevei 1	14
2.4	Syntesevei 2	16
2.5	Syntesevei 3	18
3	Diskusjon	19
4	Konklusjon	22
	Referanser	28

1 Introduksjon

Metylfenidat er et av de mest vanlige legemidlene i behandling av nevrologiske tilstander[1]. Nevrologiske tilstander omhandler blant annet oppmerksomhets- og konsentrasjonsvansker og hyperaktivitet. Eksempler på nevrologiske tilstander som bruker metylfenidat i behandlingen er ADHD og ADD. ADHD er en av de mest utbredte sykdommene for barn. En nasjonal undersøkelse i USA fra 2016 viste at hele 9,4% av barn hadde fått e ADHD-diagnose[2].

For personer med ADHD-diagnose kan metylfenidat påvirke sentralnervesystemet ved å ha en beroligende effekt. I tillegg kan det forbedre evnen til å motstå impulser og ta rasjonelle beslutninger, samt forbedre både korttids- og langtidshukommelsen[3]. Virkningen til metylfenidat har blitt undersøkt i hundrevis av studier de siste 25 årene, hvor effekten kontinuerlig har blitt bekreftet[4]. Som de fleste legemidler kan også metylfenidat gi uønskede bivirkninger, blant annet økt sjanse for spiseforstyrrelser, hodepine og søvnløshet[5][6]. Metylfenidat i ADHD og ADD-medisin består av ofte en rasemisk blanding av metylfenidat hydroklorid i forhold 1:1 av *d-threo*- og *l-threo*-metylfenidat hydroklorid[5]. Virkningen som man er ute etter kommer fra *d-threo*-metylfenidat enantiomeren, mens *l-threo*-metylfenidat er funnet til å ha liten til ingen ønsket effekt, i tillegg til at den sannsynligvis bidrar til de uønskede bivirkningene[1]. Selv om det er mulig å få tak i ren *d-threo*-metylfenidat, er fortsatt hoveddelen av metylfenidat brukt i behandling i dag er en rasemisk *dl-threo*-metylfenidat blanding.

Viktigheten og etterspørselen etter ADD- og ADHD-medisin er stor. Derfor er det viktig å finne en effektiv og økonomisk måte å syntetisere medisinen på med minimale uønskede bivirkninger. Altså er en syntese av ren *d-threo*-metylfenidat hydroklorid ønskelig. Selv om det forskes på å finne en bedre måte å fremstille *d-threo*-metylfenidat hydroklorid på, finnes det trolig mer effektive synteser, enn de som blir brukt i dag.

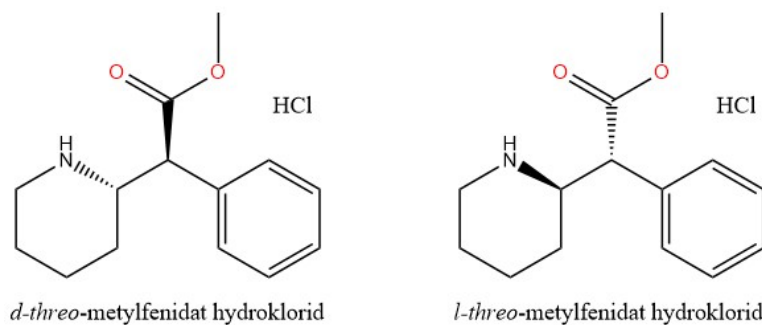
Diskusjonen rundt overdiagnostisering og overmedisinering av ADHD og ADHD-medisin er en pågående utfordring, og et tema som får økt oppmerksomhet i samfunnet i dag. En av hovedgrunnene til en økt overdiagnosering kan være en utvidning av definisjonen av ADHD[7]. Det vil si at et økt antall av folk med mildere symptomer i større grad blir diagnostisert. Det er fordeler og ulemper med en slik utvidning av hva som defineres som ADHD. Fordelen med at folk med milde symptomer blir diagnostisert er at de kan få en større forståelse på hvorfor de er som de er, og lettere få psykisk eller medisinsk hjelp[7]. Ulempene er at en økt definisjon gir økt over- og feildiagnostisering og -medisinering. Et eksempel er at barn som er født seint på året, og som skiller seg fra andre barn i samme klasse på grunn av seinere utvikling, vil ha en større sjanse for å bli feildiagnostisert[7]. For mange er det kanskje adferdsterapi og ikke medisinering som er det beste. Langtidseffektene er også usikre ved over- eller feilmedisinering av barn og unge[7]. I tillegg er overmedisinering svært kostbart for samfunnet.

Denne oppgaven undersøker tre ulike metoder for syntetisering av *d-threo*-metylfenidat hydroklorid. Oppgaven starter med en gjennomgang av *d*- og *l-threo*-metylfenidat og teori og reaksjonsmekanismer for enkelte av trinnene i syntesene. Deretter følger reaksjonsforløpet til de tre synteseveiene. Til slutt blir de tre metodene sammenlignet, med fokus på utbytte og effektivitet.

2 Teori

2.1 Metylfenidat

Metylfenidat har to stereogene senter, og fra det midterste kirale sentere er en benzenring, piperdinring, metylester og hydrogen koblet til karbonatomet. De to stereogene sentrene gir fire ulike stereoisomerer; de to diastereomerparene *threo*- og *erythro*-metylfenidat[8]. Hver av diastereomerene har en *d*- og en *l*-isomer. Figur 2 viser strukturene av *d*- og *l-threo*-metylfenidat:



Figur 2: Struktur av *d*-threo-metylfenidat og *l*-threo-metylfenidat[8].

2.2 Syntesemetoder

Hver av reaksjonsforløpene til de tre ulike synteseveiene av *d*-threo-metylfenidat hydroklorid inneholder en rekke ulike syntesemetoder. I denne delen blir det forklart hvordan noen av disse syntesemetodene fungerer, og vist reaksjonsmekanismer. I tillegg blir teorien bak noen av de viktigste reagensene presentert.

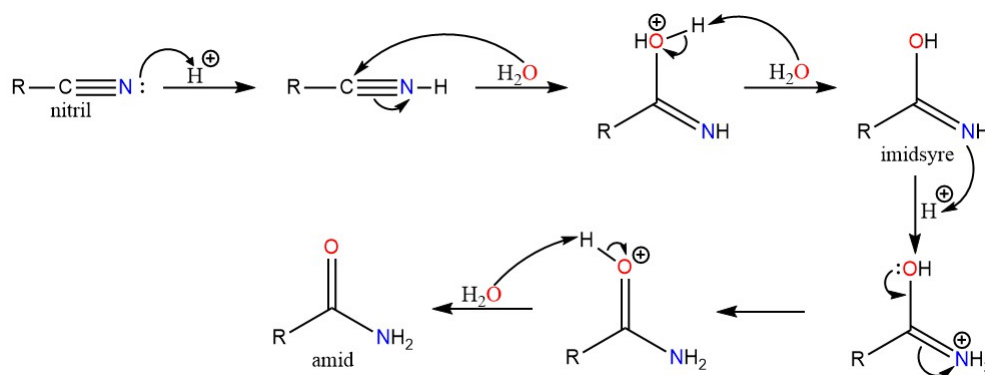
2.2.1 Rasematoppløsning

Rasematoppløsning er en syntesemetode som separerer enantiomerene i et rasemat fra hverandre. De fleste forbindelser som blir brukt i medisin i dag er kirale, og kan derfor finnes i enantiomerpar. I medisin har ofte bare den ene enantiomeren i rasematet effekt, mens den andre har ingen effekt[9]. Dette er tilfelle for metylfenidat-rasematet, hvor *d*-threo-enantiomeren har effekt, mens *l*-threo-enantiomeren har liten eller ingen effekt. Derfor er det svært nyttig å ha metoder for separere enantiomerparene fra hverandre. En metode for som brukes for å skille enantiomerer i et rasemat er krystallisering av salt[10]. Måten dette blir gjort på er å tilsette en optisk aktiv forbindelse til rasematet. Den optiske aktive forbindelsen vil da danne to ulike diastereomere-salter med enantiomerene. Ettersom diastereomer-saltene har ulike fysiske og kjemiske egenskaper, er det mulig skille ut saltet med den ønskede enantiomeren ved omkrystallisering[11]. Dersom saltet eksempelvis består av en syre og et amin, kan det benyttes metoder som kromatografi eller syre-base-ekstraksjon for å separere den ønskede enantiomeren fra rasematet.

2.2.2 Syrekatalysert hydrolyse av nitriler og amider

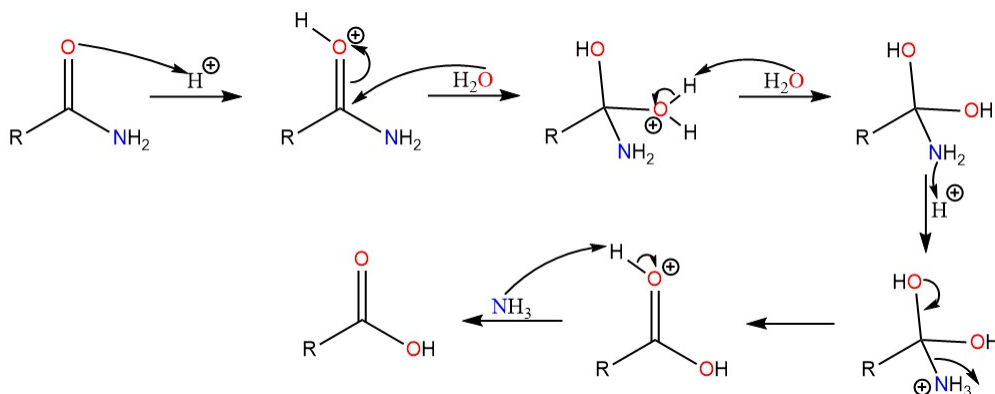
Hydrolyse er en reaksjon som involverer angrep av et vannmolekyl på en reaktiv funksjonell gruppe i en organisk forbindelse. Dette fører til at bindingen mellom den funksjonelle gruppen og resten av molekylet blir brutt, og to nye molekyler dannes[12]. I hydrolysen er vann nukleofil i en substitusjonsreaksjon.

I det første steget av den syrekatalysert hydrolysen blir nitril omgjort til amid. Dette skjer ved at nitrogenatomet først blir protonert av syra, som aktiverer for nukleofilt angrep fra vannmolekylet på karbonatomet[12]. Protonoverføringer mellom molekylet og vann gir videre imidsyre, og til slutt et amid, som vist i figur 3:



Figur 3: Reaksjonsmekanisme for syrekatalysert hydrolyse av nitril til amid.

I det andre steget blir oksygenatomet i amidet protonert av syra, som også aktiverer karbonatomet for nukleofilt angrep av et vannmolekyl. Deretter foregår det protonoverføringer mellom molekylet og vann, før NH₃ blir eliminert, som gir karboksylsyre og ammoniakk (NH₄⁺) som produkter[12]. Reaksjonsmekanismen er vist i figur 4:

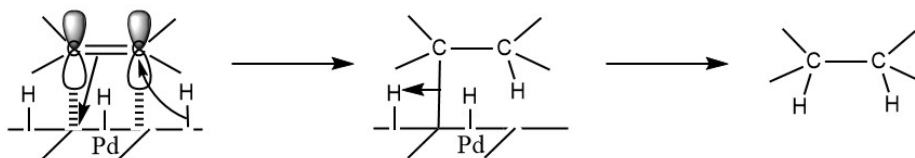


Figur 4: Reaksjonsmekansime av syrekatalysert hydrolyse av amid til karboksylsyre.

2.2.3 Hydrogenering med heterogen katalysator

Hydrogenering er en metode for å redusere karbon-karbon dobbelt- eller trippeltbindinger til mer mettede forbindelser[13]. Reduksjon av dobbeltbindinger til enkeltbindinger med H₂ er den mest vanlige formen for hydrogenering. Overgangsmetall som Pd, Pt, Rh og Ni adsorbert på karbon eller Al₂O₃ blir ofte brukt som heterogen katalysator. I en hydrogenering av et alken med H₂ på en heterogen katalysator adsorberer π-orbitalene i π-komplekset og hydrogen seg til metallet, som vist i figur 5. Deretter blir et hydrogenatom addert til et karbonatom, som fører til at dobbeltbindinga blir brutt, og en karbon-metall binding dannes[13]. Til slutt brytes karbon-metall bindinga ved at et hydrogenatom adderes, som i figur 5. Katalytisk hydrogenering kan gi et svært høyt utbytte og minimale mengder biprodukter når alkenet ikke kan reduseres på konkurrerende grupper eller når omleiring av dobbeltbindinger i molekylet ikke er mulig[13]. Det kan ofte være ønskelig å selektivt redusere enkeltstående dobbeltbindinger eller pyridin til piperdin i et molekyl som også inneholder en benzenring. Enkeltstående dobbelt bindinger er lettest å redusere ved hydrogenering sammenlignet med pyridin og benzen ettersom pyridin og benzen er aromatiske ringstrukturer som har høyere grad av stabilitet[14]. Sammmenligner man pyridin med benzen, vil pyridin hydrogeneres lettere enn benzen[15]. Grunnen til dette er at pyridin er mer ustabil fordi nitrogenatomet lettere kan binde seg til katalysatoren, og aktivere pyridin for hydrogenering[16]. Ved selektiv hydrogenering av pyridin i et molekyl som

inneholder benzen er palladium på karbon (Pd/C) katalysator funnet til å gi best utbytte[17]. I steg tre i syntese 1 (13) blir pyridin selektivt redusert ved hydrogenering, mens en dobbeltbinding blir selektiv redusert i steg fem i syntese 3 (15).



Figur 5: Reaksjonsmekanisme for hydrogenering av et alken på katalysatoren Pd/C[13].

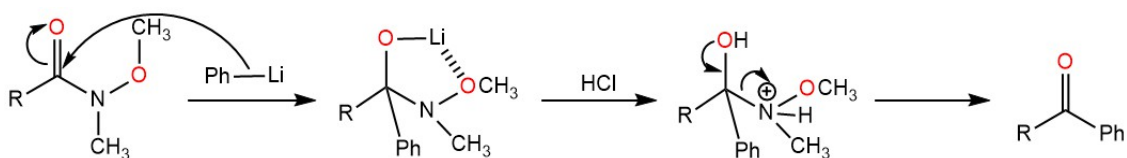
2.2.4 Beskyttelsesgrupper

Beskyttelsesgrupper spiller en viktig rolle i mange organiske synteser ved at de øker selektiviteten til ønskelige reaksjoner. Beskyttelsesgrupper blir brukt i synteser med komplekse molekyler, der konkurrerende reaksjoner fører til biprodukter og dårligere utbytte[13]. Ulike beskyttelsesgrupper blir brukt til ulike formål, så det er viktig å velge en som passer den spesifikke syntesen og gruppen den skal beskytte. Faktorer det er viktig å ta hensyn til ved valg av beskyttelsesgruppe er at den ikke må påvirke eller reagere i andre deler av syntesen, og at molekylet ikke blir påvirket av forholdene ved fjerning av beskyttelsesgruppen[13]. Noen ulemper ved bruk av beskyttelsesgrupper er at det legger til ekstra steg i syntesen, noe som fører økt tid, kostnad og tapt utbytte. I tillegg kan utbytte bli ytterligere redusert dersom ikke beskyttelsesgruppen blir fjernet fullstendig fra produktet[18].

Amino-beskyttelsesgrupper, som blir brukt i syntese 2 og 3, er et eksempel der amino-gruppen blir beskyttet med BOC for å hindre reaksjoner på denne gruppen. Grunnen til at det er nyttig å beskytte aminogrupper, er at de er nuklofile og blir lett oksidert, i tillegg til at primære og sekundære aminogrupper lett blir deprotonerte av sterke baser[13]. Ettersom organometallet fenyllitium blir brukt i syntese 2, er det avgjørende at aminogruppa blir beskyttet i denne syntesen.

2.2.5 Weinreb ketonsyntese

Weinreb ketonsyntese er en reaksjon, der et keton blir dannet fra en karboksylsyre, syreklorid eller en ester[19]. Dette er en viktig reaksjon, da det blir dannet en karbon-karbon binding. I det første steget i Weinreb ketonsyntesen blir karboksylsyren, syrekloridet eller esteren reagert med N-metoksy-N-metylamid slik at et Weinreb-amid blir dannet. Deretter reagerer Weinreb-amidet med et organometall (ofte Grignard- eller organolittiumreagens), og danner et keton, som vist i figur 6[19]. Grunnen til at N-metoksy-N-metylamid blir brukt er at amidet reagerer lett med organolittium- og Grignardreagenser, og danner ketoner i ett steg. Dette skjer på grunn av det stabile metall-chelaterte intermedietet, som vist i figur 6[19]. Dersom et keton skal syntetiseres fra en karboksylsyre trengs en ekstra reagens for å danne amidbindingen i Weinreb-amidet[20]. Ofte blir benzotriazol-1-yloksytris[dimetylamino]fosfonium heksafluorfosfat (BOP) brukt som koplingsreagens for å danne Weinreb-amidet[19]. Reaksjonsmekanismen for syntetisering av et keton med fenyllittium (Ph-Li) fra Weinreb-amidet er vist i figur 6.



Figur 6: Reaksjonsmekanisme for reaksjonen fra Weinreb-amidet med Ph-Li til et keton.

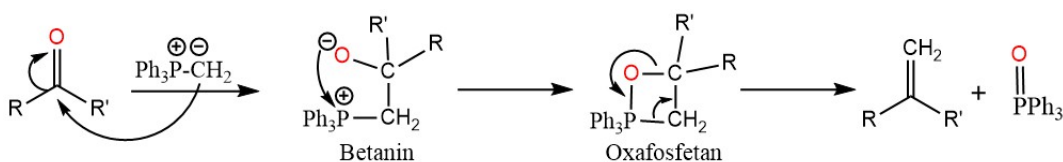
2.2.6 Wittig-reaksjon

Wittig-reaksjonen er en kjemisk reaksjon som omdanner aldehyder eller ketoner til alkener. Reaksjonen benytter et fosfonium ylid som nukleofil, for å danne karbon-karbon dobbeltbindinger på plassen til karbonyl-bindingen[13]. Et ylid er et molekyl med to motsatt ladete atomer ved siden av hverandre som begge har oppfylt oktettregelen, og har en resonansstruktur uten ladninger som kalles ylen[13]. Resonansstrukturene fosfonium ylid og fosfonium ylen er vist i figur 7.



Figur 7: Resonanstrukturene fosfonium ylid og fosfonium ylen[13].

Fosfonium ylidet reagerer med et aldehyd eller keton slik at et alken blir dannet, ved å danne et dipolart betain-intermediat, og deretter et syklisk oksafosfetan før alkenet og et fosfinoksid blir dannet. Reaksjonsmekanismen for Wittig-reaksjonen er vist i figur 8:

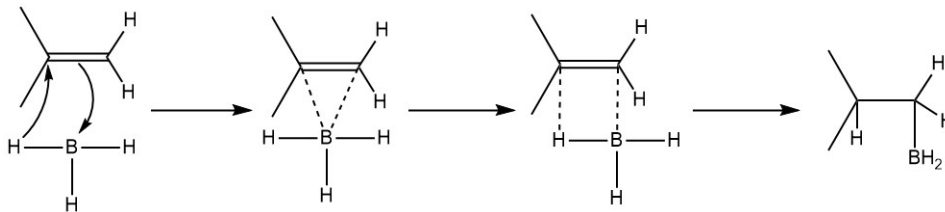


Figur 8: Reaksjonsmekanisme av Wittig-reaksjonen fra et keton til et metyliden-gruppe[13].

Wittig-reaksjonen har noen ulemper. Hovedulempen med Wittig-reaksjonen er at den er følsom for sterisk hindring. Aldehyder gir vanligvis høye utbytter av alkener, mens ketoner gir ofte lavere utbytter, spesielt dersom ketonet er koblet til store R-grupper[21]. I tillegg gir Wittig-reaksjonen en blanding av Z- og E-isomere produkter, noe som ikke alltid er ønskelig, og som er vanskelig å unngå[22]. I tillegg gir Wittig-reaksjonen en del avfall i form av det store molekylet fosfinoksid.

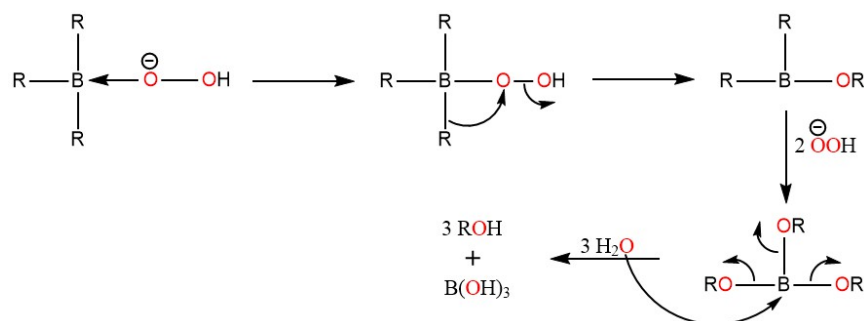
2.2.7 Hydroboreringsoksidasjon: alken til alkohol

Hydroborering er en addisjonsreaksjon der boran (BH₃) adderes til alken. Hydroborering er en regioselektiv reaksjon. Det vil si at boranet binder seg til det minst substituerte karbonatomet i alkenet, som vist i figur 9[13].



Figur 9: Reaksjonsmekansime for hydroborering av alken til et alkylboran[13]

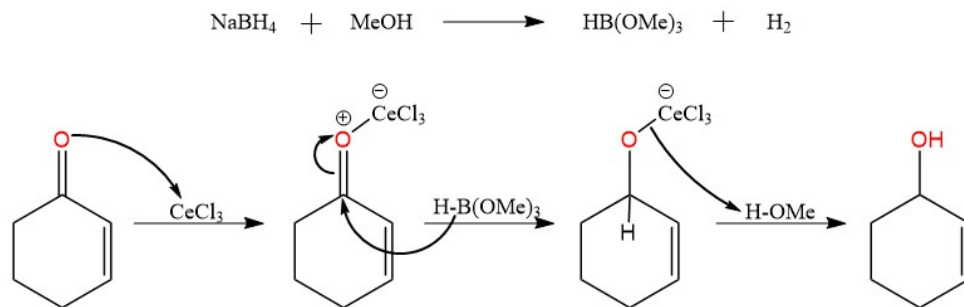
BH_3 reagerer ofte med tre alkener, altså reaksjonen i figur 9 skjer tre ganger, og danner et trialkylboran (BR_3). Dette molekylet har mye mindre sterisk hindring ettersom boranet blir addert på det minst substituerte karbonatomet. For å gjøre trialkylboranet til tre alkoholer kan det oksideres med (H_2O_2) i en base. I basisk miljø får vi ionet HOO^- fra H_2O_2 . Dette ionet reagerer med trialkylboranet med en nukleofil addisjon, og alkylvandring gir BR_2OR , som vist i figur 10. Nukleofil addisjon av HOO^- og alkylvandring skjer to ganger til slik at $\text{B}(\text{RO})_3$ blir dannet. $\text{B}(\text{RO})_3$ blir hydrolysert med tre vannmolekyler, og tre alkoholer samt $\text{B}(\text{OH})_3$ blir dannet, som vist i figur 10[13].



Figur 10: Reaksjonsmekansime for oksidering av trialkylboran med HOO^- til tre alkoholer[13].

2.2.8 Luche-reduksjon

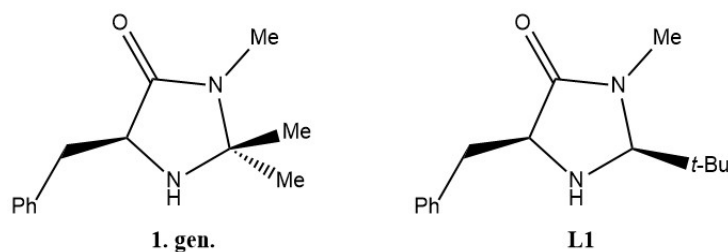
Luche-reduksjon er en reduksjon av et α,β -umettet keton til en allylisk alkohol[23]. Denne reaksjonen blir gjort med reduksjonsmiddelet NaBH_4 i MeOH , og med CeCl_3 . Luche-reduksjonen blir brukt dersom man ønsker å gå fra et umettet keton til en allylisk alkohol. Der en reduksjon med bare NaBH_4 eller LiAlH_4 ville gitt en mettet alkohol, får man en allylisk alkohol med høyt utbytte dersom man tilsetter CeCl_3 . Reaksjonsmekanismen for Luche-reduksjonen er vist i figur 11. Figuren bruker reduksjonen av sykloheks-2-en-1-on til sykloheks-2-en-1-ol som eksempel. Denne reaksjonen har et utbytte på over 99% ved bruk av CeCl_3 , mens uten CeCl_3 får man omtrent 51% av sykloheks-2-en-1-ol og 49% av det mettede sykloheksanol produktet[24].



Figur 11: Reaksjonsmekanisme for Luche-reduksjonen fra sykloheks-2-en-1-on til sykloheks-2-en-1-ol.

2.2.9 MacMillan katalysator

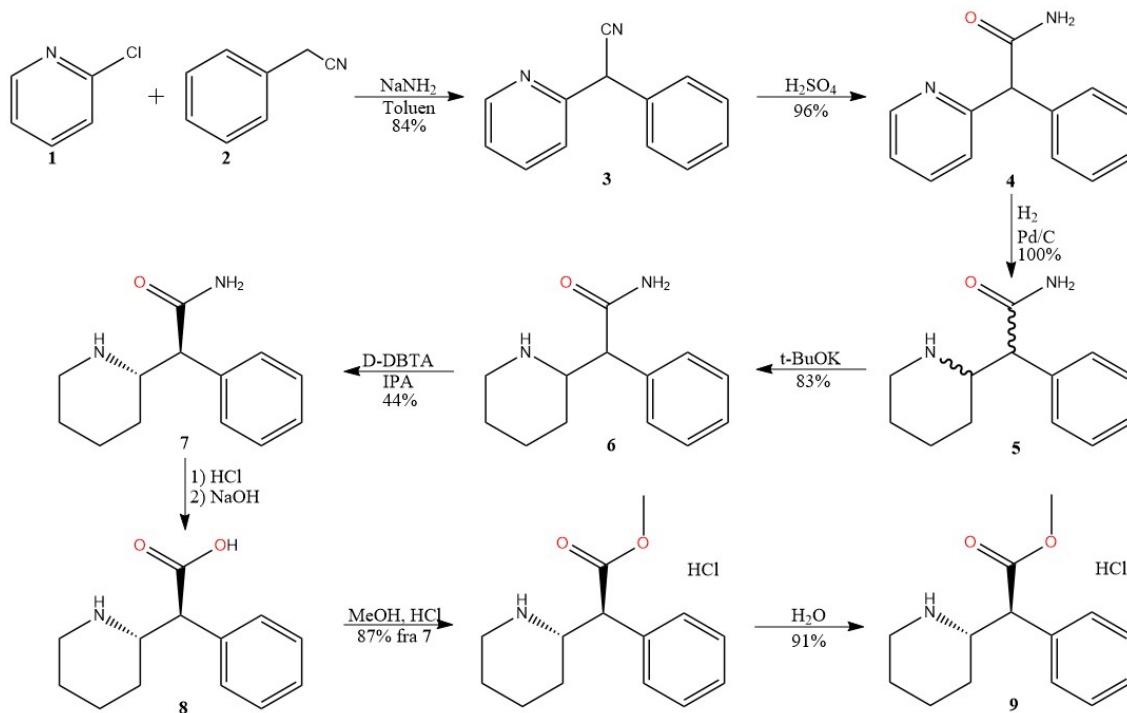
MacMillan katalysatoren er en et kiralt imidazolidinon som blir brukt i asymmetriske organiske synteseer, altså synteseer hvor en ønsket enantiomeren blir dannet[25]. MacMillan katalysatoren ble originalt brukt i enantioselektive Diel-Alder reaksjoner, men har senere vist seg å være nyttig også i andre asymmetriske reaksjoner. Imidazolidinon består av en femring med to nitrogenatomer og tre karbonatomer, hvor et er en karbonyl. I MacMillan katalysatoren er det koblet til R-grupper til ett eller flere av karbonatomene[25]. Figur 12 viser en førstegenerasjons MacMillan katalysator og MacMillan katalysatoren (2*S*,5*S*)- 5-benzyl-2-(tert-butyl)-3-metylimidazolidin-4-on (**L1**).



Figur 12: Førstegenerasjons og **L1** MacMillan katalysator[25].

2.3 Syntesevei 1

Den første synteseveien av *d-threo*-metylfenidat hydroklorid som undersøkes har 2-klorpyridin og benzoacetonitril som utgangsstoffer[26]. Denne reaksjonen går via et *dl-threo* rasemat før den *d-threo*-isomereren blir isolert. Syntesen er vist i figur 13:



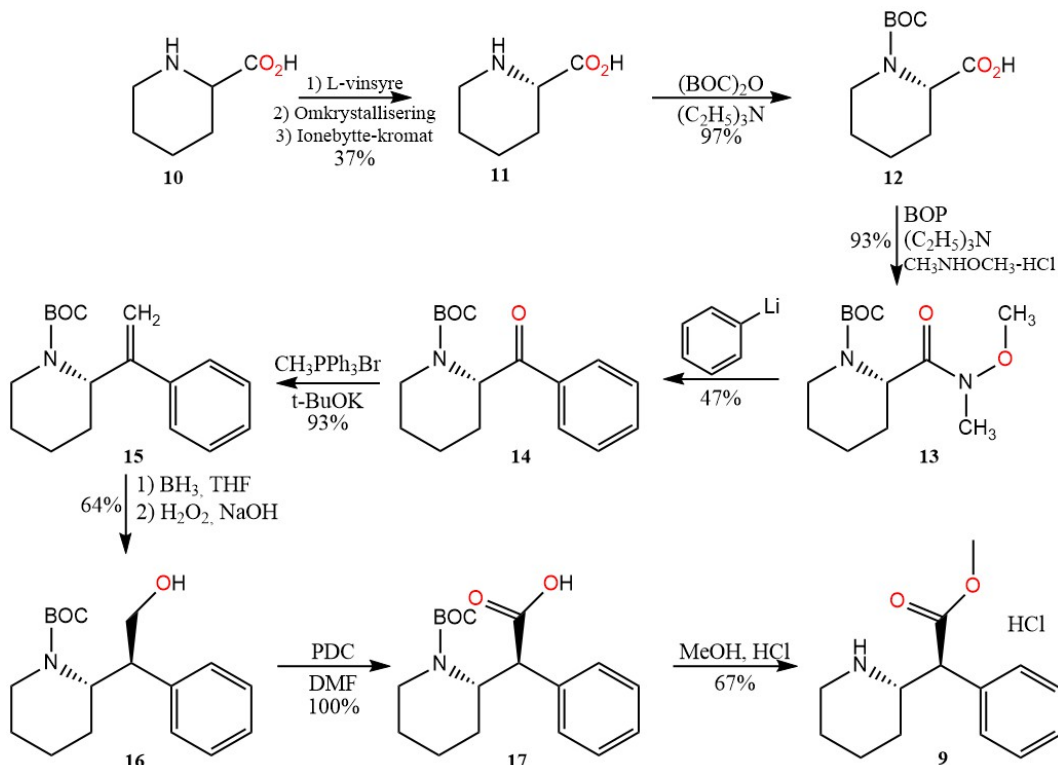
Figur 13: Reaksjonsforløp for syntesevei 1 for syntese av *d-threo*-metylfenidat med 2-klorpyridin og benzoacetonitril som utgangsstoffer[26].

Denne syntesen er den mest vanligste og mest utbredte syntesen av *d-threo*-metylfenidat hydroklorid. Syntesevei 1 starter med en nukleofil aromatisk substitusjon av klor på 2-klorpyridin (**1**) med benzoacetonitril (**2**) som gav fenyl-2-(pyridin-2-yl)acetonitril (**3**). Reaksjonen ble gjort med NaNH_2 og toluen som aprotisk løsningsmiddel, og hadde utbytte på 84%[26]. Videre gjøres en hydrolyse av nitrilgruppen til en amidgruppe som gav 2-fenyl-2-(pyridin-2-yl)acetamide (**4**). Denne reaksjonen ble gjort med H_2SO_4 med høyt utbytte, 96%. Deretter ble pyridinringen redusert ved hydrogenering på den heterogene katalysatoren Pd/C til en piperdinring. Hydrogeneringen gav en blanding av *d*- og *l*-isomerene av både *threo*- og *erythro*-isomerene av

2-fenyl-2-(piperidin-2-yl)acetamid (**5**) med tilnærmet 100% utbytte[26]. Forholdet mellom *threo*- og *erythro*-isomerene var 20:80. Ettersom bare *threo*-isomerene var ønskelige ble løsningen reagert med kalium tert-butoksid (*t*-BuOK) for å epimerisere *erythro*-isomerene til *threo*-isomerer. Dette gav 83% utbytte av *dl-threo*-2-fenyl-2-(piperidin-2-yl)acetamid (**6**). Fra den rasemiske blandingen av *threo*-isomerer ble det gjort en rasematoppløsning for å stå igjen med bare *d-threo*-2-fenyl-2-(piperidin-2-yl)acetamid (**7**). Reaksjonen ble gjort med dibenzoyl-*d*-vinsyre (D-DBTA) i isopropanol (IPA), og gav 44% utbytte[26]. D-DBTA er en kiral syre som selektivt danner diastereomere saltpar med amidet **6**. Ved omkrystallisering blir saltet med *d*-isomeren separert, og **7** blir skilt fra saltet ved syre-base-ekstraksjon med et høyt enantiomert overskudd (99,5%). Til slutt ble amidet omdannet til ester. Amidet **7** ble først hydrolysert med HCl til en karboksylsyre, *d-threo*-ritalinisyre (**8**), før det ble nøytralisert med NaOH. Deretter ble **8** estrifisert med MeOH og HCl, før produktet ble ytterligere rensert ved rekrystallisering med rent vann. Denne Fischer-estriseringen hadde et utbytte på 87%, og rekrystalliseringen til produktet *d-threo*-metylfenidat hydroklorid (**9**) hadde utbytte på 91%. Totalt gav syntese 1 omtrent 23% utbytte av *d-threo*-metylfenidat hydroklorid fra **1** og **2**[26].

2.4 Syntesevei 2

Syntesevei 2 viser en metode å syntetisere *d-threo*-metylfenidat hydroklorid fra en rasemisk blanding av *dl*-pipekolsyre som startmateriale[27][28]. Reaksjonsforløpet for syntesen er vist i figur 14:



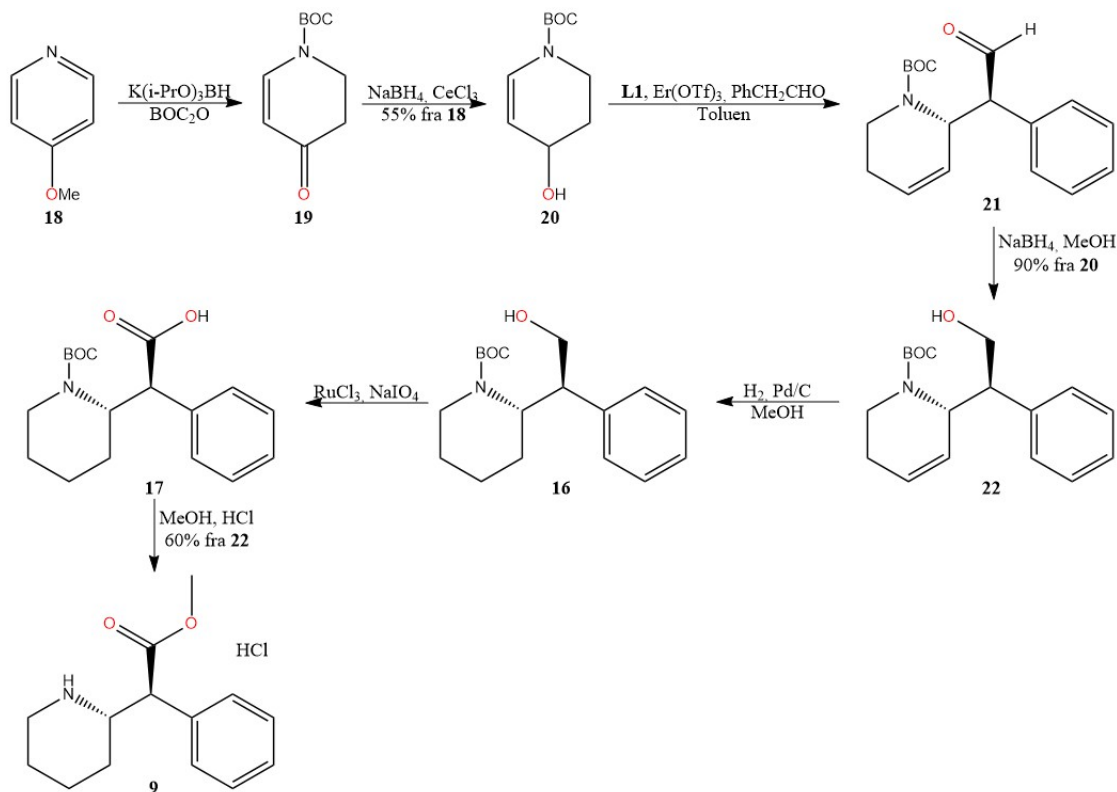
Figur 14: Reaksjonsforløp for syntese 2 med en rasemisk blanding av *dl*-pipekolsyre som startmateriale[28].

For å få den ønskede aminosyren, *d*-pipekolsyre (**11**), ble først diastereomere salt av vinsyren omkrystallisert, slik at saltet med *d*-pipekolsyre ble isolert[28]. Deretter ble **11** skilt ut fra saltet ved ionebytte-kromatografi. Utbytte for denne reaksjonen var 37%. *D*-pipekolsyre ble så beskyttet med tert-butyloksykarbonyl (BOC) på nitrogenatomet, slik at N-BOC-*d*-pipekolsyre (**12**) ble dannet. Denne reaksjonen hadde et utbytte på 97%[28]. Så ble N-BOC-*d*-pipekolsyre (**12**) reagert med hydrokloridsaltet N,O-dimetylhydroksylamin ($\text{CH}_3\text{NHOCH}_3\text{-HCl}$), som gav et utbytte på 93% av N-metoksy-N-metyl amidet **13**. Deretter reagerte amidet **13** med Ph-Li, og ketonet (*S*)-N-(tert-butyloksykarbonyl)piperidin-2-yl-fenylmetanon (**14**) ble dannet i Weinreb

ketonsyntesen. Den siste delen av Weinreb ketonsyntesen hadde et utbytte på 47%^[28]. Videre gjøres det en Wittig-reaksjon, der **14** ble reagert med Wittig-reagenset metyltrifenylfosfoniumbromid (CH₃Ph₃PBr), som gjorde ketonet til en metylengruppe med et utbytte på 93%. Det neste steget i syntesen var en hydroborering med BH₃ i THF, og deretter en oksidering av alkenet til en alkohol. Dette gav en blanding av *threo*- og *erythro*-isomerene av alkoholen **16**. *Threo*-isomeren ble isolert ved kromatografi. Totalt hadde dette steget et utbytte på 64%^[28]. Alkoholen ble oksidert til karboksylsyren **17** med oksidasjonsmiddelet pyridinium dikromat (PDC) med et utbytte på 100%. Det siste steget i syntesen var en Fischer-esterifisering og en avspalting av beskyttelsesgruppen. Karboksylsyren **17** reagerte med MeOH i HCl for å danne den ønskede esteren. Dette steget hadde et utbytte på 67%. Dermed ble produktet *d-threo*-metylfenidat hydroklorid (**9**) dannet. Totalt hadde syntese 2 et utbytte på 6% fra **10** til *d-threo*-metylfenidat hydroklorid^[27]^[28].

2.5 Syntesevei 3

Syntesevei 3 har 4-metoksyppyridin (**18**) som utgangsstoff og for dannelselse av produktet **9**[29]. Reaksjonsforløpet er vist i figur 15:



Figur 15: Reaksjonsforløp for syntesevei 3 med 4-metoksyppyridin som startmateriale[29].

I det første steget ble **18** reagert med kalium triisopropoksyborhydrid ($\text{K}(i\text{-PrO})_3\text{BH}$) og di-tert-butyldikarbonat (BOC_2O) slik at tert-butyl-4-okso-3,4-dihydropyridin-1(2H) karboksylat (**19**) ble dannet. I dette steget ble beskyttelsesgruppen BOC tilsatt nitrogenatomet, to av dobbeltbindingene ble redusert og metoksygruppen ble til et keton. Videre ble ketonet **19** reagert med NaBH_4 og CeCl_3 i en Luche-reduksjon, hvor ketonet ble redusert til en alkoholen tert-butyl-4-hydrokso-3,4-dihydropyridin-1(2H)-karboksylat (**20**). Alkoholen **20** ble isolert med et utbytte på 55% fra utgangstoffet **18**[29]. Alkoholen **20** reagerte så i en asymmetrisk reaksjon med MacMillan katalysatoren **L1**, erbium(III)trifluorometansulfonat ($\text{Er}(\text{OTf})_3$) og fenylacetaldehyd (PhCH_2CHO) i toluen

slik at aldehydet tert-butyl-(R)-2-[(R)-2-formyl-1-fenyletyl]-5,6-dihydropyridin-1(2H) karboksylat (**21**) ble dannet. Videre ble aldehydet **21** redusert til alkoholen tert-butyl-(R)-2-[(R)-2-hydrokso-1-fenyletyl]-5,6-dihydropyridin-1(2H)-karboksylat (**22**) i en reaksjon med NaBH₄ og MeOH. Reaksjonene fra **20** til **22** hadde et utbytte på 90%^[29]. Ved hydrogenering med Pd/C som heterogen katalysator ble dobbeltbindingen i nitrogenringen redusert til alkoholen **16**. Alkoholen **16** ble så oksidert til *d-threo*-ritalinsyre **17** med RuCl₃ og NaIO₄. Til slutt reagerte karboksylsyren **17** med MeOH og HCl slik at *d-threo*-metylfenidat hydroklorid (**9**) ble dannet. *D-threo*-metylfenidat hadde et utbytte fra alkoholen **16** på 60%. Totalt hadde syntesevei 3 et utbytte på 30% fra 4-metoksoypyridin til *d-threo*-metylfenidat^[29].

3 Diskusjon

For å vurdere hvilken syntesevei som er mest hensiktsmessig å bruke i praksis er det mange faktorer som spiller inn. Effektivitet i form av utbytte, renhet og tidsbruk, kostnad, avfall, faremomenter og problemstillinger knyttet til bærekraft er alle viktige faktorer å ta hensyn til i en sammenligning av synteseveiene. Tabell 3.1 viser at syntesevei 1 og 3 har færrest steg (7) og best utbytte med henholdsvis 23 og 30%. Dette kan tyde på at det er en av disse synteseveiene som er den mest hensiktsmessige. Videre diskusjon vil ta for seg en mer helhetlig vurdering av de tre synteseveiene, hvor både fordeler og ulemper blir vurdert, slik at man lettere kan ta en kvalifisert vurdering av hvilket reaksjonsforløp som er den beste synteseveien.

Tabell 3.1: Viser antall steg, tid og totalt utbytte for de tre synteseveiene som er vist i figurene 13, 14 og 15.

Syntesevei	Antall steg	Utbytte (%)	Renhet (%)
1	8	23	99,5
2	10	6	-
3	7	30	98

Syntesevei 1 har 2-klorpyridin og benzoacetonitril som utgangsstoff er begge relativt billige og kommersielt tilgjengelige. I tillegg er de aller fleste reaktanter og løsningsmiddel i syntese 1 billige og lett tilgjengelige. Den heterogene katalysatoren Pd/C og D-DBTA er nok de dyreste stoffene i denne syntesen. Ettersom Pd/C blir brukt som katalysator, kan Pd/C brukes om igjen, og kan dermed regnes som et engangsinnkjøp. D-DBTA er kommersielt lett tilgjengelig, men er et stort molekyl som gjør at prisen er relativt høy sammenlignet med 2-klorpyridin og benzoacetonitril. Prisene ble funnet og sammenlignet hos Sigma-Aldrich. Når det gjelder effektiviteten til syntesen, er antall steg, tid, utbytte og renhet de viktigste faktorene. Tiden syntese 1 tar er 78,5 timer med venting, i form av oppvarming og røring[26]. I tillegg må man ta hensyn til tiden det tar å kjøle ned løsningsmidlene og tilsette reagensene. Ettersom *dl-threo* amidet **6** er et 50:50 *dl*-rasemat, vil man maksimalt få 50% utbytte *d-threo*-amidet **7**. Derfor er utbyttet i dette steget på 44% relativt bra. En slik rasematoppløsning er ønskelig å ha så tidlig som mulig, slik at man unngår å tape mye produktmasse seint i reaksjonsforløpet. Dette kan føre til at produktet får en høyere renhet, og at syntesen krever færre steg for å gi det ønskede produktet. Dette vil igjen gi en mer effektiv syntese med tanke på utbytte, kostnad og bærekraft. Rasematoppløsningen i syntesevei 1 er i det femte av åtte steg, noe som er litt seint, og kan muligens påvirke effektiviteten negativt. Det siste steget i syntese 1 var en rensing ved rekrystallisering med rent vann, et steg syntesevei 3 ikke har. Dersom rasematoppløsningen hadde skjedd tidligere, kunne kanskje dette steget vært unngått. Hydrogeneringen av pyridinringen var en reaksjon som konkurrerte med reduksjon av benzenringen. Men ettersom pyridin reduseres lettere gav dette likevel høyt utbytte. Totalt ble utbytte av syntesevei 1 23%, og renheten høy med 99,5%. I steget hvor rasematoppløsningen skjer, komplekserer D-DBTA bare med *d-threo*-isomeren. Dette steget gir derfor relativt mye avfall, da *l-threo*-isomeren må bli fjernet. Bortsett fra dette steget har syntese 1 relativt lite avfall. I steg tre har syntese 1 hydrogenering med heterogen katalysator. Ettersom H₂ er en eksplosiv gass i kontakt med oksygen, er dette et faremoment som må bli tatt hensyn til og kontrolleres nøye.

Syntesevei 2 har det klart laveste utbytte, sammenlignet med de andre synteseveiene, med 6%. Det er nok mange grunner til dette. En av dem kan være at denne syntesen ble foreslått i år 1998, noe som er gjør den relativt gammel sammenlignet med syntese 1 og 3 (2017 og 2016)[26][28][29]. Syntese 2 har også en del flere steg enn de andre syntesene. Noe av grunnen til dette er at det trengs en beskyttelsesgruppe for å beskytte nitrogenatomet mot organometallet Ph-Li. Dette gjør at beskyttelsesgruppen både må tilsettes, og fjernes i syntesen, og det totale utbyttet reduseres. At syntesen har en tidlig rasematoppløsning er en fordel med denne syntesen, ettersom man unngår å tape produkt seint i reaksjonsforløpet. Syntesevei 2 har *dl*-pipekolsyre som utgangsstoff. Dette utgangsstoffet er omtrent tre ganger så dyrt som utgangsstoffene i syntese 1. I steget for omdannelse av 13 til 14 blir Ph-Li brukt, en forbindelse som uheldig på flere måter. Ph-Li dyrt og svært brannfarlig, noe som er uheldig fra et sikkerhets perspektiv. Et annet stoff som blir brukt, og som er uheldig fra et sikkerhets og bærekraftsperspektiv er bruken av det brannfarlige, giftige og kreftfremkallende stoffet PDC. PDC blir brukt for å gjøre alkoholen **16** til karboksylsyren **17**. Akkurat den samme oksidasjonen skjer i syntese 3, hvor det blir brukt RuCl₃ og NaIO₄ som er mye mindre skadelig. Syntesevei 2 er den eneste av de tre synteseveiene som ikke bruker H₂ i en hydrogeneringsreduksjon, som er positivt ettersom H₂ kan utgjøre et faremoment dersom det blandes med oksygen. Wittig-reaksjoner, som skjer fra **14** til **15** i figur 14, gir vanligvis dårlige utbytte med store R-grupper koblet til karbonylen, noe som er tilfelle i syntese 2. I tillegg vil Wittig-reaksjonen gi en blanding av E- og Z-isomerer som produkt. I syntese 2 gir Wittig-reaksjonen et relativt høyt utbytte med 93%. Dette kan delvis forklares ved at reaksjonen gikk fra R(CO)R' til RCH₂R', som vist i figur 8. Dette gjør at det ikke dannes E- og Z-produkter, men bare ett produkt. Syntese 2 gir en del mer avfall enn hva syntese 1 gjør. Dette gjelder spesielt i starten av Weinreb ketonsyntesen fra **12** til **13** og i Wittig-reaksjonen fra **14** til **15**. I disse reaksjonene blir det brukt store molekyler som reagenser, henholdsvis (C₂H₅)₃N og CH₃PPh₃Br, som gir mye avfall. I tillegg er, som tidligere nevnt, avfallet fra PDC svært uheldig.

Syntesevei 3 er den mest effektive syntesen, ettersom den har færrest steg med 7, og best

utbytte med 30%. Noe av grunnen til dette er at syntesen har en relativt tidlig rasematopløsning, som skjer i steg nummer tre. Dette er to steg tidligere enn for syntese 1 og litt seinere enn syntese 2. Produktet i syntesen har et enantiomert overskudd på 98% av *d-threo*-isomerer. Det vil si at produktet i syntese 1 er noe renere (99,5%). Når det gjelder prisen på utgangsstoffet 4-metoksypridin og hovedreagensen PhCH₂CHO er prisen omtrent halvparten av utgangstoffene i syntese 1 og mye billigere enn syntese 2. Dette er en klar fordel med denne syntesen, når målet er å effektivt produsere *d-threo*-metylfenidat hydroklorid i stort kvantum. Det er likevel en relativt dyr komponent i denne syntesen; MacMillan katalysatoren **L1**. Fordelen er at **L1** kan brukes om. Utfordringen er at det kreves 100 i molprosent av **L1** for reaksjonen med alkoholen **20**. Det vil si at det kreves like mange mol av **L1** og **20**, noe som blir dyrt når større mengder av **20** skal reagere med **L1** samtidig. Ettersom man trenger så store mengder av MacMillan katalysatoren **L1** er det kanskje mer presist å kalle den en hjelpereagens og ikke en katalysator. En sentral fordel i syntese 3 har sammenlignet med de to foregående syntesene er at **L1** reagerer asymmetrisk med alt av **20**, og gir et høyt utbytte (over 90%)[29]. Dette står i kontrast til rasematopløsningene i syntese 1 og 2, hvor utbyttet maksimalt kan bli 50%, og gir mye avfall som må fjernes. I likhet med syntese 1 bruker syntesevei 3 hydrogenering med heterogen katalysator. Bruken av H₂ må som nevnt håndteres med forsiktighet. I denne syntesen skjer hydrogeneringen selektivt på dobbeltbindingen i ringen med nitrogen, mens benzenringen ikke blir redusert. Som i syntese 2 blir det nitrogenatomet beskyttet med beskyttelsesgruppen BOC. Dette kan også minke også utbyttet grunnet ekstra steg og ikke fullstendig fjerning av BOC, i tillegg til økt kostnad og tidsbruk.

4 Konklusjon

Etterspørselen etter ADD- og ADHD-medisin er stor, og det er derfor viktig å produsere en medisin effektivt, og som har virkningen man er ute etter. *D-threo*-isomerer av metylfenidat er isomerer som har den ønskede virningen, mens *l-threo*-metylfenidat gir

hovedsakelig bare bivirkninger. Å gå fra å produsere og medisinerer med et *dl-threo*-metylfenidat rasemat til et så rent som mulig *d-threo*-metylfenidat vil derfor være hensiktsmessig. For å vurdere hvilken syntesevei av *d-threo*-metylfenidat hydroklorid som er den beste er det flere faktorer som spiller inn; antall steg, utbytte, renhet av produktet, pris, avfall, faremomenter og bærekraft.

Ut i fra disse kriteriene kan man konkludere med at syntesevei 2 av *d-threo*-metylfenidat hydroklorid er den dårligste. Grunnen til dette er at syntesen har det klart laveste utbytte med bare 6%. Dette er vesentlig lavere enn for syntese 1 og 3. At syntesevei 2 har så lavt utbytte kan komme at syntesen er fra år 1998, som er over 15 eldre enn de andre syntese, og dermed ikke er optimalisert. I tillegg har syntese 2 flest steg, det dyreste utgangsstoffet og høy kostnad for Ph-Li. Når det gjelder faremomenter og bærekraftsaspectet kommer nok syntese 2 også dårligst ut med det brannfarlige reagenset Ph-Li og det giftige og kreftfremkallende stoffet PDC, i tillegg til mye avfall i enkelte av stegene i syntesen.

Målet er å finne syntesen som er best å bruke for å produsere *d-threo*-metylfenidat hydroklorid i stort kvantum. Sammenlignes syntesevei 1 og 3, har syntesevei 1 lavest utbytte med 23%, noe som kan komme av flere steg og seinere rasematopløsning enn syntese 3. Syntese 3 har tidlig rasematopløsning og det beste utbyttet med 30%. Syntese 1 har derimot et renere produkt med 99,5%, mens produktet i syntese 3 har 98% renhet. Bruk av beskyttelsesgruppen BOC i legger til steg og reduserer utbyttet og renheten til syntese 3 noe. Når det gjelder kostnader, har syntesevei 3 litt billigere utgangsstoff, men krever store mengder av det relativt dyre MacMillan reagenset. Katalysatoren D-DBTA som blir brukt i syntese 1 er også relativt dyr. Begge syntesene har relativt lite avfall, spesielt sammenlignet med syntese 2, og har begge det et faremoment ved bruk av H₂-gass. Syntese 1 bruker 78,5 timer, og ettersom syntese 3 har noen like og nesten like mange steg er det rimelig å anta at tidsbruken er tilnærmet lik.

Dersom man skal prøve å konkludere hvilken syntesevei som er mest hensiktsmessig å benytte for å produsere *d-threo*-metylfenidat hydroklorid, kan man se at syntese 1 og 3 er relativt sammenlignbare når det gjelder antall steg, produktrenhet, kostnader, tidsbruk,

avfall og faremomenter. Utbyttet er det som skiller syntesene mest, og ettersom syntesevei 3 har det beste utbyttet vil denne syntesen være det mest hensiktsmessige reaksjonsforløpet for syntetisering av *d-threo*-metylfendiat. Ved videre forskning vil det nok være mulig å optimalisere disse synteseveiene, og bidra med å øke utbyttet og redusere tidsbruken og kostnadene.

Referanser

- [1] Russowsky D, Neto BAdS. A Concise and Stereoselective Synthesis of (+/-)-erythro-methylphenidate. *Tetrahedron Letters*. 2003;44:2923-6.
- [2] Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016. *Journal of Clinical Child Adolescent Psychology*. 2018;47:199-212.
- [3] Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The Cognition-Enhancing Effects of Psychostimulants Involve Direct Action in the Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*. 2015;77:940-50.
- [4] Wolraich ML, Chan E, Froehlich T, Lynch RL, Bax A, Redwine ST, et al. ADHD Diagnosis and Treatment Guidelines: A Historical Perspective. *Pediatrics*. 2019;144:e20191682.
- [5] Khajehpiri Z, Mahmoudi-Gharaei J, Faghihi T, Karimzadeh I, Khalili H, M M. Adverse Reactions of Methylphenidate in Children with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder: Report from a Referral Center. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2014;3:130-6.
- [6] Yoo JH, Sharma V, Kim JW, McMakin DL, Hong SB, Zalesky A, et al. Prediction of Sleep Side Effects Following Methylphenidate Treatment in ADHD Youth. *NeuroImage: Clinical*. 2020;26:102030.
- [7] Kazda L, Bell K, Thomas R, McGeechan K, Sims R, Barratt A. Overdiagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *JAMA Network Open*. 2021;4:p.e215335.
- [8] Thomsen R, Rasmussen HB, Linnet K. Enantioselective Determination of Methylphenidate and Ritalinic Acid in Whole Blood from Forensic Cases Using

- Automated Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*. 2012;36:560-8.
- [9] Cheng Q, Pei H, Ma Q, Guo R, Liu N, Mo Z. Chiral Graphene Materials for Enantiomer Separation. *Chemical Engineering Journal*. 2023;452:139499.
- [10] Martin A, Cocero MJ. Separation of Enantiomers by Diastereomeric Salt Formation and Precipitation in Supercritical Carbon Dioxide. *The Journal of supercritical fluids*. 2007;40:67-73.
- [11] Maier NM, Franco P, Lindner W. Separation of Enantiomers: Needs, Challenges, Perspectives. *Journal of Chromatography A*. 2001;906:3-33.
- [12] Parekh VJ, Rathod VK, Pandit AB. Substrate Hydrolysis: Methods, Mechanism, and Industrial Applications of Substrate Hydrolysis. *Comprehensive Biotechnology (Second Edition)*. 2011;2:103-18.
- [13] Carey FA, Sundberg RJ. *Advanced Organic Chemistry*. 5th ed. Springer; 2007.
- [14] Pandarus V, Gingrast G, Béland F, Ciriminna R, Pagliaro M. Selective Hydrogenation of Alkenes under Ultramild Conditions. *Organic Process Research Development*. 2012;16:1230-4.
- [15] Ryashentseva MA, Prostakov NS. Selective Catalytic Hydrogenation of the Pyridine Ring in Arylpyridines and Condensed Pyridine Systems. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1992;28:1229–1235.
- [16] Kliewer CJ, Somorjai GA. Structure Effects on Pyridine Hydrogenation over Pt(111) and Pt(100) Studied with Sum Frequency Generation Vibrational Spectroscopy. *Catalysis Letters*. 2010;137:118–122.
- [17] Kustov AL, Dunaev SF, Salmi T. Selective Hydrogenation of Pyridine and Derivatives of It on Bimetallic Catalysts. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2022;96:2129–2132.

- [18] Hoffmann RW. Protecting-Group-Free Synthesis. *Synthesis*. 2006;21:3531-41.
- [19] Mentzel M, Hoffmann HMR. N-methoxy-N-methylamides (Weinreb amides) in Modern Organic Synthesis. *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*. 2004;339:517-24.
- [20] Singh J, Satyamurthi N, Aidhen IS. The Growing Synthetic Utility of Weinreb Amide. *Journal für Praktische Chemie*. 2000;342:340-7.
- [21] Becker KB. Cycloalkenes by Intramolecular Wittig Reaction. *Tetrahedron*. 1980;36:1717-45.
- [22] Ebenezer WJ, Wight P. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*. 3rd ed. Elsevier; 1995.
- [23] Luche JL, Rodriguez-Hahn L, Crabbé P. Reduction of Natural Enones in the Presence of Cerium Trichloride. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1978;14:601-2.
- [24] Luche JL. Lanthanides in Organic Chemistry. 1. Selective 1,2 Reductions of Conjugated Ketones. *Journal of the American Chemical Society*. 1978;100:2226-7.
- [25] Deepa SS. Recent Development of Recoverable MacMillan Catalyst in Asymmetric Organic Transformations. *Advanced Synthesis Catalysis*. 2020;363:629-56.
- [26] Xing LX, Shen CW, Sun YY, Huang L, Zheng YY, Li JQ. An Improved and Efficient Process for the Production of Highly Pure Dexmethylphenidate Hydrochloride. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017;54:1298-303.
- [27] Prashad M. Approaches to the Preparation of Enantiomerically Pure (2R,2'R)-(+)-threo-Methylphenidate Hydrochloride. *Advanced Synthesis Catalysis*. 2001;343:379-92.

- [28] Thai DL, Sapko MT, Reiter CT, Bierer DE, Perel JM. Asymmetric Synthesis and Pharmacology of Methylphenidate and Its Para-Substituted Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1998;41:591–601.
- [29] Berti F, Favero L, Pineschi M. Asymmetric Synthesis of Methylphenidate and Quinolizidinones by Addition of Aldehydes to Piperidine-Based Conjugated N-Acyl Iminium Ions. *Synthesis*. 2016;48:2645-52.

