



BACHELOROPPGAVE

Vurdering av grønnheten til syntesene av malariamedisinene klorokin, hydroksyklarokin og kvinakrin.

Assessment of the greenness of the syntheses of the anti-malarial drugs chloroquine, hydroxychloroquine and quinacrine.

Ida Steinkjellå, Jakob Anglevik og Simon N. Morlandstø

Bachelor i kjemiingeniør

Fakultet for ingeniør- og naturvitenskap/Institutt for sikkerhet, kjemi- og bioingeniørfag/Kjemiingeniør/Studieretning miljøteknologi

Innleveringsdato: 29. mai 2020

Vi bekrefter at arbeidet er selvstendig utarbeidet, og at referanser/kildehenvisninger til alle kilder som er brukt i arbeidet er oppgitt, jf. Forskrift om studium og eksamen ved Høgskulen på Vestlandet, § 10.

Forord

Denne oppgaven startet som en eksperimentell oppgave hvor vi skulle finne en alternativ, grønnere syntese for legemiddelet kvinakrin. Da nyhetene om at skolen skulle stenges den 13. mars ble kjent, ble vi nødt til å utsette eksperimentene. Vi var optimistiske til at vi kunne fullføre eksperimentene etter påske, men den 14. april ble det besluttet at oppgaven måtte gjøres om til en teoretisk oppgave. Med seks uker til innleveringsfrist og begrenset tilgang til litteratur, har vi laget en oppgave vi mener kan brukes til videre forskning. Forholdene tatt i betraktning, er vi fornøyde med oppgaven og det vi har oppnådd.

Vi ønsker å takke våre veiledere i denne bacheloroppgaven, førsteamanuensis Jarle S. Diesen fra Høgskulen på Vestlandet og professor Hans René Bjørsvik fra Universitetet i Bergen. Uten dem hadde ikke denne oppgaven vært mulig å gjennomføre. De har begge kommet med mange hjelpsomme innspill og råd underveis i prosjektet.

Vi vil takke Thorvald Sandsmark som har hjulpet oss i timevis på organisk lab før nedstengningene grunnet koronaepidemien.

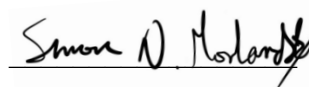
Etter nedstengningene har Dr. Jarle S. Diesen stilt opp på nettmøter når vi har hatt behov for hjelp, og bidratt med mange oppmuntrende ord. Det har vært motiverende for oss som gruppe å ha en så kunnskapsrik og engasjert veileder i denne unike perioden.



Ida Steinkjellå



Jakob Anglevik



Simon N. Morlandstø

Sammendrag

Kvinakrin, klorokin og hydroksyklorokin er medikamenter som opprinnelig ble produsert som malariamedisiner på 1940- og 1950-tallet. Kvinakrin var den første av disse, men ble avvirket etter andre verdenskrig på grunn av sine mange bivirkninger, og klorokin var en foretrukket erstatning. I dag brukes klorokin og hydroksyklorokin i liten grad grunnet utbredt klorokin-resistens i malariaparasitten. Stoffene har senere blitt brukt mot *systemisk lupus erythematosus* (SLE), hvor hydroksyklorokin er den mest brukte av de tre i dag grunnet lavere toksisitet. Gjennom forsøk i nyere tid har stoffene fått påvist antikreftaktivitet, som har vekket interessen for stoffene som byggesteiner i kreftmedisin. I 2020 ble klorokin og hydroksyklorokin igjen aktuelt i nyhetsbildet, da de inngår i forskning mot COVID-19.

Det er tatt utgangspunkt i 13 synteser fra patenter og forskningsartikler. Grønnheten er vurdert for synteseveiene, og faktorene som påvirker grønnheten blir diskutert. Grønnheten til en syntese blir vurdert ut ifra følgende parametere: energieffektivitet, personfare og miljøpåvirkningene til kjemikaliene, bionedbrytning, utbytte, atomøkonomi, E-faktor og EMY.

Alle syntesene har forbedringspotensiale, hvor det anslås at størst forbedring vil kunne oppnås ved å forsøke grønnere løsemidler, og å forbedre energieffektiviteten ved å optimalisere reaksjonstid og temperatur. Med utgangspunkt i syntesene til Lang *et al.*, Surrey *et al.*, og Schuelemann *et al.*, som ble vurdert til å være noe grønnere enn alternativene, ble det foreslått en syntesevei som trolig vil fungere for alle tre medikamentene.

Til slutt er det foreslått en optimalisert fremgangsmåte, som inkluderer et redusert faktorielt design, som kan brukes til videre forskning på grønngjøring av disse syntesene.

Abstract

Quinacrine, chloroquine and hydroxychloroquine were originally produced as anti-malarial medicines in the 1940s and 1950s. Quinacrine was the first of these, but was discontinued after World War II as it turned out to have several adverse side effects, and chloroquine was a preferred substitute. Today, chloroquine and hydroxychloroquine are only used to a small extent due to widespread chloroquine resistance in the malaria parasite. The drugs have later been used against *systemic lupus erythematosus* (SLE), where hydroxychloroquine is the most used of the three today due to lower toxicity. Through recent trials, the drugs have shown anti-cancer activity, which has raised interest in the drugs as scaffolding for cancer medicine. In 2020, chloroquine and hydroxychloroquine resurfaced in the news, as they have been included in research against COVID-19.

13 syntheses from patents and research articles have been assessed. They have been evaluated by their greenness, and the different factors affecting greenness are discussed. The greenness of a synthesis is evaluated based on the following parameters: energy efficiency, hazards for people and the environment of the chemicals used, biodegradation, yield, atomeconomy, E-factor and EMY.

All syntheses have potential for improvement, where the focus is trying greener solvents, and to improve energy efficiency by optimizing reaction time and temperature. Based on the synthesis of Lang *et al.*, Surrey *et al.* and Schuelemann *et al.*, which are somewhat greener than the others, a synthesis is proposed that would seemingly work for all three drugs.

Finally, an optimized method, including reduced factorial design, has been proposed, which can be used in future research on further improving the greenness of these syntheses.

Forkortelser

HVL	Høgskulen på Vestlandet
UiB	Universitetet i Bergen
COVID-19	Corona virus disease 2019
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
WHO	World Health Organization: Verdens helseorganisasjon
EPA	Environmental Protection Agency
FDA	Food and Drug Administration
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
DDT	Diklordifenyltrikloretan
GP	Grønt prinsipp
NP	Nedbrytningsprinsipp
AE	Atom economy: Atomøkonomi
E-faktor	Environmental factor: Miljøfaktor
EMY	Effective mass yield: Effektivt masseutbytte
TLC	Thin-layer chromatography: Tynnsjiktskromatografi
S_NAr	Nucleophilic aromatic substitution: nukleofil aromatisk substitusjonsreaksjon
S_N1/S_N2	Nucleophilic substitution: nukleofil substitusjonsreaksjon
VOC	Volatile organic compound: Flyktig organisk forbindelse
FP	Flammepunkt

Innholdsfortegnelse

Forord	i
Sammendrag	ii
Abstract	iii
Forkortelser	iv
1 Introduksjon	1
1.1 Bakgrunn	1
1.2 Problemstilling, mål og delmål.....	2
1.3 Historie	2
1.3.1 Oppdagelse og tidlig bruk av kinin.....	2
1.3.2 Malariamedisiner under andre verdenskrig	3
1.3.3 Oppdagelsen(e) av klorokin.....	3
1.3.4 Klorokins toksisitet og oppdagelsen av hydroksyklorokin.....	4
1.3.5 Klorokinresistens	4
1.3.6 Lupus og andre autoimmune sykdommer.....	5
1.3.7 Kvinakrin og kreftforskning	6
1.3.8 Hydroksyklorokin og SARS-CoV-2 (COVID-19)	6
1.3.9 Legemiddelmangel.....	7
1.4 Drug repurposing.....	7
1.5 FNs bærekraftmål og grønn kjemi.....	8
2 Teori	9
2.1 Grønn kjemi	9
2.1.1 De 12 prinsippene for grønn kjemi	10
2.1.2 Grønne måleparametere	11
2.1.3 Bionedbryting	12
2.2 Reaksjonsmekanismer og hjelpestoffer	13

2.2.1	Nukleofil substitusjonsreaksjon	13
2.2.2	Reduktiv aminering.....	15
2.2.3	Scavenger	15
2.2.4	Løsemidler	15
2.2.5	OmkrySTALLISERING.....	17
2.3	Eksperimentelle metoder for forbedring av synteser.....	18
2.3.1	Faktorielt design.....	18
2.3.2	Kromatografi.....	19
3	Material og metode	20
3.1	Formler	21
4	Resultater	22
4.1	Klorokin.....	22
4.1.1	Klorokinsyntese ved Andersag <i>et al.</i> (1941).....	22
4.1.2	Synteser av utgangsstoffene til klorokinsyntesen	24
4.2	Hydroksyklorokin.....	37
4.2.1	Syntesevei for hydroksyklorokin ved Surrey <i>et al.</i> (1951).....	37
4.2.2	Nyere syntesevei for hydroksyklorokin ved Min <i>et al.</i> (2010).....	42
4.3	Kvinakrin	44
4.3.1	Kvinakrinpatent ved Cowdrey og Murray (1943)	44
4.3.2	Ny forskning på kvinakrin	46
4.3.3	Syntese av utgangsstoffet halokrin	50
5	Diskusjon	51
5.1	Klorokin.....	51
5.1.1	Klorokinsyntese ved Andersag <i>et al.</i> (1941).....	51
5.1.2	Utgangsstoffet 4,7-diklorkvinolin.....	53
5.1.3	Novoldiamin	58

5.2 Hydroksyklorokin.....	61
5.2.1 Hydroksyklorokinsyntese ved Surrey <i>et al.</i> (1951)	61
5.2.2. Nyere hydroksyklorokinsyntese ved Min <i>et al.</i> (2010)	63
5.3 Kvinakrin.....	65
5.3.1 Kvinakrinsyntese ved Cowdrey og Murray (1946)	65
5.3.2 Nyere metoder for kvinakrinsyntese.....	66
5.3.3 Syntese av halokrin ved Solomon <i>et al.</i> (2018).....	69
5.4 Anbefalt syntesevei.....	70
5.5 Faktorielt design for kvinakrinsyntese	72
5.5.1 Valg av hjelpestoffer til kvinakrinsyntesen	72
5.5.2 Redusert faktorielt design	72
6. Konklusjon	75
7. Referanser.....	76

1 Introduksjon

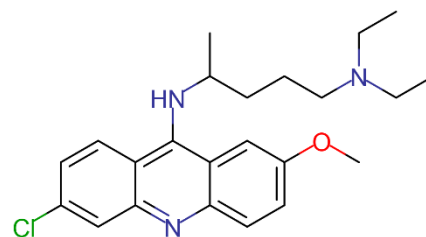
1.1 Bakgrunn

Denne bacheloroppgaven startet som en oppgave om å utarbeide en grønnere og mer effektiv syntese av kvinakrin (figur 1), et legemiddel som tidligere ble brukt mot malariasykdom, men som nå blant annet brukes som utgangspunkt for kreftforskning (1, 2). 13. mars 2020 stengte Høgskulen på Vestlandet (HVL) ned hele skolen på grunn av SARS-CoV-2, også kjent som koronapandemien (3). Dette førte til at problemstillingen og innholdet i oppgaven måtte endres fra et praktisk og eksperimentelt arbeid til en mer teoretisk oppgave den 14. april.

Klorokin, hydroksyklorokin og kvinakrin har liknende egenskaper, og utgangstoffer for syntesene. Derfor ble det bestemt at den teoretiske oppgaven også skulle omfatte klorokin og hydroksyklorokin. Syntesene av alle de tre legemiddelmolekylene, og vurdering av de grønne aspektene, er hovedfokus i denne oppgaven.

Oppgaven hører inn under emnene grønn kjemi og organisk kjemi. Den inkluderer grønne parametere og endringsforslag. I tillegg inneholder den metoden for eksperimentell forbedring av den aromatiske substitusjonsreaksjonen (S_NAr) mellom halokrin og novoldiamin, som vil danne kvinakrin. Dette var utgangspunktet for det tidligere laboriearbeidet som ble utført.

Ekstern veileder for prosjektet var professor Hans René Bjørsvik fra Universitetet i Bergen (UiB). Intern veileder var førsteamanuensis Jarle S. Diesen fra HVL.



Figur 1: Kvinakrin,

(4-N-(6-klor-2-metoksyakridin-9-yl)-N,N-dietylpentan-1,4-diamin)

1.2 Problemstilling, mål og delmål

Problemstillingen ble endret fra å eksperimentelt finne en grønnere syntese av kvinakrin, til å vurdere grønnheten av de nåværende syntesene til kvinakrin, klorokin og hydroksyklorokin. Oppgaven skulle fremheve forbedringspotensialer, og eventuelt komme med forslag til videre grønnngjøring av syntesene. Dette ble gjennomført som en litteraturstudie, hvor det er funnet noen eksempler på både eldre og nyere synteser for disse legemidlene og noen av deres utgangsstoffer. Som det kommer frem i kapittel 1.3.9, er det stadig stor etterspørsel etter disse stoffene, samtidig som det er svært få produsenter. De fleste patentene for disse stoffene stammer fra mellom 1940-1960-tallet, og det er store muligheter både for effektivisering og forgrønning av disse syntesene. Ved å gjøre disse syntesene billigere, hurtigere og grønnere, vil det potensielt kunne åpne opp for mer lokal produksjon av disse legemidlene, samtidig som både miljøet og arbeidere skånes.

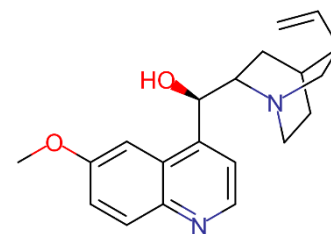
Det ble raskt tydelig at områdene med størst forbedringspotensiale var valg av løsemidler, trykk og temperatur, i tillegg til varigheten ved bruk av disse.

1.3 Historie

1.3.1 Oppdagelse og tidlig bruk av kinin

Den første malariamedisinen som ble brukt var kinin (figur 2), og har vært brukt mot malaria fra så tidlig som 1630 tallet (4).

Barken til kinatreet (*Cinchona*, fra plantefamilien *Rubiaceae*), som inneholder kinin, ble malt til pulver og gitt som medisin mot malaria og andre febersykdommer. Kinabarken ble først tatt i bruk i Europa av jesuitter fra Italia på 1640 tallet (5), og ble derfor kjent under navnet jesuittbark. Etter hvert som den kurerende effekten av pulveret ble kjent, begynte etterspørselen å øke (6). Mot 1800-tallet var eksporten av kinabark en viktig inntekt for land i Sør-Amerika, og landene gjorde det forbudt å ta frø eller spirer fra treet ut av landet. England og Nederland trosset forbudene og smuglet ut frø for å starte sine egne plantasjer av kinatreet. Nederland hadde størst suksess, og i 1930 stod nederlandske kolonier i Indonesia for 97 % av verdens kininproduksjon.



Figur 2: Kinin

((R)-[2S,4S,5R]-5-etenyl-1-azabisyklo[2.2.2]oktan-2-yl)-(6-metoksykvinolin-4-yl)metanol.)

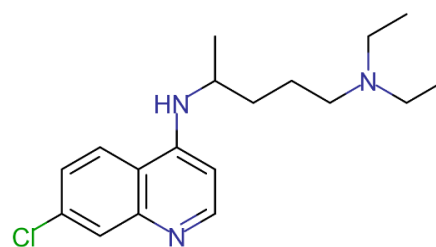
1.3.2 Malariamedisiner under andre verdenskrig

Da Japan tok kontroll over Indonesia under andre verdenskrig, hadde de effektiv kontroll over verdens forsyning av kinin (6). De allierte, som hadde tropper i flere malariasoner, trengte nå en ny måte å forsyne troppene sine med malariamedisin. Den tyske oppdagelsen av kvinakrin ble løsningen, som ble fremstilt av Bayer i 1931 (7). Tyskland hadde forsøkt å finne syntetiske malariamedisiner etter første verdenskrig, da landet slet med å forsyne troppene sine med kinin (8). Kvinakrin (også kjent som mepakrin) ble produsert i USA under handelsnavnet Atabrine av Winthrop Chemical Company (8). Atabrine ble gitt til amerikanske soldater som profylaktisk medisin, men ikke uten problemer. Kvinakrin gjør ikke at pasientene unngår smitte, men demper symptomene kraftig (8). Kjente bivirkninger av medikamentet er gul hud, kvalme, psykose, benmargssuppresjon og gastrointestinale problemer (2). Disse bivirkningene sammen med feilinformasjon og oppfølgningssvikt på regelmessig inntak, gjorde at medisinen ikke ble brukt, og flere titusener soldater ble syke med malaria (8).

1.3.3 Oppdagelsen(e) av klorokin

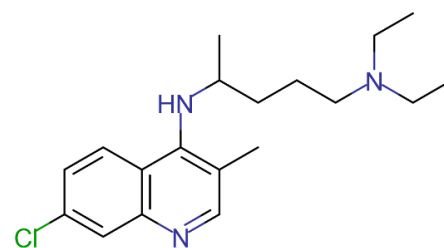
Den tyske kjemikeren Hans Andersag, som var ansatt i Bayer AG, hadde fremstilt et nytt anti-malariastoff kalt klorokin (figur 3) i 1934. Dette stoffet ble forkastet som medisin, fordi det ble funnet til å være for toksisk for menneskelig bruk (9). Andersag utviklet sontokin (figur 4) to år senere, som ble godkjent for menneskelig bruk.

Andersag utviklet sontokin (figur 4) to år senere, som ble godkjent for menneskelig bruk. Tyske soldater tok i bruk dette stoffet. Da amerikanske soldater fikk tak i sontokin fra tyske soldater i Afrika i 1943, ble stoffet analysert (10). Fra disse analysene utviklet amerikanerne selvstendig klorokin, og i 1946 ble det konkludert at klorokin var en bedre og mindre toksisk malariamedisin enn kvinakrin, som var det de brukte på den tiden. Det at en så viktig og effektiv medisin som klorokin ble funnet, men så forkastet i nærmere 10 år, blir kalt «The Resochin error» etter det tyske navnet Resochin for klorokin.



Figur 4: Klorokin

(4-N-(7-klorquinolin-4-yl)-N,N-dietylpentan-1,4-diamin.)



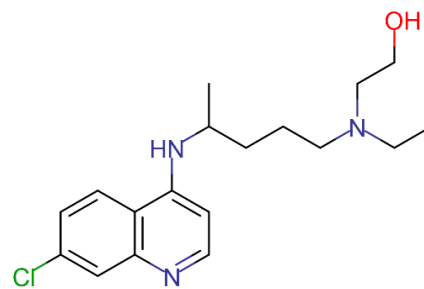
Figur 3: Sontokin

(4-N-(7-klor-3-metylquinolin-4-yl)-N,N-dietylpentan-1,4-diamin.)

1.3.4 Klorokins toksisitet og oppdagelsen av hydroksyklorokin

Et av problemene med klorokin er stoffets toksisitet, som gjør at feilaktig dosering kan føre til overdose, med omkring 20 % fare for død (11). Den vanlige brukerdosen for klorokin er 10 mg/kg, mens toksisk dose er ved 20 mg/kg, og 30 mg/kg kan være en dødelig dose (12).

Hydroksyklorokin (figur 5) kom på 1950-tallet og ligner strukturelt veldig på klorokin, med bare en OH gruppe som skiller de to (11). Hydroksyklorokin har samme effekt som klorokin, men med to til tre ganger lavere toksisitet.



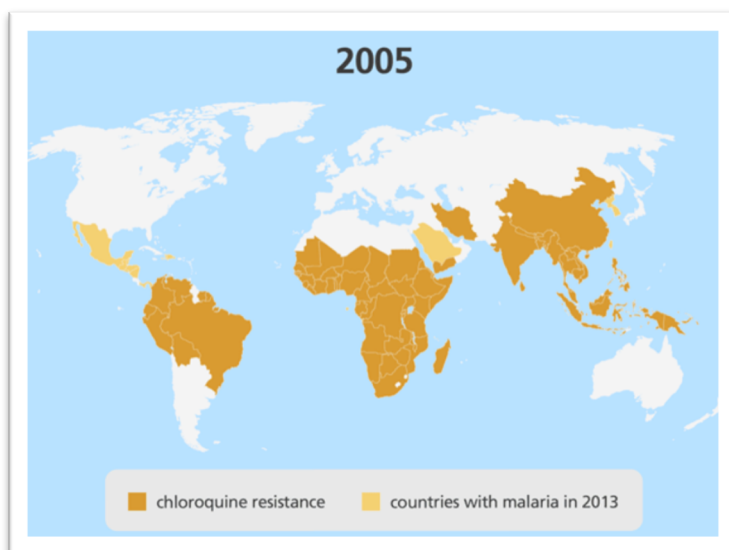
Figur 5: Hydroksyklorokin.

(2-[4-[(7-klorokinolin-4-yl)amino]pentyl-etyl-amino]etanol)

1.3.5 Klorokinresistens

Klorokin og hydroksyklorokin har hatt enorm betydning for malariabehandling. Medisinene ble masseprodusert og brukt over hele verden, noe som har reddet utallige liv (13). Dessverre ble det rapportert om klorokinresistent malaria allerede sent på 1950-tallet (14).

Klorokinresistens ble rapportert videre over hele verden, og i dag er det klorokinresistens på de fleste steder med malaria, som vist ved figur 6.



Figur 6: Kart over klorokin-resistens i land med *Plasmodium falciparum* hentet fra <https://www.yourgenome.org/stories/the-ongoing-battle-against-drug-resistant-malaria> og brukerdata fra WHO og Worldwide Antimalarial Resistance Network

Klorokin og hydroksyklorokin er på Verdens helseorganisasjon (WHO) sin liste over essensielle medisiner. Denne listen viser en oversikt over verdens tryggeste og mest effektive medikamenter. Det betyr at de er førstevalg av medisiner mot malaria i områder uten resistens (15). I tillegg er stoffene førstevalg til behandling av noen autoimmune sykdommer, som f.eks. lupus. I 2017 var hydroksyklorokin det 128. mest utskrevne medikamentet på resept i USA, med over 5.000.000 resepter (16). Malariasykdom er fortsatt svært utbredt med 206-258 millioner tilfeller og det er estimert 380.000 dødsfall i 2018, som fremkommer i WHO sin malariarapport (15).

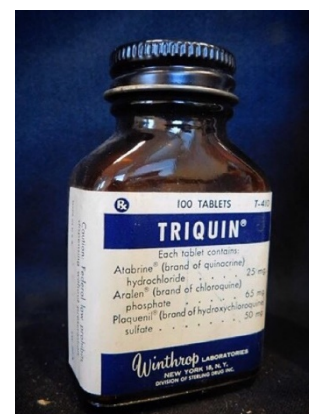
1.3.5.1 Malariamedisinenes virkemåte

Klorokins hovedmekanisme mot malaria er at den forstyrrer hemoglobinfordøyelsen til parasitten når den er i blodet (17). Malariaparasitter har flere forskjellige livsstadier, og har et aseksuelt stadium inne i røde blodceller i menneskekroppen. Her bryter parasitten ned hemoglobin for å få tak i aminosyrer den trenger for å formere seg. Under nedbrytingen av hemoglobin frigjøres heme, den jernholdige delen av hemoglobinet. Heme er toksisk for parasitten, og den beskytter seg selv ved at den biokrystalliserer heme til hemozoin. Hemozoin samles som uløselige krystaller og gjør ikke skade på parasitten.

Klorokin forhindrer parasittens krystallisering av heme, slik at mengden av heme blir for stor, og parasitten dør. Det er antatt at hydroksyklorokin og kvinakrin har samme effekt (18). Resistente malariaparasitter hindrer konsentrering av kvinakrin i fordøyelsessystemet, men mekanismene til resistansen er fortsatt ikke fastsatt (17).

1.3.6 Lupus og andre autoimmune sykdommer

I 1951 ble det vist at kvinakrin kunne bli brukt mot systemisk lupus erythematosus (SLE) (2), og forskning på bruk av malariamedisiner mot SLE viste at en blanding av stoffene var svært effektiv. Triquin (figur 7), en blanding av klorokin, hydroksyklorokin og kvinakrin kom på markedet i 1959 (2). Triquin var en av de beste SLE-medisinene på den tiden, men fremover ble hydroksyklorokin alene favorisert på grunn av langt færre bivirkninger.

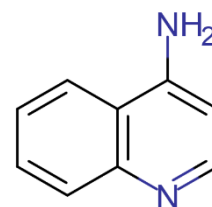


Figur 7: Triquin.

Hentet fra https://www.facebook.com/past.osucop/?ref=py_c

I dag brukes kvinakrin bare som et alternativ når klorokin, hydroksyklorokin og andre medisiner har spesielle bivirkninger man ønsker å unngå. For eksempel leder langvarig bruk av klorokin og hydroksyklorokin til retinopati (permanente øyeskader), så for pasienter med kontraindikasjoner er kvinakrin et bedre alternativ (2).

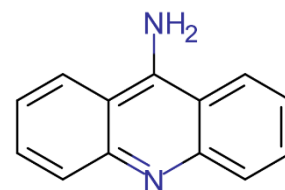
Klorokin og hydroksyklorokin brukes i dag til å behandle leddgikt, lupus og andre autoimmune sykdommer (19). Det forskes også på å bruke klorokin og 4-aminokvinoliner (figur 8) til å finne nye malariamedisiner (20, 21). Innenfor repurposing (medisinsk gjenbruk) har klorokin også vist seg å ha lovende egenskaper som strukturelement i kreftmedisin (22).



Figur 8: 4-aminokvinalin.

1.3.7 Kvinakrin og kreftforskning

Kvinakrin har vist seg å ha lovende virkning mot flere kreftformer (23, 24). 9-aminoakridin, en av komponentene i kvinakrin (figur 9), har blitt brukt som grunnstruktur i syntese av nye kreftmedisiner som har vist god antikreftaktivitet (1, 25), blant annet mot brystkreft (26).



Figur 9: 9-aminoakridin.

1.3.8 Hydroksyklorokin og SARS-CoV-2 (COVID-19)

Malariamedisin ble igjen aktuelt i nyhetsbildet i 2020, da koronapandemien slo til. Det ble planlagt mange forsøk i Norge, hvor hydroksyklorokin ble testet på pasienter smittet av SARS-CoV-2 (27). Etersom etterspørselen fra flere land ble så enorm, førte det til mangel på dette medikamentet (28). En fransk studie var opphavet til den store etterspørselen, ettersom den så ut til å gi lovende resultater (29).

Selv om forsøkene ikke var publisert enda, begynte leger å skrive ut medisinen til seg selv, familie og bekjente (30), og mennesker i Nigeria og USA har omkommet etter overdose (31). Dette viser viktigheten av grundig testing av medikamenter og kontroll av bruk, og å unngå hastemedisinering.

22. mai 2020 kom en undersøkelse med nesten hundre tusen deltakere som viste at klorokin og hydroksyklorokin ikke var effektive mot COVID-19 (32). Snarere tvert imot: bruk av disse medikamentene kunne føre til økt dødelighet ved sykdommen.

1.3.9 Legemiddelmangel

I 2019 var det totalt 1242 saker om legemiddelmangel som ble meldt til Legemiddelverket, det er nesten en dobling av saker fra 684 saker som ble meldt inn i 2018 (33). På grunn av interessen i klorokin og hydroksyklorokin som COVID-19 medisiner, har det blitt mangel på disse legemidlene (28). De som bruker medikamentet (for eksempel SLE-pasienter) kan lide på grunn av dette. Det har også vært mangel på kvinakrin i USA siden 2019 (34). Den eneste importøren av medikamentet bestod ikke FDA sine krav, og førte til at all import av kvinakrin ble stoppet. Dette peker på at problemstillingen er høyst relevant, og at en mer effektiv syntese kan øke produksjonen av disse legemidlene, og senke terskelen for å iverksette lokal produksjon.

1.4 Drug repurposing

Drug repurposing, eller medisinsk gjenbruk, er det å bruke eksisterende medisiner til å finne et nytt behandlingsområde for medisinen. Det er både tidkrevende og dyrt å fremstille helt nye legemidler. Medisiner som utvikles *de novo* tar minst 10 år før de kan nå markedet og koster i snitt 2,6 milliarder dollar (35). Ved medisinsk gjenbruk vil mange av de pre-kliniske og kliniske testene allerede være gjort, og man kan korte tiden helt ned til 4 år og kostnadene kan komme ned i noen titalls millioner dollar, som bare tilsvarer noen prosent av kostnadene av å utvikle en medisin fra bunnen av (35). De lave kostnadene og korte utviklingstidene har eksempelvis ført til at ca. 30 % av de nye behandlingsmetodene godkjent av FDA de siste årene er fra gjenbruke legemidler (36).

1.5 FNs bærekraftsmål og grønn kjemi

Hvis man ser på FNs bærekraftsmål, ser man at å oppnå målene i grønn kjemi vil bidra til flere av bærekraftmålene. Dette gjelder hovedsakelig målene 3 (God helse), 12 (Ansvarlig forbruk og produksjon), 13 (Stoppe klimaendringene), 14 (Liv under vann) og 15 (Liv på land). Disse målene er illustrert i figur 10. FN hadde også et samarbeid med blant annet Paul Anastas og Yale University, hvor prosjektet gikk ut på å øke global bevissthet om, og øke bruken av, grønn kjemi (37). De 12 prinsippene for grønn kjemi er alle relevante opp mot disse bærekraftmålene.



Figur 10: FNs bærekraftsmål nummer 3, 12, 13, 14 og 15.

2 Teori

2.1 Grønn kjemi

Grønn kjemi representerer en filosofi innen kjemi, og kalles også bærekraftig kjemi. Paul Anastas innførte begrepet i 1991 da han jobbet for U.S. Environmental Protection Agency (EPA), og har også grunnlagt U.S. Green Chemistry Program (38). Han er nå professor i grønn kjemi ved Yale University.

Grønn kjemi kan oppsummeres i 12 prinsipper, som ble publisert av Paul Anastas og John Warner i 1998 (39). Prinsippene er betraktet som utgangspunkt for gruppens vurderinger av synteseveiene for medikamentene kvinakrin, klorokin og hydroksyklorokin samt utgangsstoffene disse er laget av. De 12 prinsippene er presentert i kapittel 2.1.1.

Selv om grønn kjemi ikke var et eget fagfelt før 1991, så var det likevel et aktuelt tema. Spørsmålet om bærekraftighet viser seg for eksempel i Rachel Carsons bok, "Den tause våren" (1962), om hvordan giftige plantevernmidler som f.eks. diklordifenyiltrikloretan (DDT), ødelegger dyrelivet. DDT brukes forøvrig også mot malariamygg (40). Et annet eksempel er taliomid, et beroligende middel gitt gravide kvinner mot kvalme helt i starten av 1960-tallet (41). Medikamentet viste seg å føre til at fosteret døde eller fikk alvorlige misdannelser, og det er antatt at rundt 100.000 fostre ble påvirket. Tetraetylbley er også verdt å nevne, da det ble brukt i bensin fra så tidlig som i 1923 (42). Stoffet viste seg å være giftig helt fra starten av, og flere produksjonsarbeidere døde eller endte opp på sykehus allerede første året. Det ble likevel ikke forbudt før i 1996 i USA (43) og 1998 i Norge (44). Å erstatte slike skadelige stoffer med mindre farlige forbindelser er et stort fokus innen grønn kjemi.

For å unngå miljøforurensing kan man behandle avfall og utslipp gjennom renseprosesser. Dette er som oftest kostbart og tidkrevende. Grønn kjemi handler om å begrense bruken av miljøskadelige eller farlige kjemikalier fra start, slik at hele rensetrinnet blir mindre eller kan unngås fullstendig (45). Produksjonen skal også være minst mulig skadelig for arbeiderene. Økonomi er også en faktor innen grønn kjemi, og man ønsker å finne en måte å drive en miljøvennlig industri på, uten at det blir for dyrt. Dersom avfall slippes ut i naturen bør det være mest mulig bionedbrytbart. Kriterier for bionedbrytbarhet er hentet fra Lancaster (45) og presenteres i kapittel 2.1.3.

2.1.1 De 12 prinsippene for grønn kjemi

De 12 prinsippene for grønn kjemi, nevnt i 2.1, er oversatt direkte fra Anastas *et al.* (39). I diskusjonen vil disse bli referert til som GP (grønt prinsipp) 1-12.

1. Forebygging
 - i. Det er bedre å forebygge avfall enn å behandle eller rense etterpå.
2. Atomøkonomi
 - i. Synteser burde designes slik at mest mulig av utgangsstoffene inkorporeres i produktet.
3. Tryggere kjemiske synteser
 - i. Der hvor det er praktisk, bør metoder som medfører mindre giftighet for mennesker og miljø velges.
4. Designe tryggere produkter
 - i. Produktet bør utfylle sin rolle, og være minst mulig toksisk for mennesker og dyr.
5. Tryggere hjelpestoffer
 - i. Bruken av hjelpestoffer (løsemidler eller separasjonsmidler) bør unngås i størst mulig grad, ev. være ufarlige om de brukes.
6. Design for energieffektivitet
 - i. Man bør komme så nært som mulig omgivelsenes temperatur og trykk.
7. Bruk av fornybare råstoffer
 - i. Kjemikalier som blir brukt i synteser bør være av fornybart opphav, og ikke fra for eksempel fossile opprinnelser.
8. Begrense derivater
 - i. Unødvendig derivatisering burde minimeres og unngås. Slike steg kan behøve flere reagenser og føre til mer avfall.
9. Katalyse
 - i. Katalytiske reagenser (så selektive som mulig) er å foretrekke over støkiometriske reagenser.
10. Design for nedbrytbarhet
 - i. Kjemiske produkter burde designes slik at de etter bruk kan brytes ned til ufarlige nedbrytningsprodukter, og ikke vedvarer i naturen.
11. Sanntids-analyse for forebygging av forurensing

- i. Analytiske metoder må utvikles videre for å få til sanntids i-prosess overvåkning og kontroll før farlige stoffer dannes.

12. Tryggere kjemi for forebygging av ulykker

- i. Stoffe burde velges på en slik måte at de minimerer potensialet for kjemiske uhell, som utslipp, eksplosjoner og branner.

2.1.2 Grønne måleparametere

De tolv grønne prinsippene gir en god oversikt over hvilke kriterier grønnheten til en prosess dømmes etter. For å gjøre det mulig å sammenlikne påvirkningsgraden av de forskjellige kriteriene tas visse kvantifiserbare parametere i bruk.

2.1.2.1 Utbytte

Utbytte angir oppnådd mengde produkt i forhold til den maksimale teoretiske mengden (46). Den teoretiske mengden er beregnet ut fra støkiometrien, og dannelsen av biprodukter og ureagerte utgangstoffer skiller det reelle utbyttet fra den teoretiske. Utbytte regnes ut etter formel 1, vist i kapittel 3.1.

2.1.2.2 Atomøkonomi

En svært grunnleggende og viktig måte å måle grønnheten til en prosess på er å bruke atomøkonomi (AE). AE angir mengden av utgangstoffer som havner i produktet. Dermed gir den også mengden som blir til biprodukter eller avfall (45).

Den tar utgangspunkt i de støkiometriske forholdene i en syntese, og gir en prosentskåre basert på atom- og molekylvekt. AE regnes ut etter formel 2, vist i kapittel 3.1.

2.1.2.3 Miljøfaktor/Environmental Factor (E-faktor)

E-faktoren angir masseforholdet mellom avfall og produkt (45). Denne regnes ofte ut med vektenheter, som f.eks. kg, og gjør denne relativt lett anvendelig for reelle prosesser. Dersom man vet vekten til alle stoffene som tilføres en prosess, i tillegg til vekten av produktet, regnes E-faktoren enkelt ut etter formel 3, vist i kapittel 3.1.

R. A. Sheldon utarbeidet, i 1992, en tabell over vanlige E-faktorverdier for diverse industrisektorer (46). Legemiddelindustrien ble da oppgitt med verdier fra 25 til > 100.

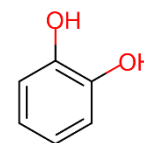
2.1.2.4 Effektivt masseutbytte/Effective Mass Yield (EMY)

Ved utregning av E-faktoren tas alt som ikke er produkt med. En av svakhetene med denne metoden er at den ikke skiller mellom godartede og mindre godartede stoffer. EMY gir en prosentskåre som angir mengde produkt i forhold til mengden av ondartede reagenser. De godartede reagensene er: Vann, fortynnet etanol, fortynnet eddiksyre og lave konsentrasjoner av godartede, uorganiske salter (45). EMY regnes ut etter formel 4, vist i kapittel 3.1.

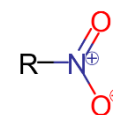
2.1.3 Bionedbryting

Lancaster (45) har listet opp noen punkter som bør tas med i vurderingen av bionedbrytbarheten til et stoff. Punktene er oversatt direkte til norsk av gruppen, og vil i diskusjonen refereres til som NP (nedbrytningsprinsipp) 1-9.

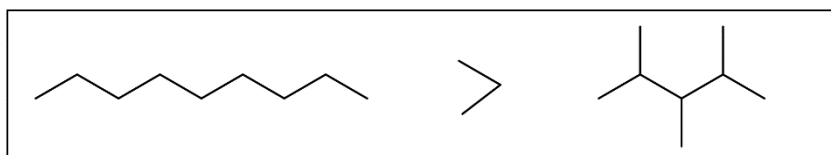
1. Naturlige produkter er nedbrytbare; strukturer som ligner på naturlige materialer er sannsynligvis lettere nedbrytbare.
2. Katekol (figur 11) er et intermediat i nedbrytningen av aromater. Derfor vil aromater som inneholder to hydroksylbærende eller usubstituerte nabokarboner lettere brytes ned.
3. Sterkt elektronegative grupper, som for eksempel nitrogrupper (-NO₂) (figur 12), senker nedbrytningsraten til substituerte aromater.
4. Mange heterosykliske forbindelser brytes sakte ned.
5. Sterkt forgreinede alifatiske kjeder brytes ned saktere enn lineære kjeder (figur 13).



Figur 11: Katekol.

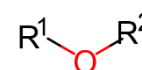


Figur 12: Nitrogruppe.



Figur 13: Forgreinede vs. alifatiske hydrokarbonkjeder.

6. Alifatiske molekyler som inneholder eter brytes sakte ned (figur 14).
7. Forbindelser som inneholder sterke C-Cl- eller C-F-bindinger er generelt sett lite nedbrytbare.



Figur 14: Eter.

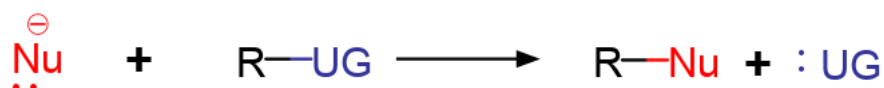
8. Forbindelser som er lite løselige i vann er sannsynligvis ikke bionedbrytbare.
9. Bionedbrytingshastigheten synker normalt sett ved økende molekylvekt.

2.2 Reaksjonsmekanismer og hjelpestoffer

I syntesene som er undersøkt i denne oppgaven er det benyttet en rekke forskjellige syntesemetoder og reaksjonsmekanismer. En del av reaksjonsmekanismene og hjelpestoffene blir diskutert i dette kapitlet. Substitusjonsreaksjoner og reduktiv aminering er brukt i alle synteseveiene til produktene. Scavenger og løsemidler er viktig for utbytte og grønnheten til syntesene.

2.2.1 Nukleofil substitusjonsreaksjon

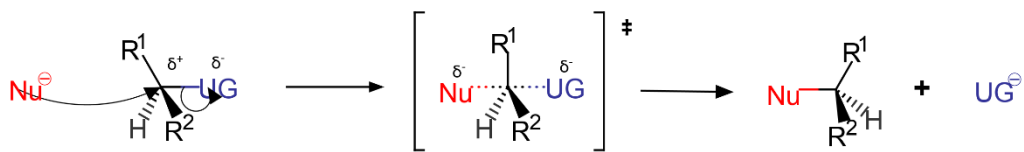
I en nukleofil substitusjonsreaksjon er det en nukleofil som substituerer en utgående gruppe i et substrat, som fremstilt i figur 15 (47). Nukleofilen (Nu^-) er en Lewis base, ettersom den donerer et elektronpar (48). Den utgående gruppen (UG) tar med seg elektronparet i R-UG-bindingen, og er som oftest et halogen.



Figur 15: Generell fremstilling av nukleofil substitusjonsreaksjon.

2.2.1.1 S_N2

I en S_N2 -reaksjon, som er en type nukleofil substitusjonsreaksjon, vil nukleofilen komme inn mot substratmolekylet på motsatt side av den utgående gruppen. Nukleofilen vil begynne å binde seg til karbonatomet, samtidig som at karbonatomet begynner å invertere tetraederstrukturen sin som vist i figur 16. Dannelsen av bindingen mellom nukleofilen og karbonatomet gir det meste av energien som kreves for å bryte bindingen til den utgående gruppen. Denne reaksjonen skjer i ett steg, via en overgangstilstand (vist i klammer i figur 16), uten noen intermediater.

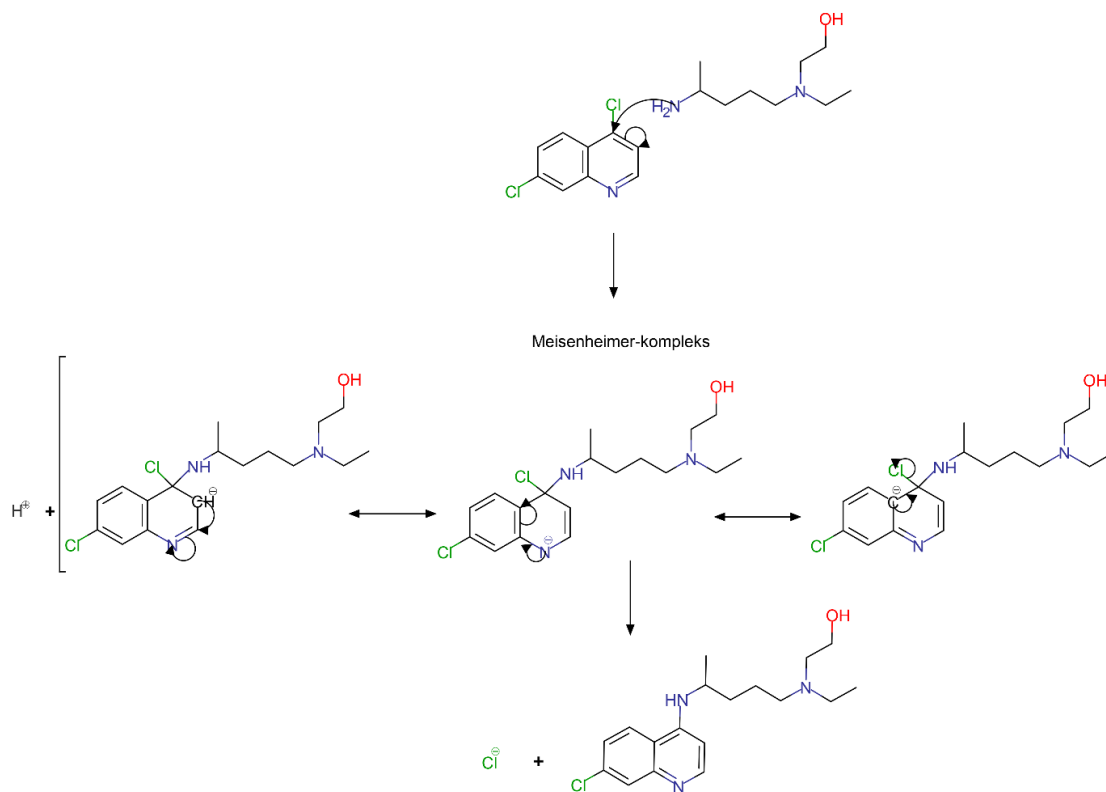


Figur 16: Reaksjonsmekanismen for en S_N2 -reaksjon.

2.2.1.2 S_NAr -mekanismen

En S_NAr -reaksjon er en nukleofil aromatisk substitusjon. En aromatisk ring med en god utgående gruppe kan gjennomgå en nukleofil substitusjon. S_N1 eller S_N2 vil ikke fungere. Ved S_N2 vil reaksjonen være sterisk hindret av den aromatiske ringen. I en S_N1 reaksjon må den utgående gruppen først forlate karbonatomet, og danne et karbokation. Dette trinnet er ikke gunstig i reaksjoner med aromater.

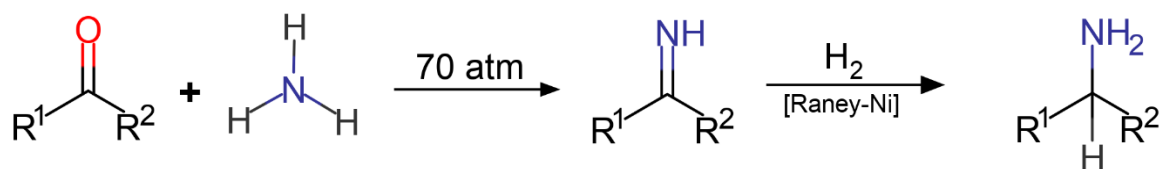
Dersom en benzenring har elektrontiltrekkende substituenten på *orto*- eller *para*-posisjon, vil en S_NAr -reaksjon kunne fungere. De elektronegative substituentene er med på å stabilisere overgangstilstanden ved elektron-delokalisering (og induktiv effekt), som trengs for å addere en nukleofil til ringen (49). Dette skjer gjennom et Meisenheimerkompleks, som er spesielt stabilt (47). S_NAr -mekanismen for syntese av hydroksyklorokin er illustrert i figur 17.



Figur 17: S_NAr -mekanisme for syntese av hydroksyklorokin.

2.2.2 Reduktiv aminering

I reduktiv aminering blir ketoner eller aldehyder omgjort til iminer eller enaminer, som så reduseres katalytisk eller kjemisk (47). Både primære, sekundære og tertiære aminer kan bli fremstilt på denne måten (49). Dannelsen av iminer og enaminer kan gjøres direkte eller indirekte. Ved direkte aminering vil reaksjonen skje i to steg i samme kolbe («one-flask-reaction»), mens i indirekte aminering blir iminet eller enaminet først isolert, og reduksjonen skjer etterpå. Mignonac-reaksjonen, figur 18, er en direkte reduktiv aminering der et keton eller aldehyd blir aminert ved ammoniakk, og katalytisk redusert med nikkeltkatalysator. Dette danner et primært amin (50).



Figur 18: Reduktiv aminering ved Mignonac-reaksjonen.

2.2.3 Scavenger

En scavenger er et molekyl som er til stede i en reaksjon for å deaktivere eller fjerne uønskede reaksjonsprodukter. Det er for eksempel brukt i kroppen for å nøytralisere frie radikaler (51) og brukes i organisk syntese for å forbedre reaksjoner. Typisk brukes gjerne Brønsted-baser som protonscavenger, ettersom definisjonen av en Brønsted-base er et stoff som kan motta H^+ (52).

Ved riktig bruk forbedrer en scavenger reaksjoner ved at det blir dannet mindre biprodukter. Det fremmer dannelsen av produkt ved Le Châteliers prinsipp: når man fjerner reagenser fra en side av en reaksjonsligning, vil likevekten gå mot siden der stoff fjernes. I noen av våre reaksjoner binder scavengerne i tillegg HCl, noe som kan være viktig med hensyn på sikkerhet.

2.2.4 Løsemidler

En av de viktigste rollene til løsemidler er å homogenisere blandingen som skal reagere. Dette fører til at stoffene ofte reagere lettere (53). Samtidig kan løsemidler ha flere roller i en

reaksjon. Det kan være å forbedre reaksjonen med ladningsstabilisering, virke varmeoverførende, danne hydrogenbindinger og en rekke andre mekanismer (54).

2.2.4.1 Flyktige organiske løsemidler

Organiske løsemidler er en viktig del av legemiddelindustrien, hvor de bidrar til blant annet ekstraksjon og omkrystallisering. Hovedrollen til løsemidlene er at de bidrar til raskere og mindre energikrevende synteser ved å bidra til varmeoverføring og å blande reagensene bedre. Ofte brukes flyktige organiske løsemidler (volatile organic compounds, VOC), ettersom de er enkle å fjerne på grunn av sine lave kokepunkt (45). EPA har publisert en artikkel hvor de nevner slike løsemidlers påvirkning på luftkvaliteten, og da videre menneskene som jobber med dem (55). De nevner helseeffekter som:

- Øye- og luftveisirritasjon
- Hodepine, svimmelhet og kvalme
- Skade på lever, nyrer og sentralnervesystem
- Mulig kreftfremkallende

Tabell 1: Oversikt over flyktige organiske løsemidler (VOC) rangert etter grønnhet av Lancaster (46) og vurdert med fargekoder etter kapittel 3.

Artikkelen fremhever benzen som et løsemiddel man bør erstatte, ettersom det er et kjent kreftfremkallende stoff.

Dersom det er nødvendig å bruke organiske løsemidler, og man ønsker å ha en grønnere prosess, bør man bruke løsemidler som er tryggest mulig. Dette er løsemidler som i størst grad ikke er giftige for mennesker eller dyr, er av fornybar opprinnelse, ikke bidrar til miljøforurensing og ikke krever mye energi og penger for å fjerne og lagre. Lancaster (45) nevner at det fortsatt er mangel på god forskning og informasjon

Løsemiddel	Fareindikator
Isopropanol	-
Etylacetat	-
2-butanon	Helsefarlig
1-butanol	Skadelig
Toluen	Skadelig
Tetrahydrofuran (THF)	Helsefarlig
Metanol	Giftig
Diklormetan	Skadelig, mulig karsinogen
Heksan	Skadelig
Kloroform	Mulig karsinogen

om grønne (samt effektive) løsemidler. En tabell fra boken *Green Chemistry, an introductory text* er oversatt og gjengitt i tabell 1, og nevner flere av løsemidlene brukt i denne oppgaven. De er rangert etter grønnet fra øverst til nederst.

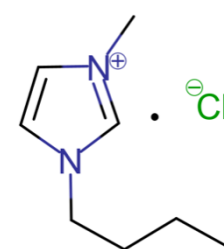
Videre nevner Lancaster at det kan være lurt å vurdere andre alternativer enn å bruke VOC, som å lage en løsemiddelfri prosess, vannbasert prosess, å bruke ioniske væsker eller superkritiske væsker.

2.2.4.2 Ioniske væsker

I oppgaven har det blitt foreslått å bruke en ionisk væske som løsemiddel i kvinakrin-syntesen. Fordelene er at ioniske væsker har vist seg å være effektive som både løsemiddel og katalysator, i tillegg til at de ofte kan gjenbrukes (45).

De har også vist seg å være meget effektive i ekstraksjonsprosesser. Ioniske væsker har som regel: lavt damptrykk, er lite brannfarlig og kan ha høy temperatur uten at de dekomponerer. En kjent ionisk væske er [bmim]Cl,

illustrert i figur 19. Det er derimot lite forskning på giftigheten, i tillegg til at de er dyre. De kan derfor muligens være mer relevant å bruke i mindre skala.



Figur 19: [bmim]Cl
(Butylmetylimidasolium chloride)

2.2.5 Omkrystallisering

Omkrystallisering er en kjemisk teknikk som brukes til å rengjøre stoffer. Det skjer som regel ved at et varmt løsemiddel blir mettet med et urent fast stoff. Når væsken blir kjølt ned er den overmettet og produktet vil krystallisere ut, med høyere renhet enn før (56). Om produktet som skal rengjøres er det eneste stoffet som krystalliseres, vil urenheterne til stoffet bare være i løsemiddelet som ligger i og rundt krystallstrukturen. Da vil vasking, filtrering og eventuelt sentrifugering kunne få vekk mye av urenheterne og ofte trengs da bare én omkrystallisering. Effektiviteten av vaskingen og sentrifugeringen kommer an på størrelsen og ensartetheten til krystallene (57). Om urenheterne også krystalliserer sammen med produktet vil man kunne trenge flere omkrystalliseringer ut ifra nivået av renhet man ønsker på produktet. I omkrystallisering ønsker man å benytte løsemidler der løseligheten til produktet er veldig temperaturavhengig.

2.3 Eksperimentelle metoder for forbedring av synteser

Faktorielt design er et begrep innen kjemometri, hvor man bruker matematiske og statistiske metoder til å analysere måleresultater (58). Ved å benytte sanntidsanalyse av reaksjonene i det faktorielle designet kan man få en nøye overvåkning av påvirkningene til de forskjellige faktorene. Dette kan gjøres ved å ta ut prøver underveis og analysere disse med kromatografiske metoder. De kromatografiske metodene er beskrevet i kapittel 2.3.2.

2.3.1 Faktorielt design

Faktorielt design blir benyttet for å få mest mulig data ut fra færrest antall forsøk.

Hovedprinsippet ved faktorielt design er å teste ytterpunkter i et målområde, for å finne ut hvordan prosessen påvirkes av faktorene (58). Det er særlig to begreper som er viktige innen faktorielt design: faktor og nivå. En faktor er en uavhengig variabel som man ønsker å undersøke. Nivå er antall trinn man ønsker å variere variabelen. I forsøket med kvinakrin (kapittel 5.5) var temperatur, løsemiddelvolum og scavengermengde faktorer som ble undersøkt i 2 nivåer. Nivåene ble betegnet som høy og lav, og ble kodet som hhv. +1 og -1.

Designet som ble foreslått i denne oppgaven var et 2^3 -design, ettersom det hadde 2 nivåer og 3 faktorer som ble undersøkt. Ved å kjøre alle forsøkene som ble satt opp, ville man kjørt et fullt faktorielt design. Det ville da blitt 2^3 forsøk, altså 8 forsøk.

2.3.1.1 Redusert faktorielt design og oppløsning

Før nedstengningen grunnet COVID-19 ble designet redusert til et 2^{3-1} -design. Da ble antallet forsøk halvert, noe som ville vært en fordel ettersom man ville brukt mindre tid, penger og ressurser. Dersom man kjører et redusert faktorielt design vil man få mindre oppløsning.

Oppløsning er et mål på hvor godt man kan bestemme og separere hovedeffekter, og interaksjonseffekter, mellom faktorer. Når man kjører et 2^{3-1} -design vil hovedeffektene og interaksjonseffektene mellom faktorene ikke kunne separeres. Fordelene ved å bruke et fullt faktorielt design, er at man både får et bedre overblikk over hvor mye faktorene påvirker resultatet, og hvordan faktorene påvirker hverandre. Det er likevel hensiktsmessig å starte med et redusert faktorielt design for å få en oversikt over hvilke variabler man ønsker å fokusere på videre.

2.3.2 Kromatografi

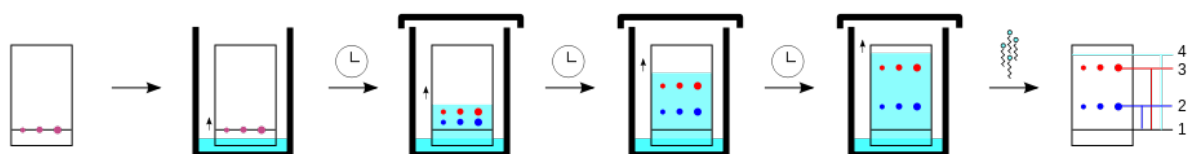
Kromatografi er et samle navn på en stor gruppe av separasjons- og analysemetoder. Disse er basert på at stoffene som skal atskilles, fordeler seg kontinuerlig mellom en stasjonær og en mobil fase (59). En stoffblanding blir transportert i en mobil fase (et løsemiddel eller en gass) gjennom en stasjonær fase, hvor stoffene separeres etter hvor lenge de oppholder seg i den mobile fasen i forhold til den stasjonære fasen. Hvordan stoffene fordeler seg mellom stasjonær og mobil fase avhenger av de fysiske og kjemiske egenskapene til stoffene. Forskjellige kromatografimetoder utnytter forskjellige egenskaper for å separere stoffer.

Det var Mikhail Tsvet som først introduserte kromatografi i 1905 da han behøvde en metode for å separere fargepigment i planter (59). Han laget en kolonnekromatograf med CaCO_3 som stasjonær fase og en petroleumseter/etanol-blanding som mobil fase.

En av de vanligste kromatografiteknikkene i dag er High Performance Liquid Chromatography (HPLC) hvor det benyttes høyt trykk i en kolonne (59). Ved HPLC kan en prøve analyseres på kort tid, og kunne gi analyttkonsentrasjon ved sammenlikning med matriks-konsentrasjonene.

2.3.2.1 Tynnsjiktiskromatografi (TLC)

Tynnsjiktiskromatografi (forkortet TLC fra thin-layer chromatography) er en type kromatografisk analysemetode som er enkel, billig og rask. Stoffet man ønsker å analysere blir plassert på en plate som for eksempel er laget av silisiumdioksid (SiO_2), også bare kalt silicagel. På grunn av forskjellene i polaritet vil de forskjellige stoffene i prøven fordele seg ulikt oppover platen. TLC kan brukes til å undersøke om det er dannet produkt og biprodukt. Det kan også brukes som en rask og billig forundersøkelse til kolonnekromatografi. En illustrasjon av hvordan TLC fungerer vises i figur 20.



Figur 20: Skjematisert fremstilling av tynnsjiktiskromatografi (TLC). 1: Applikasjonsområde, 2 og 3: Komponenter med ulik polaritet, 4: Mobil fase.

3 Material og metode

Syntesene for klorokin, hydroksyklorokin og kvinakrin ble funnet gjennom flere søkemotorer. Det ble undersøkt i Oria (HVL), Google Scholar, Patentscope, Espacenet og Engineering Village. Syntesene ble oversatt til norsk av gruppen, og oppsummert i tabeller med fargekoder. Fargene representerer grønnheten i en skala fra mest til minst ved grønn, gul og rød, som vist i tabell 2. Tabellen viser hvilke verdier som er lagt til grunn for de forskjellige fargekodene. Variablene tid, temperatur, trykk, utgangsstoff og hjelpestoff ble fargekodet. Alle kjemikalier som ikke er utgangsstoff ble definert som hjelpestoff. Grønnheten ble vurdert ut ifra hvor mange grønne prinsipp og nedbrytningsprinsipp variabelen brøt med. Kjemikaliene ble også vurdert etter de tilhørende farepiktogrammene og faresetningene. Alle farepiktogram og faresetninger ble hentet fra PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), derfor ble det ikke referert ved disse i resten av teksten. Det ble bestemt at røde kjemikalier burde ha farepiktogrammene kronisk helsefare og/eller miljøskadelig, med noen unntak. I diskusjonen ble de 12 prinsippene for grønn kjemi henviset til som GP 1-12, og prinsippene for nedbrytning henviset til som NP 1-9. Det ble også regnet ut og diskutert utbytte, AE, E-faktor og EMY.

	Reaksjonstid	Temperatur	Trykk	Utbytte	AE	E-faktor	EMY
Grønn	<4 timer	<60 °C	<20 bar	>80 %	>90 %	<1	>80%
Gul	4-12 timer	60-180 °C	20-50 bar	60-80	70-90 %	1-10	50-80%
Rød	>12 timer	>180 °C	>50 bar	<60 %	<70 %	>10	<50%

Tabell 2: Bestemmelse av grønne, gule og røde verdier til ulike variabler.

Legemidlene ble presentert først, og deretter syntesen til utgangsstoffene der det ble funnet litteratur. I noen av syntesene ble det referert til artikler gruppen ikke hadde tid til å skaffe seg tilgang til, hovedsakelig på grunn av nedstenginger ved korona-epidemien og sen bestemmelse av endring av problemstilling. Etersom problemstillingen først var å forbedre syntesen til kvinakrin, ble det også inkludert et faktorielt design som kan brukes i fremtidige eksperiment. Eksperimentene ble startet på høgskolen av gruppen, men da skolen stengte 13. mars ble forsøkene avbrutt.

3.1 Formler

1) Utbytte:

$$\text{Utbytte \%} = \frac{\text{mol produkt}}{\text{mol begrensende reaktant}} \cdot 100 \%$$

2) Atomøkonomi (AE):

$$\text{AE \%} = \frac{\text{molvekt produkt}}{\text{molvekt reaktanter}} \cdot 100 \%$$

3) Miljøfaktor (E-faktor):

$$E - \text{faktor} = \frac{\text{mengde avfall}}{\text{mengde produkt}}$$

4) Effektivt masseutbytte (EMY):

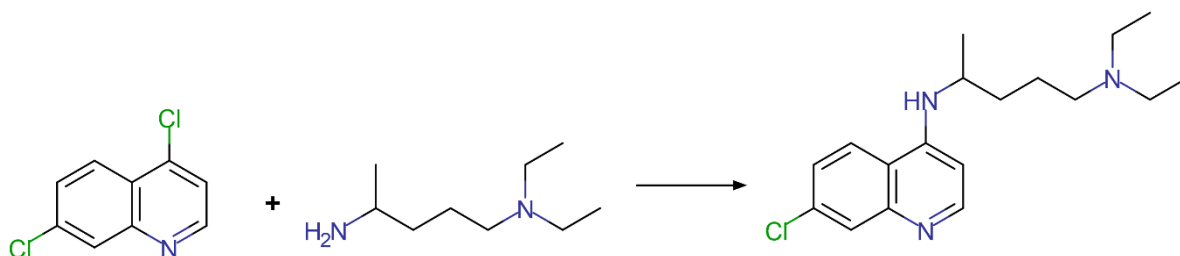
$$\text{EMY \%} = \frac{\text{mengde produkt}}{\text{ondartede reagenser}} \cdot 100 \%$$

4 Resultater

Syntesene av følgende stoffer, med tilhørende reagenser og andre variabler, ble analysert: Klorokin, 4,7-diklorkvinolin, novoldiamin, hydroksyklorokin, kvinakrin og halokrin.

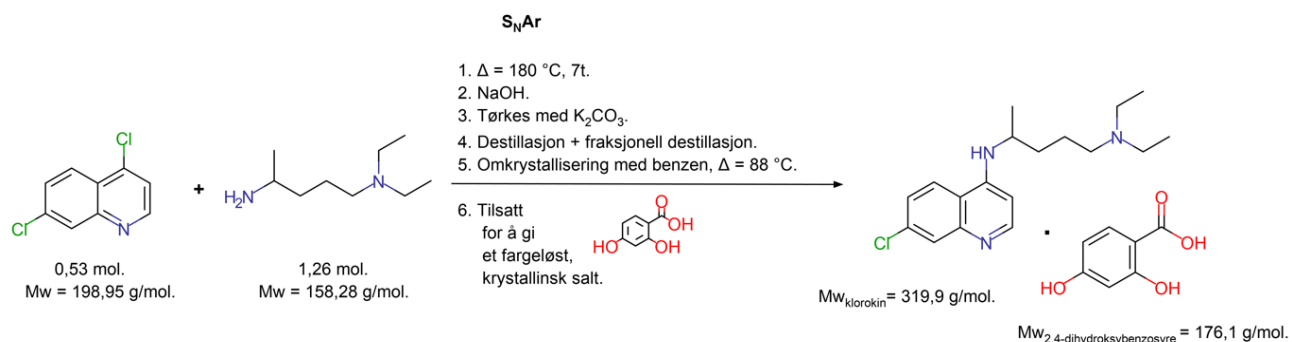
4.1 Klorokin

Det er foreløpig funnet kun én syntesevei for klorokin, patentert i 1941 av Andersag, Breitner og Jung (60). Ut ifra dette antas det at det ikke er patentert nyere synteseveier for dette stoffet. Klorokin lages ved å omsette 4,7-diklorkvinolin med novoldiamin (*N,N*-dietylpentan-1,4-diamin), som vist i figur 21.



Figur 21: Syntese av klorokin fra 4,7-diklorkvinolin og novoldiamin.

4.1.1 Klorokinsyntese ved Andersag *et al.* (1941)



Figur 22: Klorokinsyntesen med opparbeiding, rengjøring og saltdannelse (60).

Ifølge patentet til Andersag *et al.* (60) ble klorokin framstilt ved at 105 g (0,53 mol) 4,7-diklorkvinolin ble varmet under omrøring med 200 g (1,26 mol) novoldiamin på oljebad ved $180\text{ }^\circ\text{C}$ i ca. 7 timer. Reaksjonen fikk pågå inntil en prøve av løsningen i salpetersyre ikke



dannet utfelling med natriumacetat. Blandingen ble løst i fortynnet eddiksyre og gjort basisk med NaOH. Deretter ble basen ekstrahert med dietyleter og løsningen tørket med vannfri kaliumkarbonat. Dietyleter ble fjernet ved destillasjon og restene ble fraksjonert. Produktet ble krystallisert ved avkjøling og det krystallinske produktet ble deretter oppløst og omkrystallisert med benzen. Kombinert med 2,4-dihydroksybenzoesyre ble et fargeløst, krystallinsk salt dannet. Det er ikke oppgitt mengde produkt i patentet, så det er ikke regnet ut utbytte, E-faktor eller EMY. En mer detaljert grafisk fremvisning av syntesen er vist i figur 22. Reaksjonen foregår etter S_NAr-mekanismen, som beskrevet i 2.2.1.2. I tabell 3 er en oversikt over parameterne og reagensene brukt i klorokinsyntesen.

AE ble beregnet ved å benytte formel 2:

$$\%AE = \frac{319,9 \text{ g/mol}}{(198,95 + 158,28) \text{ g/mol}} \cdot 100 \% = 90 \%$$

Tabell 3: Oversikt over parameter og reagenser i klorokinsyntesen.

Reaksjonstid	7 timer		
Temperatur	180 °C		
	Navn	Summelformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	4,7-diklorkvinolin	C ₉ H ₅ Cl ₂ N	
	Novoldiamin	C ₉ H ₂₂ N ₂	
Reagenser	2,4-dihydroksybenzoesyre	C ₇ H ₆ O ₄	
Hjelpestoff	Salpetersyre	HNO ₃	
	Natriumacetat	C ₂ H ₃ NaO ₂	
	Eddiksyre	CH ₃ COOH	
	Natriumhydroksid	NaOH	
	Dietyleter	C ₄ H ₁₀ O	

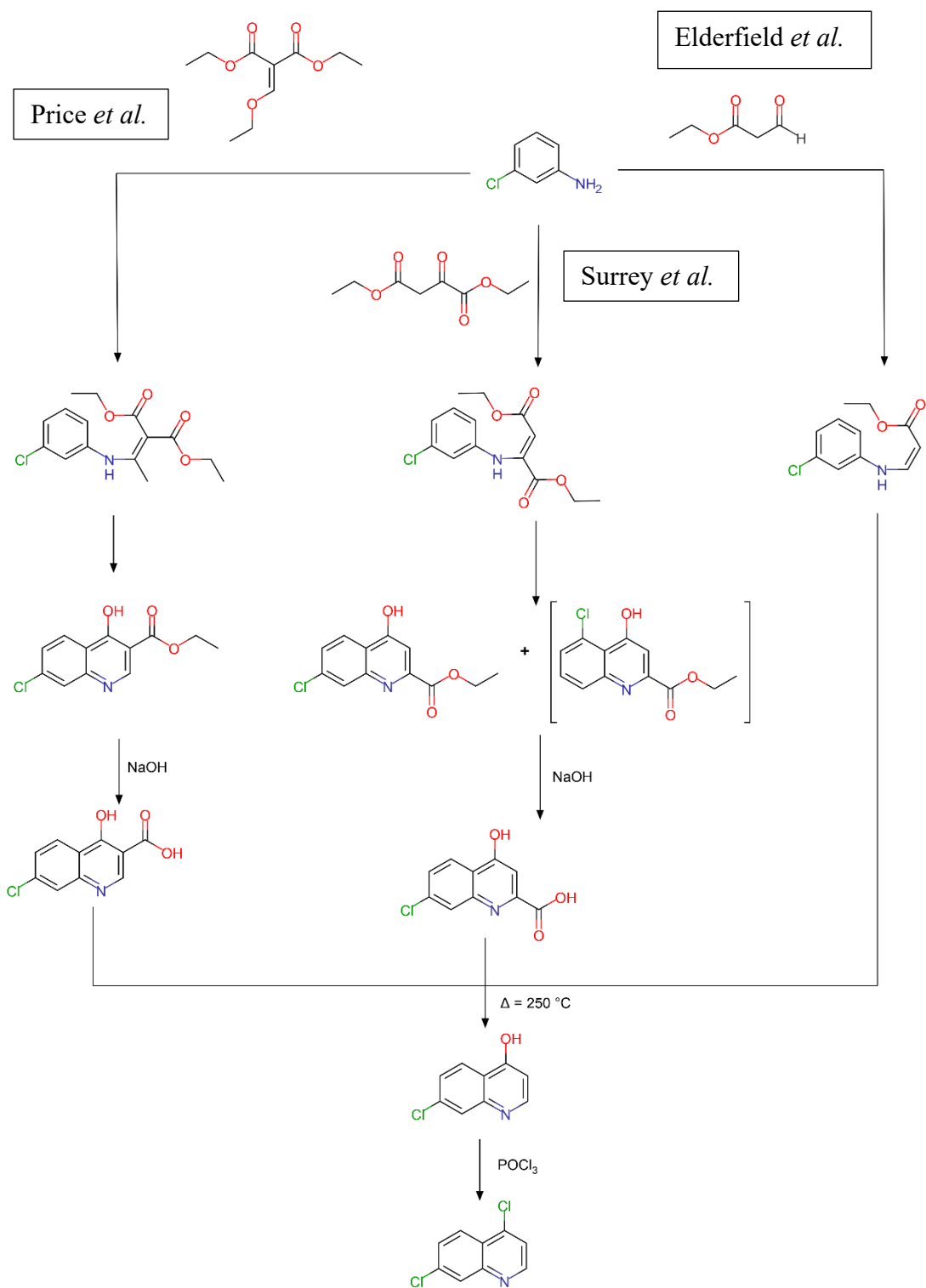
	Kaliumkarbonat	K_2CO_3	
	Benzen	C_6H_6	
AE	90 %		

4.1.2 Synteser av utgangsstoffene til klorokinsyntesen

For å vurdere grønnheten til klorokinsyntesen, ble det valgt å vurdere syntesen av utgangsstoffene 4,7-diklorkvinolin og novoldiamin.

4.1.2.1 4,7-diklorkvinolin

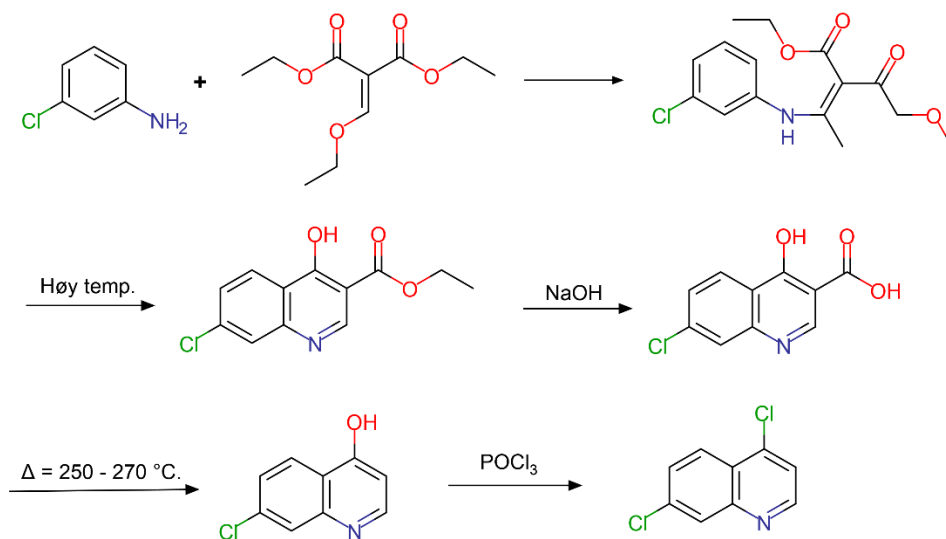
Syntesen av 4,7-diklorkvinolin kan gjøres på tre forskjellige måter ifølge «Synthesis of essential drugs» av R.S. Vardanyan (61), hvor disse er vist i figur 23. Gruppen hadde bare tilgang til detaljert syntese fra Elderfield *et al.* (62), til høyre i figur 23. Det ble først utført en grov analyse av de andre to.



Figur 23: Tre synteseveier til 4,7-diklorkvinolin (61).

4.1.2.1.1 Syntesevei for 4,7-diklorkvinolin ved Price *et al* (1946)

Vardanyan (61) beskrev syntesen til venstre i figur 23, og refererte til en artikkel fra 1946 av Price *et al.* (63). Syntesen er illustrert i figur 24, og oppsummert i tabell 4.



Figur 24: Syntesevei for 4,7-diklorkvinolin ved Price *et al.* (63)

I en typisk framgangsmåte ble 3-kloranilin tilsatt dietyletoksymetylenmalonat som ga (3-kloranilin)-metylenmalonat og som videre ble varmet ved høy temperatur og dannet en etylester av 7-klor-4-hydroksykvinoxalin-3-karboksylyse. Dette ble deretter hydrolysert med NaOH og produserte 7-klor-4-hydroksykvinoxalin-3-dekarboksylyse, som videre ble varmet til 250-270 °C og dannet 7-klor-4-hydroksykvinoxalin. Dette ble så tilsatt fosforoksyklorid og dannet produktet, 4,7-diklorkvinolin. Det siste steget var likt for alle de tre synteseveiene.

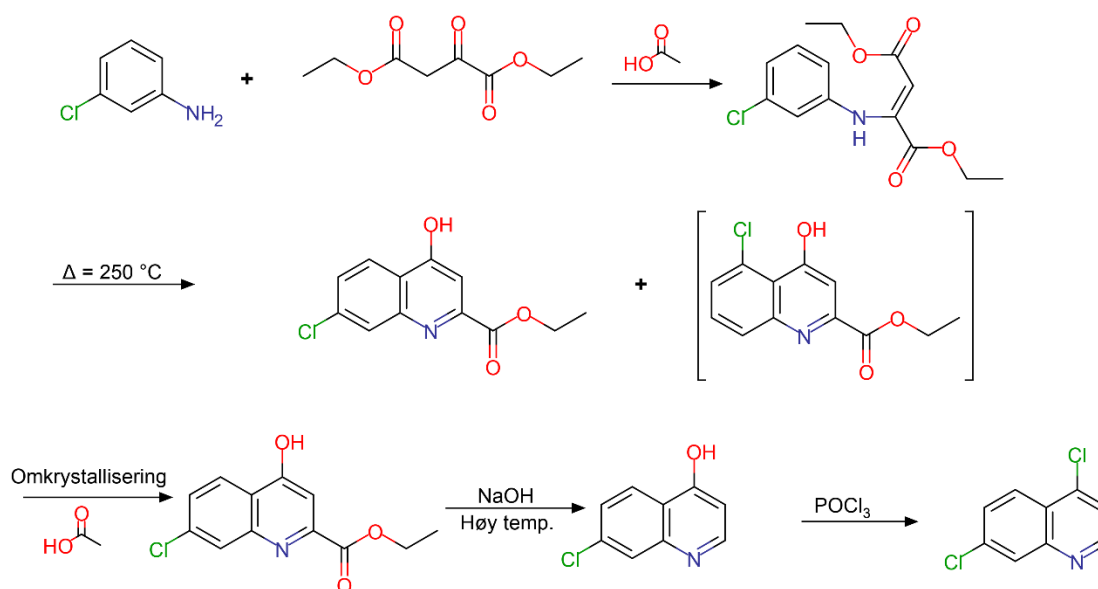
I artikkelen ble det oppgitt et utbytte på henholdsvis gjennomsnittlig 85 %, 98 % og 90,5 %, som svarer til et totalutbytte på 76 %.

Tabell 4: Price *et al.* sin syntesevei for 4,7-diklorkvinolin, parametere og reagenser.

Temperatur	250-275 °C		
	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	3-Kloranilin	C ₆ H ₆ ClN	
	Dietyletoksymetylenmalonat	C ₁₀ H ₁₆ O ₅	
Reagens	Fosforoksyklorid	POCl ₃	
Hjelpestoff	Natriumhydroksid	NaOH	
Utbytte	76 %		
AE	36,87 %		

4.1.2.1.2 Syntesevei for 4,7-diklorkvinolin ved Surrey *et al.* (1951)

Vardanyan (61) beskrev videre den midterste syntesen i figur 23, og refererte til en artikkel av Surrey *et al.* fra 1951 (64). Syntesen er illustrert i figur 25 og oppsummert i tabell 5.








Figur 25: Syntesevei for 4,7-diklorkvinolin ved Surrey *et al.* (64).

3-kloranilin ble tilsatt dietyl ester av oksaleddiksyre i nærvær av eddiksyre for å danne enaminet, som deretter ble varmet til 250 °C og dannet etylester av 7-klor-4-hydroksykvinoxalin-2-karboksylysyre med litt biprodukt av 5-klor-4-hydroksykvinoxalin-2-karboksylysyre som ble fjernet ved krystallisering i eddiksyre. Alkalisk hydrolyse av etylesteren og påfølgende høy temperatur ga 7-klor-4-hydroksykvinoxalin. Dette ble så tilsatt fosforoksyklorid og ga produktet, 4,7-diklorkvinoxalin.

I artikkelen ble det oppgitt at trinnet som ga etylesteren og biproduktet hadde et utbytte på 50-80 %. Dette peker på at det totale utbyttet var gjennomsnittlig lavere enn hos Price *et al.*

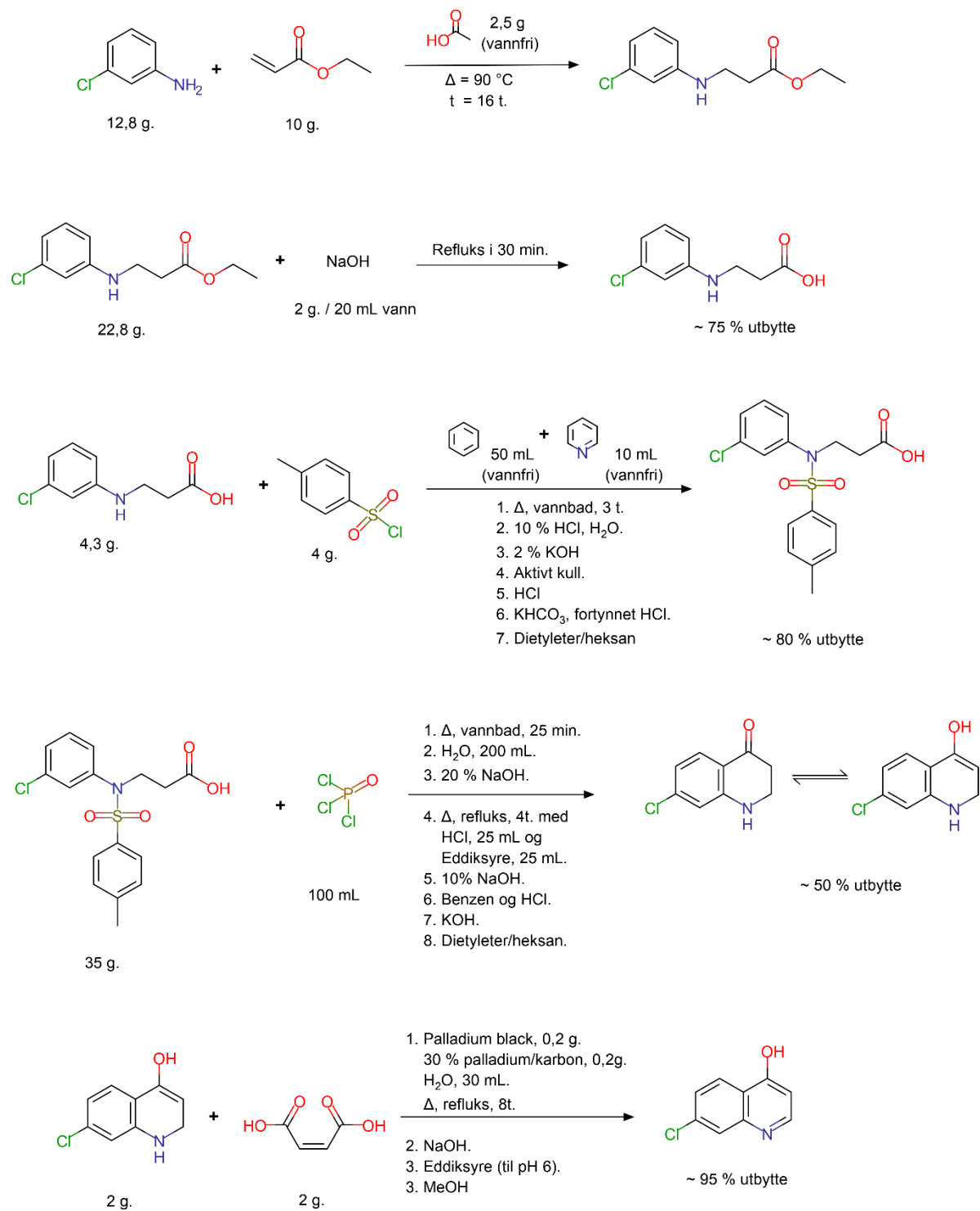
Tabell 5: Surrey *et al.*s syntesevei for 4,7-diklorkvinoxalin

Temperatur	250 °C		
	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	3-Kloranilin	C ₆ H ₆ ClN	
	Dietyloksalacetat, Dietyl-2-oksobutandisyre	C ₈ H ₁₂ O ₅	
Reagens	Fosforoksyklorid	POCl ₃	
Hjelpstoff	Eddiksyre	CH ₃ COOH	
	Natriumhydroksid	NaOH	
Utbytte	50-80 %		
AE	43,72 %		

4.1.2.1.3 Syntesevei for 4,7-diklorkvinolin ved Elderfield *et al.* (1951)

Den tredje reaksjonen i figur 23 refererte til et patent av Elderfield *et al.* fra 1951 (62).

Syntesen er illustrert i figur 26 og oppsummert i tabell 6, vist på slutten av dette kapitlet.



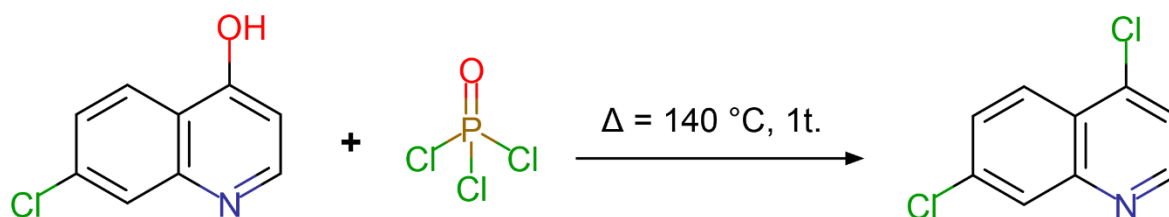
Figur 26: Syntesevei for 4,7-diklorkvinolin ved Elderfield *et al.* (62).

Framgangsmåten for dannelsen av 4,7-diklorquinolin ble innledet ved at 10 g etylakrylat, 2,5 g vannfri eddiksyre og 12,8 g 3-kloranilin ble varmet ved 90 °C i 16 timer. Reaksjonen ble destillert under redusert trykk, og etyl β -(3-kloranilin)-propionatet ble dannet. 22,8 g av dette propionatet ble deretter kokt under reflux i 30 minutter i en løsning med 2 g NaOH i ca 20 mL vann under dannelse av β -(3-kloranilin)-propionsyre som ble isolert ved å surgjøre løsningen og filtrere av bunnfallet. Etter omkrystallisering fra benzen, ble ren β -(3-kloranilin)-propionsyre isolert med utbytte på 75 %.

I det neste trinnet ble 4,3 g av dette produktet, β -(3-kloranilin)-propionsyre, varmet på vannbad i 3 timer i en løsning med 4 g *p*-toluensulfonylchlorid, 50 mL vannfri benzen og 10 mL vannfri pyridin. Det utfelte pyridin-hydrokloridet dannet i reaksjonen ble filtrert og vasket med benzen. Benzen-filtratet ble deretter ekstrahert med 10 % HCl for å fjerne gjenværende pyridin og videre vasket med vann for å fjerne syre. Benzenfasen ble deretter ekstrahert med 3 x 100 mL av en 2 % KOH-løsning for å danne en løsning med kaliumsalt av *N*-tosyl- β -(3-kloranilin)-propionsyre. Løsningen ble så behandlet med aktivt kull for å fjerne farge, og surgjort med HCl til pH 3. *N*-tosyl- β -(3-kloranilin)-propionsyre ble dannet i bunnfall fra løsningen, og ble krystallisert etter nedkjøling i kjøleskap. Produktet ble så separert ved filtrering, løst i KHCO_3 og bunnfallet løst ved bruk av fortynnet HCl, og til slutt omkrystallisert fra en blanding av dietyleter og heksan. Produktet fikk et utbytte på 80 %.

I det neste syntesetrinnet ble 35 g *N*-tosyl- β -(3-kloranilin)-propionsyre tilsatt 100 mL POCl_3 , og løsningen varmet på vannbad i 25 minutter. Overflødig POCl_3 ble fjernet under redusert trykk og 200 mL vann ble tilsatt oljen. Løsningen ble gjort basisk ved å tilsette 20 % NaOH-løsning, og den gummiaktige, basiske uløselige massen inneholdt 7-klor-4-okso-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin. Løsningen ble dekantert, og den gummiaktige substansen ble refluxkokt i 4 timer med en løsning av 25 mL HCl og 25 mL eddiksyre. Reaksjonsløsningen ble fordampet under redusert trykk, og massen ble gjort basisk med 10 % NaOH. Løsningen ble deretter ekstrahert med benzen, og benzenfasen av produktet ble ekstrahert med 3 x 50 mL fortynnet HCl. Til slutt ble løsningen gjort basisk igjen med KOH, hvor et gult presipitat av 7-klor-4-okso-1,2,3,4-tetrahydroquinolin ble dannet. Produktet ble omkrystallisert fra en dietyleter-heksan-løsning. Utbyttet i reaksjonen ble 50%.

I det neste trinnet ble 2 g 7-klor-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrokvinolin tilsatt 2 g maleinsyre, 0,2 g palladium black, 0,2 g 30 % palladium/karbon og 30 mL vann, og kokt under reflux i 8 timer. Guldfargen falmet under reaksjonen. Løsningen ble avkjølt og gjort sterkt basisk med NaOH og filtrert. Filtratet ble så surgjort til pH 6 med eddiksyre, slik at produktet, 4-hydrokso-7-klorkvinolin, felte ut. Utfellingen ble filtrert, tørket og omkrystallisert fra metanol. Utbyttet i dette trinnet ble ca. 100 %.



Figur 27: Reaksjonstrinnet for 4,7-diklorkvinolin fra 4-hydrokso-7-klorkvinolin ifølge Price *et al.* (63)

Det siste steget var likt for alle syntesene og er hentet fra Price *et al.* (63), illustrert i figur 27. I deres syntese ble 4,7-diklorkvinolin dannet ved at 0,98 molforhold POCl_3 ble tilsatt 4-hydrokso-7-klorkvinolin og varmet til $140\text{ }^\circ\text{C}$ i 1 time. Deretter ble løsningen tilsatt i en skilletrakt, dietyleter ble brukt til å skylle ut rester. Løsningen ble så skylt med 3 x 500 mL fortynnet HCl. Ekstraktet ble kjølt i isvann og nøytralisert med 10 % NaOH. Produktet, 1,2 g, ble til slutt vasket med vann og tørket. Utbyttet ble 55-60 %. Utbyttet ble regnet ut etter formel 1, E-faktor ble regnet ut etter formel 3 og EMY ble regnet ut etter formel 4. Utregningene av alle disse er vist under.

Totalt utbytte:

$$0,75 * 0,80 * 0,50 * 1,00 * 0,575 * 100\% = 17,25 \%$$

E-faktor:















$$\left(10 + 2,5 + 12,8 + 2 + 20 + 4 + \left(50\text{ mL} * 0,88 \frac{\text{g}}{\text{mL}}\right) + \left(10\text{ mL} * 0,98 \frac{\text{g}}{\text{mL}}\right) + 300 + 100 + (25 * 1,05) + (25 * 1,05) + (150 * 1,05) + 2 + 0,2 + 0,2 + 30\right) / 1,2\text{ g} = 622,92 \approx 623.$$

EMY:

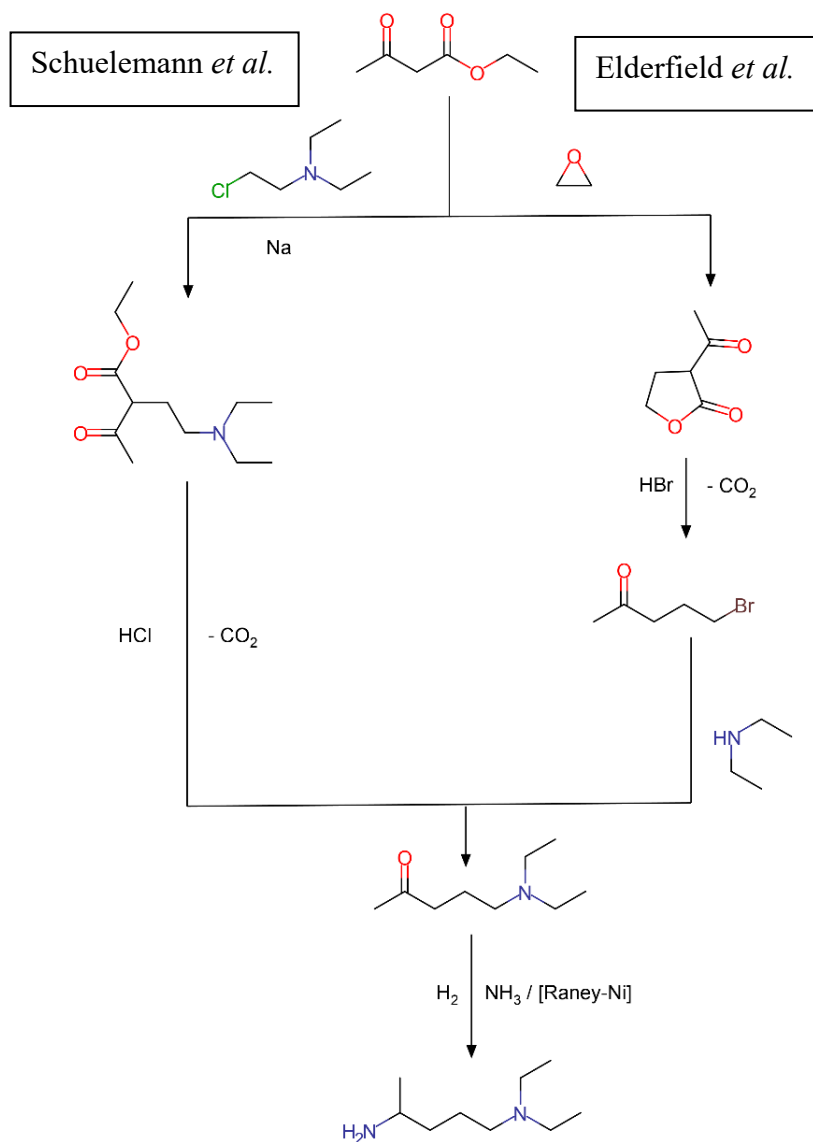
$$\begin{aligned} & \left(10 + 2,5 + 12,8 + 2 + 4 + \left(50 \text{ mL} * 0,88 \frac{\text{g}}{\text{mL}} \right) + \left(10 \text{ mL} * 0,98 \frac{\text{g}}{\text{mL}} \right) + 300 \right. \\ & \quad \left. + 100 + (25 * 1,05) + (25 * 1,05) + (150 * 1,05) + 2 + 0,2 + 0,2 \right) \\ & \quad / 1,2 \cdot 100 \% = 0,17 \% \end{aligned}$$

Tabell 6: Elderfield *et al.*s syntesevei for 4,7-diklorquinolin.

Reaksjonstid	>33 timer		
Temperatur	>90 °C		
	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	3-kloranilin	C ₆ H ₆ ClN	
	Etylakrylat	C ₅ H ₈ O ₂	
Reagens	<i>p</i> -toluensulfonylchlorid	C ₇ H ₇ ClO ₂ S	
	Maleinsyre	C ₄ H ₄ O ₄	
	Fosforoksyklorid	POCl ₃	
	Natriumhydroksid	NaOH	
Hjelpestoff	Benzen	C ₆ H ₆	
	Pyridin	C ₅ H ₅ N	
	Saltsyre	HCl	
	Kaliumhydroksid	KOH	

	Aktivt kull	C	 
	Kaliumhydrogenkarbonat	KHCO ₃	
	Dietyleter	C ₄ H ₁₀ O	 
	Heksan	C ₆ H ₁₄	   
	Eddiksyre	CH ₃ COOH	 
	Palladium black	Pd	 
	Palladium/karbon	Pd/C	
Utbytte	17,25 %		
AE	23,15 %		
E-faktor	~ 623		
EMY	~ 0,17%		

4.1.2.2 Synteser av utgangsstoffet novoldiamin

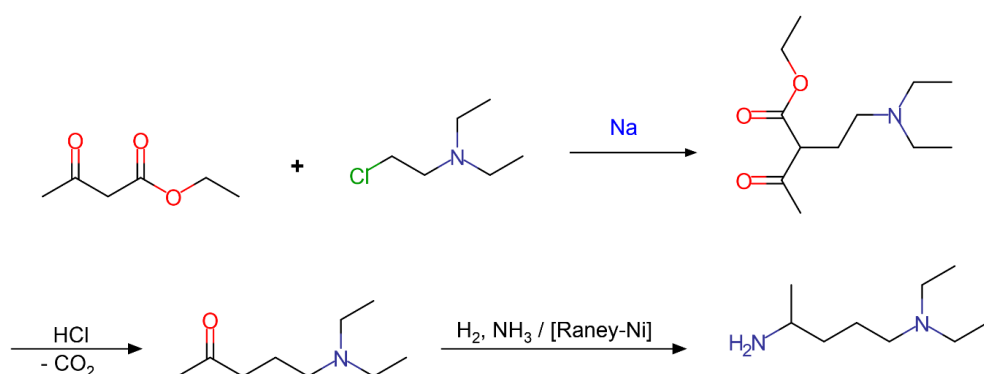


Figur 28: To synteseveier for novoldiamin av Schuelemann *et al.* (venstre) og Elderfield *et al.* (høyre) (61)

Vardanyan *et al.* (61) beskriver også syntesen til det andre utgangsstoffet, novoldiamin, men refererer til kilder gruppen ikke hadde tilgang til. Den første reaksjonen refererer til Schuelemann *et al.* (65), og den andre til Elderfield *et al.* (66). Det ble derfor kun analysert kjemikaliene som ble nevnt, men ikke hjelpestoff til opparbeiding, tid, temperatur osv. En oppsummering av syntesene er illustrert i figur 28.

4.1.2.2.1 Syntesevei for novoldiamin ved Schuelemann *et al.* (1924)



Schuelemann *et al.*s syntese av novoldiamin fra 1924 ble beskrevet av Vardanyan *et al.* (61). Etylacetacetat ble alkylert ved bruk av natrium med 2-klor-*N,N*-dietyletanamin og dannet 2-(2-(dietylamino)etyl)acetoacetat. Sur hydrolyse ved HCl i tillegg til dekarboksylering ga 5-(*N,N*-dietylamino)pentan-2-on. Ved reduktiv aminering med ammoniakk, H₂-gass over en Raney-nikkel-katalysator ble novoldiaminet dannet. Syntesen er illustrert i figur 29 og oppsummert i tabell 7.



Figur 29: Schuelemann *et al.*s syntese av novoldiamin (65).

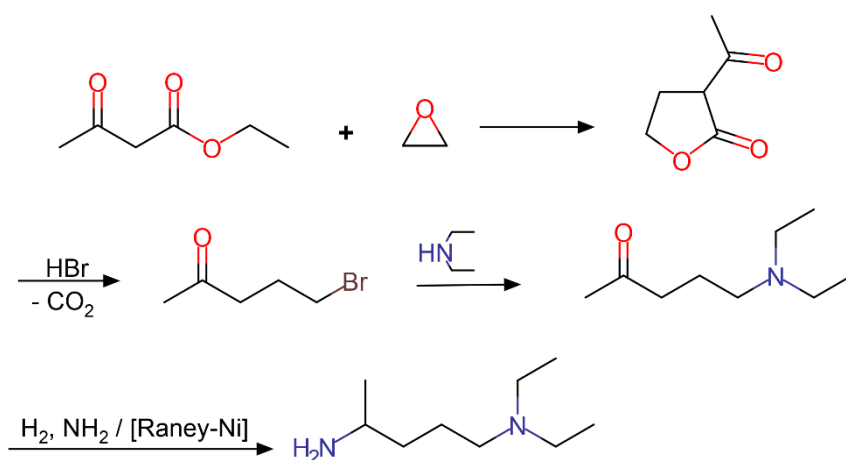
Tabell 7: Schuelemann *et al.*s syntesevei for novoldiamin.

	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	Etylacetacetat	C ₆ H ₁₀ O ₃	
	2-klor- <i>N,N</i> -dietyletanamin · hydroklorid	C ₆ H ₁₄ ClN	
Reagens	Ammoniakk	NH ₃	
	Hydrogengass	H ₂	
Hjelpstoff	Natrium	Na	

	Saltsyre	HCl	
	Raney-nikkelkatalysator	[Raney-Ni]	
AE	52,37 %		

4.1.2.2.2 Syntesevei for novoldiamin ved Elderfield *et al.* (1946)

Elderfield *et al.*s syntese av novoldiamin fra 1946 ble også beskrevet av Vardanyan *et al* (61). I deres syntese er utgangsstoffet fortsatt etylacetoacetat. Ved reaksjon med oksiran (*etylenoksid*) ble 2-acetylbutyrolaceton dannet. Sur hydrolyse med HBr sammen med dekarboksylering ga 5-brompentan-2-on. Ved reaksjon med dietylamin ble 5-(N,N-dietylamino)pentan-2-on dannet, og reduktiv aminering ga produktet novoldiamin. Syntesen er illustrert i figur 30 og oppsummert i tabell 8.



Figur 30: Elderfield *et als* syntese av novoldiamin (66).

Tabell 8: Elderfield *et al.*s syntesevei for novoldiamin.

	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	Etylacetacetat	C ₆ H ₁₀ O ₃	
	Oksiran	C ₂ H ₄ O	
Reagens	Hydrogenbromid	HBr	
	Dietylamin	C ₄ H ₁₁ N	
	Hydrogengass	H ₂	
	Ammoniakk	NH ₃	
Hjelpestoff	Raney-nikkelkatalysator	[Raney-Ni]	
AE	79,90 %		

4.2 Hydroksyklorokin

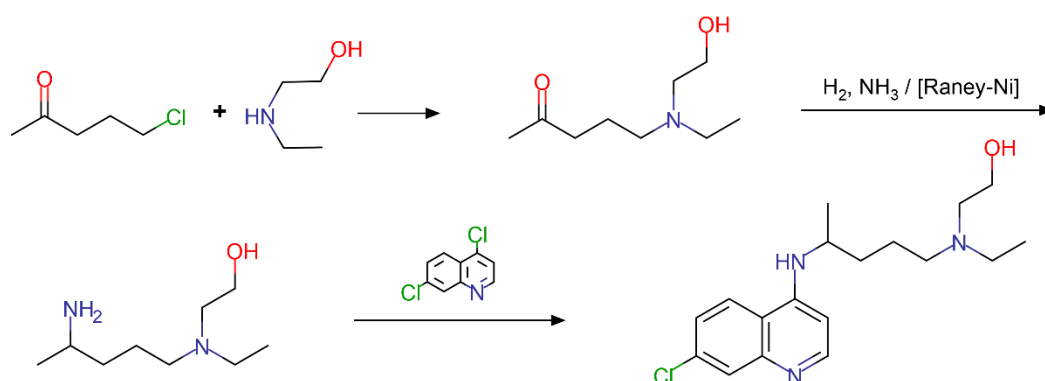
Det ble sett på én eldre og én nyere syntese av hydroksyklorokin. Den første syntesen er fra 1951, og den andre fra 2010 hvor siste steg er utført i en høytrykksreaktor.

4.2.1 Syntesevei for hydroksyklorokin ved Surrey *et al.* (1951)

Syntesen for hydroksyklorokin ble patentert i 1951 av Surrey *et al.* (67). Hydroksyklorokin blir produsert på liknende måte som klorokin, men med et annet amin som utgangsstoff.

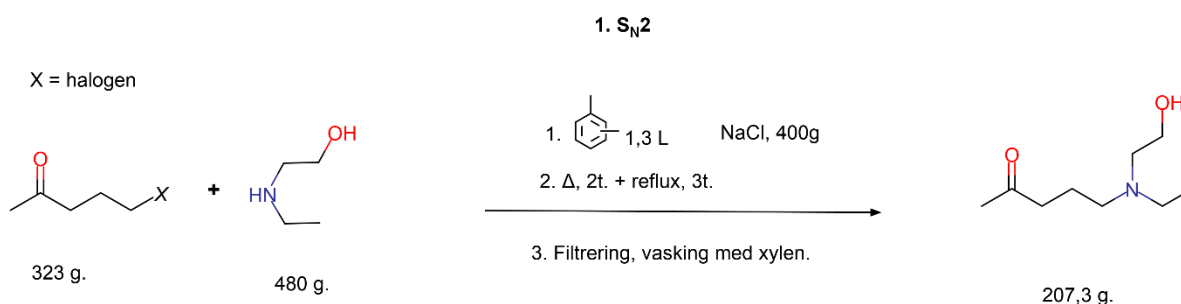
Syntesen er illustrert i figur 31, og oppsummert i tabell 9, vist på slutten av dette kapittelet.

Syntesen er delt i tre steg, hvor stegene blir illustrert henholdsvis i figur 32, 33 og 34.



Figur 31: Syntesevei for hydroksyklorokin ved Surrey *et al.* (67).

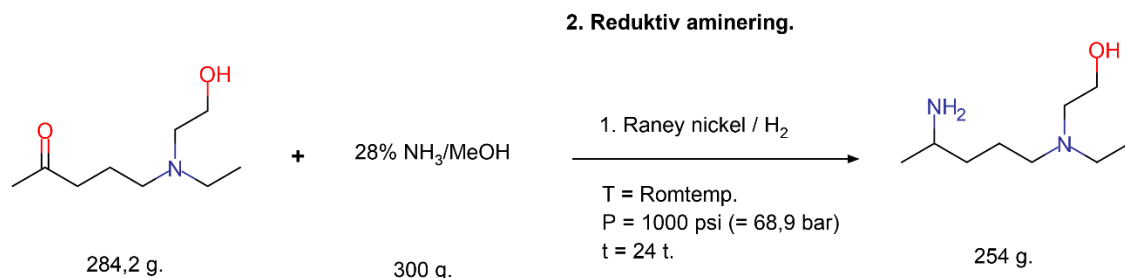
Ifølge patentet startet syntesen med at 323 g 1-klor-4-pentanon, 480 g 2-(etylamino)etanol, 400 g NaCl og 1,3 L xylen ble varmet på vannbad i 2 timer, og kokt med reflux i 3 timer. Deretter fikk blandingen hvile i romtemperatur over natten, og blandingen ble filtrert og vasket med xylen. Filtratet ble deretter destillert ved 89-90 °C og produktet, 1-(*N*-etyl-*N*-2-hydroksyetylamin)-4-pentanon, veide 207,3 g. Dette steget er illustrert i figur 32.



Figur 32: Første steg av hydroksyklorokinsyntesen ved Surrey *et al.* (67).

284 g av 1-(*N*-etyl-*N*-2-hydroksyetylamin)-4-pentanon ble løst opp i en 300 g løsning ammoniakk-metanol (28 % ammoniakk), og redusert katalytisk ved hjelp av Raney-nikkel under trykk (69 bar) i romtemperatur. Etter 24 timer ble katalysatoren filtrert bort og produktet, hydroksynovoldiamin (2-((4-aminopentyl)(etyl)amino)etanol), ble destillert ved 88,5-96 °C og veide 254 g. Dette tilsvarer et utbytte på 89 %. Dette steget er illustrert i figur

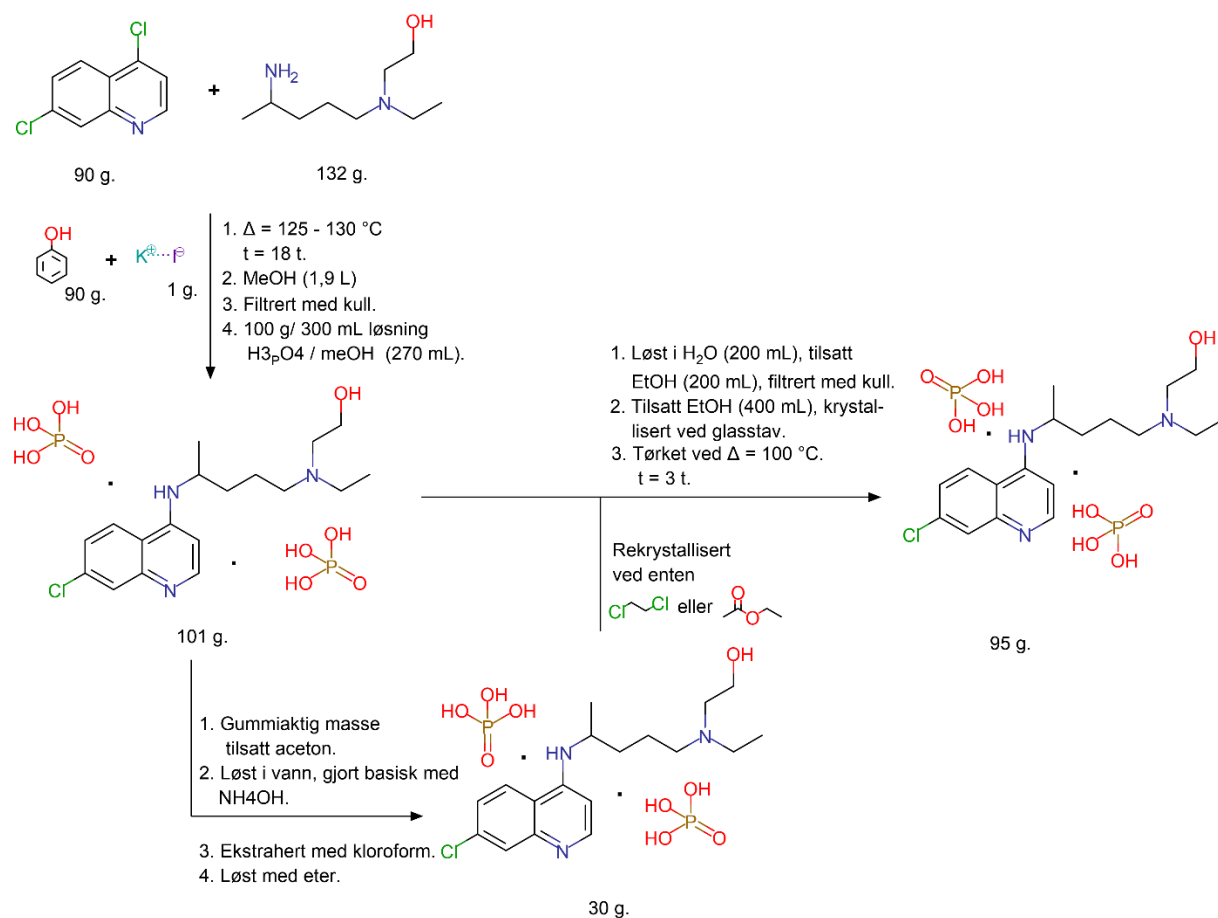
33.



Figur 33: Andre steg av hydroksyklorokinsyntesen ved Surrey *et al.* (67).



90 gram av hydroksynovoldiamin, 132 g 4,7-diklorquinolin, 90 gram fenol og 1 g KI ble varmet i 18 timer på 125-130 °C. 1,9 L metanol ble blandet inn og filtrert med kull. Filtratet ble vasket med 270 mL av en blanding som bestod av 100 g H₃PO₄ i 300 mL metanol. Glassbeholderen med filtratet ble deretter skrapt med en glasstav, og fikk stå i 2 dager. Deretter ble det faste stoffet filtrert, vasket med metanol og tørket. Produktet, hydroksyklorokin difosfat, veide 101 g. Dette steget er illustrert i figur 34.

3. S_NAr



Figur 34: Tredje steg av hydroksyklorokinsyntesen ved Surrey *et al.* (67).

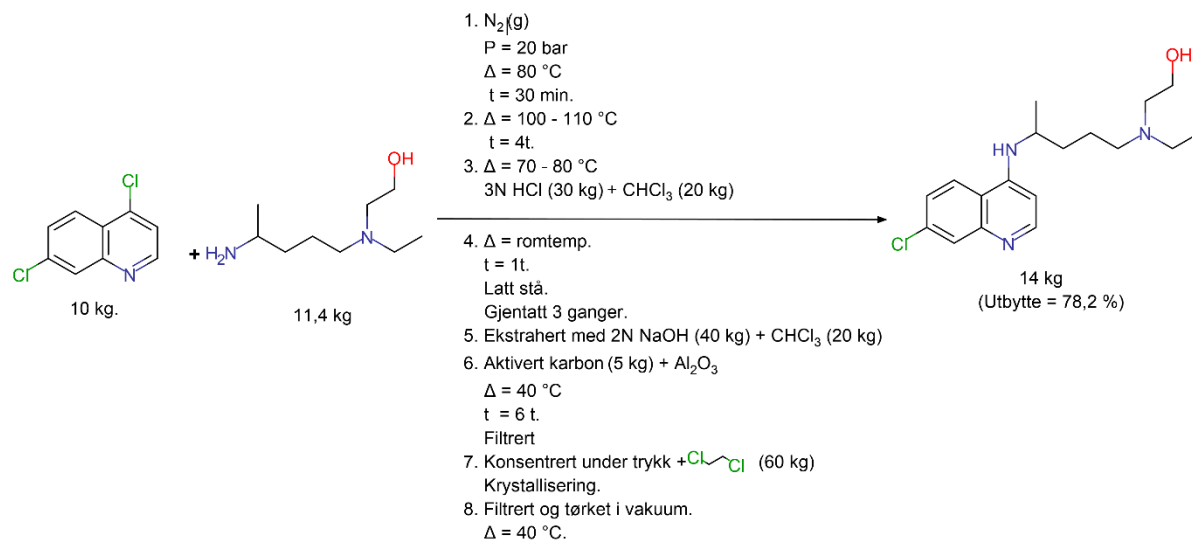
Tabell 9: Oppsummert syntesevei for hydroksyklorokin ved Surrey *et al.*

Reaksjonstid	>105 timer = 4,4 døgn		
Temperatur	90-130 °C		
Trykk	69 bar		
	Navn	Strukturformel/summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	5-klor-2-pentanon	C ₅ H ₉ ClO	 

	2-(etylamino)etanol	$C_4H_{11}NO$	
Reagens	Ammoniakk	NH_3	
	Fosforsyre	H_3PO_4	
Hjelpestoff	Natriumklorid	$NaCl$	
	Xylen	C_8H_{10}	
	Metanol	CH_3OH	
	Fenol	C_6H_5OH	
	Kaliumjodid	KI	
	Aktivt kull	C	
	Raney-nikkel (katalysator)	Raney-Ni	
Utbytte	15,9 %		
AE	65,4 %		
E-faktor	29,85		
EMY	0,24%		

4.2.2 Nyere syntesevei for hydroksyklorokin ved Min *et al.* (2010)

En nyere metode for syntese av hydroksyklorokin er beskrevet i et patent av Min *et al.* fra 2010 (68). Reaksjonen mellom 10 kg 4,7-diklorokvinolin og 11,4 kg hydroksynovoldiamin ble utført ved høyt trykk i to forskjellige forsøk, ved enten 20 eller 10 bar. Framgangsmåtene for syntesene ved de to ulike trykkene er beskrevet nedenfor og oppsummert i tabell 10. Første syntese er illustrert i figur 35.



Figur 35: Nyere syntese av hydroksyklorokin fra Min *et al.* (68).

4.2.2.1 Syntese 1: 20 bar

I denne syntesen ble 10 kg 4,7-diklorokvinolin og 11,4 kg hydroksynovoldiamin tilført en høytrykksreaktor. Det ble deretter tilført nitrogen gass ved 20 bar trykk og rørt i 30 minutter ved $80\text{ }^\circ\text{C}$, og deretter i 4 timer på $110\text{ }^\circ\text{C}$. Deretter ble reaktoren kjølt ned igjen til $70-80\text{ }^\circ\text{C}$ og 30 kg 3N HCl-løsning og 20 kg kloroform ble tilsatt og løsningen ble videre kjølt ned til romtemperatur og rørt i 1 time. Løsningen ble stående slik at produktet gikk inn i vannfasen mens biproduktene gikk over i kloroform-fasen (dette ble gjentatt 3 ganger). Vannfasen med produktet ble ekstrahert med 40 kg 2N NaOH-løsning og kloroform. 5 kg aktivt kull og 5 kg alumina ble tilsatt ekstraktet, rørt ved $40\text{ }^\circ\text{C}$ i 6 timer og filtrert. Filtratet ble konsentrert under trykk og 60 kg etylendiklorid (1,2-dikloretan) ble tilsatt, som førte til krystallisering. Produktet ble filtrert og tørket under redusert trykk ved $40\text{ }^\circ\text{C}$ og produserte 14 kg produkt. Utbytte var 78,2 %.

4.2.2.2 Syntese 2: 10 bar

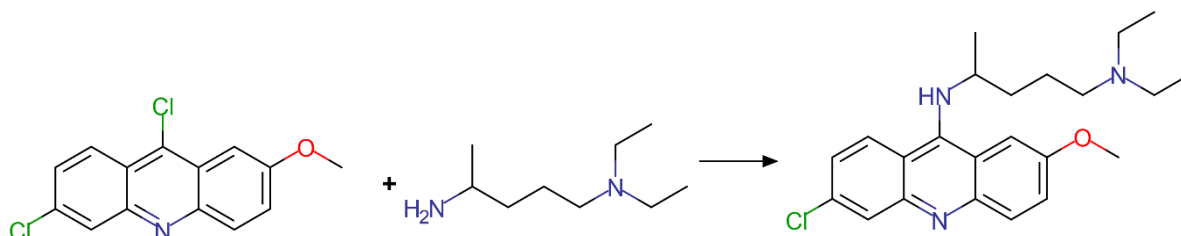
Denne syntesen brukte samme framgangsmåte som i syntese 1, men i stedet for 110 °C i 4 timer, stod reaksjonsblandingen i 6 timer. I tillegg ble reaksjonen utført ved et trykk på 10 bar i stedet for 20 bar. Utbytte var 75,5 %. Under følger oppsummeringen av de to nyere syntesene av klorokin, i tabell 10.

Tabell 10: Klorokinsyntese av Min *et al.*

Reaksjonstid	12 timer		14 timer	
Trykk	20 bar		10 bar	
Temperatur	40-110 °C			
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	
Utgangsstoff	4,7-diklorokvinolin	C ₉ H ₅ Cl ₂ N		
	Hydroksynovoldiamin	C ₉ H ₂₂ N ₂ O		
Hjelpestoff	Nitrogengass	N ₂		
	Saltsyre	HCl		
	Kloroform	CHCl ₃		
	Natriumhydroksid	NaOH		
	Aktivt kull	C		
	Aluminiumoksid, alumina	Al ₂ O ₃		
	1,2-dikloretan	C ₂ H ₄ Cl ₂		
Utbytte	78,2 %		75,5 %	
E-faktor	12,96			
EMY	7,72 %			

4.3 Kvinakrin

Kvinakrin blir typisk framstilt fra utgangsstoffene halokrin (6,9-diklor-2-metoksyakridin) og novoldiamin (61). Syntesen er illustrert i figur 36 og oppsummert i tabell 11.



Figur 36: Syntese av kvinakrin fra halokrin og novoldiamin.

Fra litteratursøk ble det funnet flere forskjellige synteseveier til kvinakrin eller liknende stoffer. Først er den originale syntesemetoden presentert, deretter nyere synteser fra diverse artikler.

4.3.1 Kvinakrinpatent ved Cowdrey og Murray (1943)

Kvinakrinsyntesen ble beskrevet i det britiske patentet av Cowdrey og Murray publisert i 1943 (69). Det ble gitt 5 eksempler i patentet, hvor alle oppga et utbytte på over 90 %. Den følgende syntesen er hentet fra eksempel 1 i patentet.

I patentet ble det ikke oppgitt masse av stoffene, men "parts of weight". Det ble valgt å erstatte deler med gram.









15,8 g novoldiamin ble løst i 160 g fenol ved 50-60 °C. Tørr HCl ble tilsatt blandingen til det ga en rød farge på kongorødt pH-papir. 55,6 g halokrin ble så tilsatt, og blandingen ble varmet til 90-100 °C i 1 time. Deretter ble igjen 15,8 g novoldiamin tilsatt, og blandingen stod under røring i 2 timer ved 90-110 °C. Deretter ble blandingen tilsatt 500 g benzen og 600 g 15 % NaOH-løsning, hvor fenol ble løst i NaOH-løsningen, og kvinakrin ble oppløst i benzen.

Benzen-fasen ble så separert og vasket med vann. Deretter ble den ekstrahert med 320 g 20 % eddiksyre (3 ganger med henholdsvis 200, 60 og 60 g), hvor basen ble ekstrahert i vannfasen i form av dets acetat. Acetat-løsningen ble separert fra benzen-fasen, og HCl-løsning ble tilsatt. Produktet ble filtrert av og vasket med aceton, og tørket. Utbyttet var 90 %.

Andre eksempler i patentet brukte xylen i tillegg til fenol i første steg, og ga 1-2 % høyere utbytte, men krevde høyere temperatur og mer arbeid for å fjerne.

Et sammendrag av syntesen er presentert i tabell 11.

Tabell 11: Kvinakrinsyntese av Cowdrey og Murray.

Reaksjonstid	>3 timer		
Temperatur	<110 °C		
	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	Halokrin	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO	
	Novoldiamin	C ₉ H ₂₂ N ₂	
Hjelpestoff	Fenol	C ₆ H ₅ OH	
	Saltsyre	HCl	
	Benzen	C ₆ H ₆	
	Natriumhydroksid	NaOH	
	Eddiksyre	CH ₃ COOH	
	Aceton	CH ₃ COCH ₃	
Utbytte	90 %		
AE	91,7 %		
E-faktor	20,74		
EMY	5,97 %		

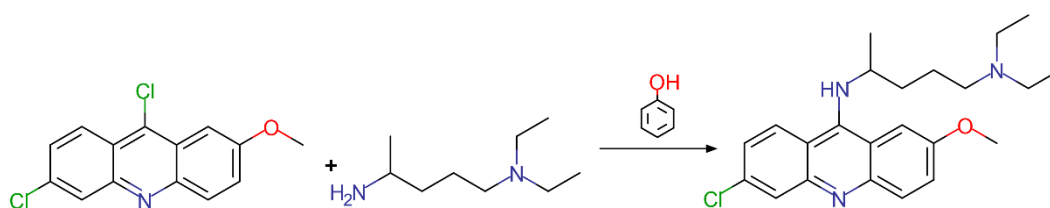
4.3.2 Ny forskning på kvinakrin

I nyere forsøk har det blitt testet andre syntesemetoder for kvinakrin og kvinakrinderivater. Ettersom kvinakrin og dets derivater i dag brukes mye i forskning, ble noen av dem valgt ut til vurdering.

I en artikkel fra 1999 (70), så Bonse *et al.* på kvinakrins anti-parasittiske effekt mot Chagas sykdom, en parasittsykdom som forekommer i Latin-Amerika og kan føre til hjertesvikt og død (71). Lang *et al.* publiserte en artikkel i 2013 (25) hvor kvinakrinderivater ble testet som kreftmedisin. Solomon *et al.* så i 2017 (26) på effekter på brystkreft av ulike kvinakrin-hybrid. Disse tre artiklene beskrev ulike metoder for S_NAr-reaksjonen. Reaksjonene er henholdsvis illustrert i figur 37-39 og oppsummert i tabell 12-14. Det er forventet at aminet brukt i Lang *et al.* og Solomon *et al.*s synteser ville kunne erstattes med novoldiamin for å produsere kvinakrin.

4.3.2.1 Syntesevei for kvinakrin ved Bonse *et al.* (1999)

10 mmol (2,781 g) halokrin ble tilsatt 10 mmol (1,58 g) novoldiamin og 15 g fenol. Løsningen ble varmet ved 110 °C i 2 timer. Løsningen ble tilsatt en 5 N NaOH-løsning og deretter ble produktet ekstrahert med kloroform. Fenol ble fjernet i rotavapor og produktet ble videre separert ved hjelp av kolonnekromatografi med silikagel (SiO₂) med dietyleter og metanol. Utbyttet ble 45-55%. Syntesen er illustrert i figur 37, og oppsummert i tabell 12.



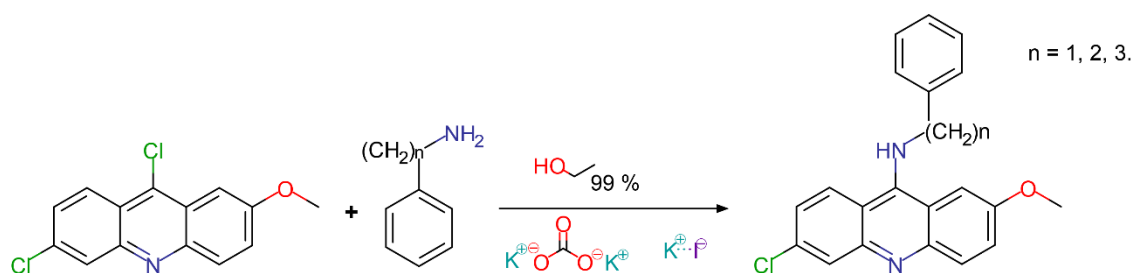
Figur 37: Syntesevei for kvinakrin ved Bonse *et al.* (70).

Tabell 12: Bonse *et al.*s kvinakrinsyntese.

Reaksjonstid	2 timer		
Temperatur	110 °C		
	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	Halokrin	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO	
	Novoldiamin	C ₉ H ₂₂ N ₂	
Hjelpstoff	Fenol	C ₆ H ₅ OH	
	Kloroform	CHCl ₃	
	Natriumhydroksid	NaOH	
	Dietyleter/metanol	C ₅ H ₁₄ O ₂	
Utbytte	45 – 55 %		
E-faktor	9,68		
EMY	10,3 %		

4.3.2.2 Syntesevei for *N*-(6-klor-2-metoksyakridin-9-yl)-*n*-fenyl-(CH₂)_{*n*}amin ved Lang *et al.* (2013)

2 mmol (0,32 g) novoldiamin ble oppløst i 15 mL (11,838 g) ren (+99%) etanol. 2 mmol (0,276 g) K₂CO₃ ble så tilsatt. Løsningen ble rørt i 45 minutter ved romtemperatur. Deretter ble 1 mmol (0,2781 g) halokrin og 0,25 mmol (0,042 g) KI tilsatt. Løsningen ble rørt og refluxkøkt over natten. Deretter ble løsningen tilsatt til 50 mL (50 g) vann og ekstrahert med etylacetat. Produktet ble deretter separert ved hjelp av kolonnekromatografi hvor det ble brukt petroleumseter og etylacetat. Utbyttet ble 67-82%. Syntesen er illustrert i figur 38 og oppsummert i tabell 13.



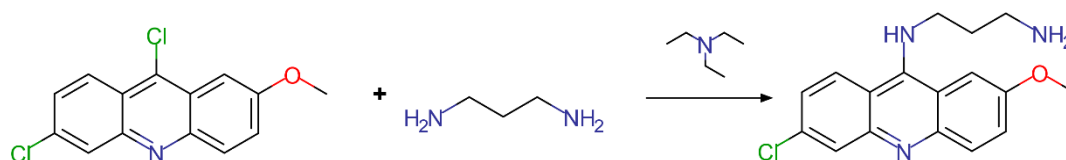
Figur 38: Lang *et al.* (25) syntesevei for N-(6-klor-2-metoksyakridin-9-yl)-n-fenylalkylamin.

Tabell 13: Lang *et al.*s syntese av N-(6-klor-2-metoksyakridin-9-yl)-n-fenylalkylamin.

Reaksjonstid	Over natten		
Temperatur	~ 78 °C		
	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	Halokrin	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO	
	Annet amin		
Hjelpestoff	Etanol (>99 %)	C ₂ H ₅ OH	
	Kaliumkarbonat	K ₂ CO ₃	
	Kaliumjodid	KI	
	Etylacetat	C ₄ H ₈ O ₂	
	Petroleumseter	C _x H _x	
Utbytte	67 - 82 %		
E-faktor	211		
EMY	2,35 %		

4.3.2.2 Syntesevei for *N*-(6-klor-2-metoksyakridin-9-yl)-propan-1,3-diamin ved Solomon *et al.* (2018)

20,25 mmol (5,63 g) halokrin ble tilsatt 25,75 mmol (3,28 g) novoldiamin og 25,75 mmol (3,6 mL) trietylamin. Løsningen ble varmet til 80 °C i 1 time under omrøring, og deretter i 6 timer ved 130-140 °C under omrøring. Løsningen ble så nedkjølt til romtemperatur og tilsatt isvann og filtrert. Det utfelte produktet ble filtrert, vasket og omkrystallisert med en løsning kloroform: metanol 3:1. Utbyttet ble 85%. Syntesen er illustrert i figur 39 og oppsummert i tabell 14.



Figur 39: Syntesevei for *N*-(6-klor-2-metoksy-akridin-9-yl)-propan-1,3-diamin ved Solomon *et al.* (26).

Tabell 14: Solomon *et al.*'s syntese av *N*-(6-klor-2-metoksy-akridin-9-yl)-propan-1,3-diamin.

Reaksjonstid	7 timer		
Temperatur	140 °C		
	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	Halokrin	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO	
	Propan-1,3-diamin		
Hjelpstoff	Trietylamin	C ₆ H ₁₅ N	
	Kloroform	CHCl ₃	
	Metanol	CH ₃ OH	
Utbytte	85 %		
E-faktor	1,67		
EMY	59,8 %		

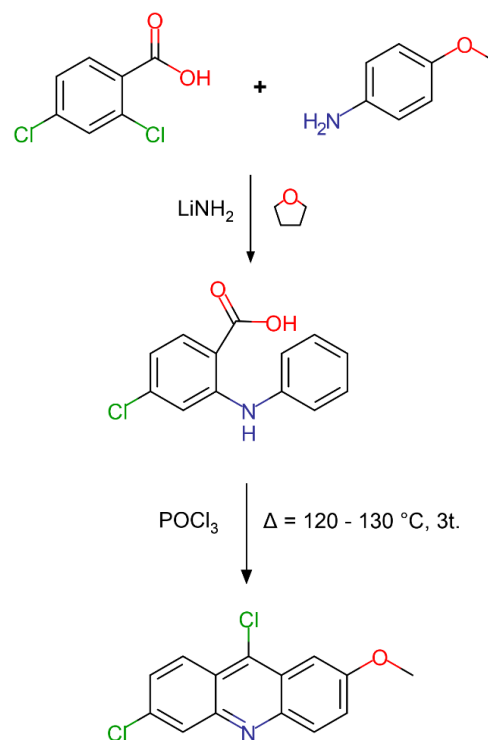
4.3.3 Syntese av utgangsstoffet halokrin

Ettersom mye av forskningen i dag går ut på å lage derivater og hybrid av kvinakrin, var det ønskelig å vurdere syntesen av utgangsstoffet, halokrin. Syntesen ble hentet fra Solomon *et al.* (1) og illustreres i figur 40 og oppsummeres i tabell 15.

I den første delen av syntesen ble 2,4-diklorbenzoesyre tilsatt *p*-anisidin og LiNH₂ med tetrahydrofuran (THF) som løsemiddel.

Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 8 timer hvorpå 4-klor-2-(fenylamino)benzoesyre ble dannet. Deretter ble POCl₃ tilsatt reaksjonsblandingen som ble varmet ved 120-130 °C i 3 timer under dannelse av halokrin.

Det ble ikke oppgitt utbytte eller opparbeiding i artikkelen, men det ble referert til en artikkel av Sondhi *et al.* (72), som bachelorgruppen ikke hadde tilgang til.



Figur 40: Halokrinsyntese av Solomon *et al.* (1).

Tabell 15: Halokrinsyntese ved Solomon *et al.*

Reaksjonstid	11 timer		
Temperatur	120-130 °C		
	Navn	Summeformel	Farepiktogram
Utgangsstoff	2,4-diklorbenzoesyre	C ₇ H ₄ Cl ₂ O ₂	
	<i>p</i> -anisidin	C ₇ H ₉ NO	
Reagens	Litiumamid	LiNH ₂	
	Fosforoksyklorid	POCl ₃	
Hjelpestoff	Tetrahydrofuran	C ₄ H ₈ O	
AE	56,7 %		

5 Diskusjon

Syntesene ble vurdert i henhold til metodene beskrevet i material og metode. Tabellene er hentet direkte fra resultatene, men kun gul- og rødmerkede variabler er tatt med og diskutert. Alle stoffene som ble vurdert til å være grønne ble utelatt, med mindre de av spesielle årsaker burde diskuteres. Fremgangsmåten og kjemikaliene ble vurdert i henhold til de 12 prinsippene for grønn kjemi (GP 1-12) og nedbrytningsprinsippene (NP 1-9). Det ble lagt vekt på å analysere mulighetene for forbedring av syntesene, og det er foreslått en anbefalt syntesevei.

For kvinakrin-syntesen ble det utarbeidet et faktorielt design. Designet kan brukes i fremtidige eksperimentelle forsøk for å optimalisere parametere som løsemiddelmengde, temperatur, tid m.m.

5.1 Klorokin

Klorokinsyntesen, samt syntese for utgangsstoffene 4,7-diklorkvinolin og novoldiamin, er diskutert i dette kapitlet.

5.1.1 Klorokinsyntese ved Andersag *et al.* (1941)

Relevante variabler fra syntesen er presentert i tabell 16.

Tabell 16: Klorokinsyntese ved Andersag *et al.*

Reaksjonstid	7 timer				
Temperatur	180 °C				
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Reagens	2,4-dihydroksybenzosyre	C ₇ H ₆ O ₄			9
Hjelpstoff	Salpetersyre	HNO ₃		5, 12	
	Benzen	C ₆ H ₆		5, 7	8
AE	90 %				

Som vist i tabell 3, kapittel 4.1.1, er de fleste kjemikaliene i denne syntesen vurdert som grønne. Tid og temperatur er vurdert som røde variabler. 180 °C i 7 timer krever mye energi, og bryter med GP 6, som omhandler energibruk. Ved bruk av faktorielt design kan man optimalisere disse variablene.

Det ble også brukt HNO₃ i en test for å kontrollere at reaksjonen var fullført, og at man ikke hadde ureagert utgangsstoff. Salpetersyre er en sterk syre, som i tillegg til å være korroderende, også er svært oksiderende, og dermed farlig å jobbe med. Dette bryter med GP 5 som omhandler tryggere hjelpestoffer og GP 12, som omhandler forebygging av ulykker. Dette steget kunne blitt erstattet med kromatografiske metoder som TLC, eventuelt fjernes fullstendig når optimaliserte variabler er fastsatt.

Videre er benzen klassifisert som et karsinogen (kreftfremkallende), og kan føre til organskade og til genetiske defekter. Det er veldig flyktig, og forurenses både luft og vann. Dette bryter med GP 5 (hjelpestoffer). Benzen er også lite løselig i vann, som gir den en dårlig skåre på NP 8, som omhandler løselighet i vann. Denne omkrystalliseringen er et steg som sannsynligvis enkelt kan forbedres ved å ta i bruk andre løsemidler, som de vist i tabell 1, kapittel 2.2.4.1.

2,4-dihydroksybenzoesyre er klassifisert som relativt ufarlig. Likevel foreslås det å bytte dette ut med f.eks. fosforsyre til saltdannelsen. Spesielt kommer dette av den høye molekylvekten til 2,4-dihydroksybenzoesyre, som fører til at andelen virkestoff per vektighet vil være betraktelig lavere enn ved fosforsyre. 2,4-dihydroksybenzoesyre vil også brytes ned saktere etter NP 9 som omhandler nedbrytning etter molekylvekt.

Både benzen og 2,4-dihydroksybenzoesyre fremstilles av petroleumsindustrien, og er av fossil opprinnelse. Disse råstoffkildene er derfor ikke fornybare (73), og bryter med GP 7, som omhandler fornybare råstoffer. Det er i dag mulig å produsere benzen fra fornybare kilder som biomasse, men det krever betraktelig mer energi og penger og er derfor lite utbredt.

Resten av kjemikaliene er relativt harmløse, og syntesen har en god AE på 90 % og bedømmes ut fra GP 2.




5.1.2 Utgangsstoffet 4,7-diklorkvinolin

Det ble funnet tre synteseveier for 4,7-diklorkvinolin, presentert henholdsvis fra Price *et al*, Surrey *et al* og Elderfield *et al*.

5.1.2.1 Syntesevei for 4,7-diklorkvinolin ved Price *et al*. (1946)

Relevante variabler fra syntesen er presentert i tabell 17.

Tabell 17: Syntese av 4,7-diklorkvinolin ved Price *et al*.

Temperatur	250-275 °C				
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Utgangsstoff	3-Kloranilin	C ₆ H ₆ ClN		3	7
	Dietyletoksymetylenmalonat	C ₁₀ H ₁₆ O ₅		3	
Reagens	Fosforoksyklorid	POCl ₃		3	
Utbytte	76 %				
AE	36,87 %				

Til felles for alle syntesene av 4,7-diklorkvinolin er at de tar i bruk utgangsstoffet 3-kloranilin og reagenset POCl₃. I henhold til GP 3, som omhandler mindre farlige synteser, bør syntesen optimaliseres slik at minst mulig av disse stoffene blir brukt, og at det tas tilstrekkelig hensyn til sikkerheten. GP 3 gjelder også for dietyletoksymetylenmalonatet, som kun brukes i syntesen til Price *et al*.

3-kloranilin er giftig ved svelging, hudkontakt og inhalering. Det kan føre til organskader og er giftig for liv i vann. 3-kloranilin bryter med NP 7 som omhandler C-Cl-bindinger, i tillegg til GP 3 (synteser).

POCl₃ kan være dødelig ved inhalering og kan føre til alvorlige hud- og øyeskader. Det kan også føre til organskade, GP 3 (synteser).

Dietyletoksymetylenmalonat er farlig ved svelging, og kan føre til alvorlige brannskader for hud og øyne. Det kan i tillegg føre til luftveisirritasjon, GP 3 (synteser).



Fordi faren forbundet med 3-kloranilin er anslått å være størst blant de farligere stoffene, er det ønskelig at mest mulig av dette stoffet får reagert. 3-kloranilin skåret dårligere enn dietyletoksymetylenmalonat, og burde derfor være begrensende reaktant. Dette er spesielt viktig når produksjonen skjer i stor skala.


Det er også brukt relativt høy temperatur, noe som bryter med GP 6 (energieffektivitet), men dette er vanskelig å kommentere nøyere ettersom man ikke har informasjon om reaksjonstiden. Price *et al.* har oppgitt et nokså høyt utbytte (76 %), noe som er gunstig ifølge GP 8 som omhandler derivatisering, men også her er det mulighet for forbedring.

5.1.2.2 Syntesevei for 4,7-diklorquinolin ved Surrey *et al.* (1951)

Relevante variabler fra syntesen er presentert i tabell 18.

Tabell 18: Syntese av 4,7-diklorquinolin ved Surrey *et al.*

Temperatur	250 °C				
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Utgangsstoff	3-Kloranilin	C ₆ H ₆ ClN		3, 5	7
	Dietyoksalacetat	C ₈ H ₁₂ O ₅			

	Dietyl-2-oksobutandisyre				
Reagens	Fosforoksyklorid	POCl ₃		3, 5	
Utbytte	50-80 %				
AE	43,72 %				


I Surrey *et al.*s syntese gjelder samme argument som for Price *et al.*, hva angår 3-kloranilin og POCl₃. Det er nevnt i et utdrag av artikkelen til Surrey *et al.* at det blir benyttet et overskudd av 3-kloranilin, som i 5.1.2.1 ble beskrevet som negativt. Surrey *et al.* har, i motsetning til Price *et al.* benyttet dietyloksalacetat i stedet for dietyletoksymetylenmalonat. Dette har blitt vurdert til å være grønnere med tanke på bionedbrytning på grunn av molekylets ugrenethet, som beskrives i NP 5. Dietyloksalacetat anses som relativt trygt, da det har «fare ved svelging» som eneste faresetning, noe de fleste kjemikalier har.







I motsetning til Price, har Surrey oppgitt et veldig varierende utbytte. Et lavt utbytte på nærmere 50% betyr at det produseres relativt mye avfall, noe som ikke er i henhold til GP 1, som omhandler forebygging av avfall.

5.1.2.3 Syntesevei for 4,7-diklorvinolin ved Elderfield *et al.* (1951)

Relevante variabler fra syntesen er presentert i tabell 19.

Tabell 19: Syntese av 4,7-diklorvinolin ved Elderfield *et al.*

Reaksjonstid	>33 timer				
Temperatur	>90 °C				
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Utgangsstoff	3-kloranilin	C ₆ H ₆ ClN		3, 5	7

Reagens	<i>p</i> -toluensulfonylchlorid	C ₇ H ₇ ClO ₂ S		3	3
	Fosforoksyklorid,	POCl ₃		3, 5	
Hjelpestoff	Benzen	C ₆ H ₆		5, 7	8
	Pyridin	C ₅ H ₅ N		5, 12	
	Saltsyre	HCl		5	
	Heksan	C ₆ H ₁₄		5, 7	8
Utbytte	17,25 %				
AE	23,15 %				
E-faktor	~ 623				
EMY	~ 0,17 %				

Elderfield *et al.*s syntese har blitt vurdert i større detalj, ettersom det var den eneste syntesen gruppen hadde full tilgang til. Syntesen benyttet flere røde stoffer, som benzen og heksan under omkrystallisering. Disse stoffene er petroleumsprodukter av fossil opprinnelse, noe som strider mot GP 7 (fornybarhet). Benzen er diskutert i kapittel 5.1.1, POCl₃ er diskutert i 5.1.2.1.

p-toluensulfonylchlorid inneholder en elektrontiltrekkende substituent, som bryter med NP 3, som omhandler sterkt elektronegative grupper. Forbindelsen gir skade på hud, øyne og luftveier, og kan være farlig for liv i vann. Den bryter derfor også med GP 3 (synteser).

Pyridin er brannfarlig (fp 21 °C), som bryter med GP 12 (ulykker). Likevel ligger flammepunktet rundt romtemperatur, som betyr at den ikke er like lettantennelig som

dietyleter (fp -45 °C) eller heksan (fp -26 °C). I tillegg er det skadelig ved inhalering og hudkontakt etter GP 5 (hjelpestoffer).

HCl er vurdert som gul på grunn av giftigheten. Saltsyre er en sterk syre som må behandles med forsiktighet. I større utslipp kan det føre til forsuring av jord og vann, og til luftforurensing og sur nedbør. Disse virkningene strider alle mot GP 5 (hjelpestoffer).

Heksan kan være dødelig ved inhalering og er skadelig for liv i vann. Her kan det muligens brukes andre, grønnere, løsemidler med lignende egenskaper (tabell 1). Det bryter med GP 5 (hjelpestoffer). Heksan er også lite løselig i vann, som bryter med NP 8.

Elderfield *et al.* har en nokså lang syntese (>33 timer), men benytter lavere temperatur enn de andre synteseveiene. Det er regnet ut et utbytte på bare 17,25 %, noe som strider mot GP 1 (forebygge avfall). Atomøkonomien er veldig lav, og strider med GP 2 (atomøkonomi). E-faktoren avslører at det blir dannet 623 ganger mer avfall enn produkt, noe som absolutt er ugunstig. Dette tallet er egentlig enda høyere ettersom det ikke er oppgitt hvor mye benzen, HCl og NaOH som er benyttet i noen av rensetrinnene. EMY er også veldig lav, og tilsier at bare 0,15 % av alle ondartede reagenser og hjelpestoffer ender opp i produktet. Fordi noen av stoffene ble ekskludert fra utregningene vil verdiene for E-faktor og EMY i realiteten være enda høyere enn vist her. Dårlig E-faktor og EMY strider mot GP 1 (avfall).

5.1.2.4 Sammenlikning av synteseveiene for 4,7-diklorkvinolin.

Tabell 20 viser en kort sammenlikning av de tre metodene for å lage 4,7-diklorkvinolin.

Tabell 20: Tre synteseveier for 4,7-diklorkvinolin.

	Price <i>et al.</i>	Surrey <i>et al.</i>	Elderfield <i>et al.</i>
Temperatur	250-275 °C	250 °C	90 °C
Utgangsstoff	3-Kloranilin	3-Kloranilin	3-Kloranilin
	Dietyletoksymetylenmalonat	Dietyloksalacetat	Etylakrylat
Reagens	POCl ₃	POCl ₃	POCl ₃
Hjelpestoff	NaOH	Eddiksyre	Se kapittel
		NaOH	4.1.2.1.3
Utbytte	76 %	50-80 %	17,25 %






5.1.3 Novoldiamin

Synteseveiene for novoldiamin av Schuelemann *et al* og Elderfield *et al.* ble vurdert. En sammenlikning er gitt i tabell 23.

5.1.3.1 Syntesevei for novoldiamin ved Schuelemann *et al.* (1924)

Relevante variabler fra syntesen til Schuelemann *et al.* er presentert i tabell 21.

Tabell 21: Syntese av novoldiamin ved Schuelemann *et al.*

	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Utgangsstoff	2-klor- <i>N,N</i> -dietyletanamin · hydroklorid	C ₆ H ₁₄ ClN		3	7
Reagens	Ammoniakk	NH ₃		3	
Hjelpstoff	Natrium	Na		5, 12	
	Saltsyre	HCl		5	
	Raney-nikkel katalysator	Raney-Ni		5, 12	
AE	52,37 %				

Ved Schuelemann *et al.*s syntese var det flere problematiske stoffer. Til felles ved de to syntesene av novoldiamin var bruken av ammoniakk og raney-nikkelkatalysator til reduktiv aminering. HCl ble diskutert i kapittel 5.1.2.3.

2-klor-*N,N*-dietyletanamin kan være dødelig ved svelging, mistenkes å forårsake genetiske skader, og er farlig for liv i vann. Dette stoffet bryter med GP 3 (synteser) og NP 7 (C-Cl).

Ammoniakk i gassform, vurdert til et rødt stoff, er både farlig å jobbe med og kan ved utslipp innendørs være svært giftig, GP 3 (synteser). Det er ikke oppgitt hvor mye som benyttes, men mengden burde optimaliseres i henhold til grønnet og utbytte. Reaksjonen er en direkte

aminering, og det kan i stedet vurderes en indirekte aminering (kapittel 2.2.2) for å unngå bruk av høyt trykk, GP 6 (energieffektivitet).

Natrium er både etsende og kan forårsake brann i kontakt med vann, GP 5 og 12 (hjelpstoffer og ulykker).






Raney-nikkelkatalysatoren er selvopphetende, og kan selvantenne. Det er også mistenkt for å forårsake kreft, fører til organskader ved forlenget eller gjentakende eksponering, kan gi allergiske reaksjoner og kan ha negative langtidseffekter for liv i vann. Dermed bryter katalysatoren med GP 5 og 12 (hjelpstoffer og ulykker), og er et av de farligere stoffene i denne oppgaven.

På grunn av faren ved Raney-Ni, foreslås det å vurdere for eksempel palladium på karbon eller nikkel/aluminium-legeringer, som vil kunne katalysere hydrogenering uten den samme risikoen. Det å ta i bruk en katalysator er derimot svært positivt i seg selv, og er tatt med blant de grønne prinsippene, GP 9.

5.1.3.2 Syntesevei for novoldiamin ved Elderfield *et al.* (1946)

Relevante variabler for syntesen til Elderfield *et al.* er presentert i tabell 22

Tabell 22: Syntese av novoldiamin fra Elderfield *et al.*

	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Utgangsstoff	Oksiran	C ₂ H ₄ O		3	7
Reagens	Dietylamin	C ₄ H ₁₁ N		3, 12	
	Hydrogenbromid	HBr		5	
	Ammoniakk	NH ₃		3	
Hjelpstoff	Raney-nikkel katalysator	Raney-Ni		5, 12	
AE	79,90 %				

I likhet med Schuelemann *et al.* tar Elderfield *et al.* i bruk ammoniakk og raney-nikkelkatalysator. Disse er derfor beskrevet i kapittelet over.

Oksiran er ekstremt brannfarlig (fp -18 °C), giftig ved inhalering og kan forårsake genetiske defekter og kreft. Dette strider mot GP 12 (ulykker) og GP 3 (synteser). Oksiran dannes fra råstoff av fossile opprinnelser (74), GP 7 (fornybarhet).

I Elderfield *et al.*s syntese tilsettes dietylamin, et stoff som er brannfarlig (fp -23 °C), skadelig ved hudkontakt, svelging og inhalering, og gir etseskader på hud og øyne, GP 3 og 12 (synteser og ulykker).


HCl og HBr har blitt vurdert til å være nokså like i grønnhet, men HBr er mindre giftig for arbeiderne (laborantene) og ved eventuelt utslipp til naturen, GP 5 (hjelpstoffer). HCl er beskrevet mer detaljert i kapittel 5.1.2.3.

5.1.3.3 Sammenlikning av synteseveiene for novoldiamin

De to synteseveiene til novoldiamin er sammenliknet i tabell 23.

Tabell 23: Sammenlikning av to synteseveier til novoldiamin.

	Schuelemann <i>et al.</i>		Elderfield <i>et al.</i>	
Utgangsstoff	2-klor-N,N-dietyletanamin · hydroklorid		Oksiran	
Reagens			Dietylamin	
			Hydrogenbromid	
Hjelpstoff	Natrium			
	Saltsyre			
Reagens	Ammoniakk - NH ₃			

Hjelpstoff	Raney-nikkel katalysator	
		
AE	52,37 %	79,90 %

Schuelemann *et al.* benyttet 2-klor-*N,N*-dietyletanamin hydroklorid, mens Elderfield *et al.* benyttet etylenoksid (oksiran). Begge stoffene er ugunstige, som betyr at syntesen burde optimaliseres slik at mest mulig av utgangsstoffene får reagert.

I Schuelemann *et al.*s syntesevei er 2-klor-*N,N*-dietyletanamin det mest problematiske stoffet. I tillegg kan natrium forårsake brann i kontakt med vann. I Elderfield *et al.*s syntesevei er oksiran mest problematisk. I tillegg kan dietylamin være farlig å arbeide med. Elderfield *et al.* skårer litt bedre på atomøkonomien enn Schuelemann *et al.*, som bedømmes ut fra GP 2. Likevel, slik som synteseveiene er lagt frem av Vardanyan *et al.*, så ser Schuelemann *et al.*s syntesevei ut til å være å foretrekke, fordi den har ett steg mindre, som gir ett mellomprodukt mindre. Dette bedømmes ut fra GP 8 (derivater).

5.2 Hydroksyklorokin

I kapittel 4.2 ble det presentert et eldre patent fra 1951, samt et nyere patent fra 2010. Det første patentet inneholder syntesen av 2-(etylamino)etanol i tillegg til kombinasjonen av 2-(etylamino)etanol og 4,7-diklorkvinolin. Patentet fra 2010 inneholder kun det siste steget.

5.2.1 Hydroksyklorokinsyntese ved Surrey *et al.* (1951)

I hydroksyklorokinsyntesen til Surrey *et al.* ble 4,7-diklorkvinolin benyttet, som beskrevet og vurdert tidligere i 5.1.2, i tillegg til 2-(etylamino)etanol. Syntesen beskriver fremstillingen av dette alkoholet, og sammensetningen av disse to til produktet, hydroksyklorokin. Syntesen er oppsummert i tabell 24.

Tabell 24: Hydroksyklorokinsyntese ved Surrey *et al.* I tillegg er K_2CO_3 vist.

Tid	>105 timer = 4,4 døgn				
Temperatur	90-130 °C				
Trykk	69 bar				
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Utgangsstoff	2-(etylamino)etanol	$C_4H_{11}NO$		3	
Reagens	Ammoniakk	NH_3		3	
Hjelpstoff	Xylen	C_8H_{10}		5, 7, 12	8
	Metanol	CH_3OH		5, 12	
	Fenol	C_6H_5OH		5, 7	
	Kaliumjodid	KI		5	
	Raney Nikkel katalysator	Ni		3,	
	Kaliumkarbonat	K_2CO_3			
Utbytte	15,9 %				
AE	65,4 %				
E-faktor	29,85				
EMY	0,24%				

Det er kostbart å ha en så lang syntese med høy temperatur og høyt trykk, noe som bryter med GP 6 (energieffektivitet). I syntesen står det at løsningen står over natten i første steg og i 24 timer i andre steg. Tiden kan sannsynligvis forkortes ved raskere avkjøling, og det er sannsynligvis ikke nødvendig å la reaksjonen med den reduktive amineringen gå i 24 timer.

Det benyttes flere miljøskadelige stoffer, som ammoniakk og KI, og flere giftige stoffer som xylen, metanol og fenol, som bryter med GP 5 (hjelpestoffer). Katalysatoren og ammoniakk

er vurdert i 5.1.3. Her brukes ammoniakk i væskeform, noe som er miljøskadelig ved utslipp til naturen.

2-(etylamino)etanol er farlig ved svelging og hudkontakt, og kan gi etseskader på øyne og hud. Den slår da dårlig ut på GP 3 (synteser).

Xylen kan være dødelig ved svelging eller inhalering. Det er både brannfarlig (fp 25 °C) og skadelig for liv i vann, derfor skårer denne dårlig på GP 5 (hjelpestoffer) og GP 12 (ulykker). Det er også lite løselig i vann, NP 8.

Metanol er brannfarlig (fp 10 °C) og giftig ved hudkontakt, svelging eller inhalering. Det kan også føre til organskade, og bryter med GP 5 og 12 (hjelpestoffer og ulykker).

Fenol er giftig ved svelging, hudkontakt eller inhalering. Det kan føre til alvorlige skader på hud og øyne, og er antatt å kunne føre til genetiske defekter. Fenol kan også føre til organskade ved langvarig eksponering. Også dette stoffet bryter med GP 5 (hjelpestoffer).

KI gir organskade ved langvarig eksponering, og utgjør fare for liv i vann med langvarige effekter GP 5 (hjelpestoffer). Det kan vurderes om K_2CO_3 kunne erstattet KI som scavenger, ettersom K_2CO_3 er et trygt stoff som blant annet brukes i mattilsetning. Det påpekes likevel at det tas i bruk svært små mengder av KI.











Både xylen og fenol brukes som løsemidler i syntesen. Begge disse er av fossil opprinnelse og bryter med GP 7 (fornybarhet). Det bør forsøkes å erstatte disse stoffene med andre løsemidler, som beskrevet i tabell 1.

I patentet har de et utbytte på 15,9 %, som betyr at det dannes hovedsakelig biprodukter, og bryter med GP 1 (avfall). Den totale atomøkonomien er også vurdert til å være dårlig, selv om den er akseptabel for hvert steg. Dette gjør at den skårer dårlig på GP 2 som omhandler atomøkonomi. E-faktoren er høy i første og siste trinn, men bedre i andre trinn. Det er også en veldig lav EMY.

5.2.2. Nyere hydroksyklorokinsyntese ved Min *et al.* (2010)

Min *et al.* refererer til patentet fra 5.2.1 og beskriver at de ønsket å forbedre utbyttet. De gjennomførte to forsøk, med henholdsvis 20 og 10 bar. Relevante variabler fra syntesene er presentert i tabell 25.

Tabell 25: Hydroksyklorokinsyntese av Min *et al.*

Reaksjonstid	12 timer		14 timer		
Trykk	20 bar		10 bar		
Temperatur	40 °C - 110 °C				
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Hjelpstoff	Saltsyre	HCl	 	5	
	Kloroform	CHCl ₃	  	5	7
	Aluminiumoksid, alumina	Al ₂ O ₃	 	5	
	1,2-dikloretan	C ₂ H ₄ Cl ₂	  	5, 12	7, 8
Utbytte	78,2 %		75,5 %		
E-faktor	12,96				
EMY	7,72 %				

Selv om det er benyttet trykk som strider mot GP 6 (energieffektivitet), er det ikke så høye trykk at det er vanskelig å gjennomføre i de fleste laboratorier. Disse metodene er interessante å se videre på, og det kan vurderes å erstatte kloroform og 1,2-dikloretan med andre løsemidler fra tabell 1. HCl er diskutert i kapittel 5.1.2.3.

Kloroform er giftig ved inhalering, er antatt kreftfremkallende og antas å kunne gi fosterskader. Det kan også føre til organskader ved langvarig eksponering. Den slår svært dårlig ut på GP 5 (hjelpestoffer) og NP 7 (C-Cl-bindinger).

Alumina kan gi øye- og luftveisirritasjon, og organskade ved langvarig eller gjentatt eksponering. Den slår derfor dårlig ut på GP 5 (hjelpestoffer)

1,2-dikloretan kan føre til alvorlig øye- og luftveisirritasjon. Det kan være kreftfremkallende og er brannfarlig (fp 18 °C). Den slår også dårlig ut på GP 5 (hjelpestoff), NP 7 (C-Cl-bindinger) og NP 8 (løselighet i vann), i tillegg til GP 12 (ulykker).

Syntesene gir et langt høyere utbytte enn den originale fra Surrey *et al.*, men har høy E-faktor og lav EMY.





5.3 Kvinakrin

Det er valgt å vurdere et eldre patent fra 1946, samt tre nyere synteser fra 1999, 2013 og 2017. Til slutt er også en syntese for utgangsstoffet, halokrin, vurdert.

5.3.1 Kvinakrinsyntese ved Cowdrey og Murray (1946)

Relevante variabler fra syntesen er presentert i tabell 26.

Tabell 26: Kvinakrinsyntese ved Cowdrey og Murray.

Reaksjonstid	>3 timer				
Temperatur	<110 °C				
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Utgangsstoff	Halokrin	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO		3	4, 8
Hjelpstoff	Fenol	C ₆ H ₅ OH		5, 7	
	Saltsyre	HCl		5	
	Benzen	C ₆ H ₆		5, 7	8
Utbytte	90 %				
AE	91,7 %				
E-faktor	20,74				
EMY	5,97 %				

Syntesen er relativt kort, og benytter en middels høy temperatur som skårer positivt på GP 6 (energieffektivitet).

Syntesen benytter store mengder benzen (500 gram), som er giftig for laborantene i tillegg til at det er miljøskadelig. Benzen, diskutert tidligere i 5.1.1, blir brukt for å samle produkt i en organisk fase i separasjon. Her kan det forsøkes å bruke andre løsemidler, se tabell 1.

Halokrin er giftig ved inhalering og kan føre til kroniske luftveisproblemer. Det forekommer som et fint pulver, og bør derfor behandles med forsiktighet med tanke på innånding, GP 3 (synteser). I tillegg skårer den dårlig på NP 4, som omhandler heterosykliske forbindelser, og NP 8, som omhandler løselighet i vann. Den dårlige løseligheten i vann ble observert på laboratoriet før forsøkene ble avbrutt. Fordi halokrin er et farligere stoff enn novoldiamin bør det være begrensende reaktant i reaksjonen.

Fenol, beskrevet i 5.2.1 ble brukt som løsemiddel. Forbedringspotensialet ligger stort sett i å bruke andre løsemidler enn fenol og benzen. HCl ble diskutert i 5.1.2.3.

Metoden har en god AE på 91,7 % og gir et godt utbytte på 90 %, men skårer dårlig på E-faktor og EMY.

5.3.2 Nyere metoder for kvinakrinsyntese

De nyere metodene er hentet fra Bonse *et al.* (1999), Lang *et al.* (2013) og Solomon *et al.* (2018). Relevante variabler fra syntesene er presentert i tabell 27. For leselighetens skyld er ikke GP og NP inkludert i denne tabellen.

Tabell 27: S_NAr-reaksjoner for kvinakrin og kvinakrinderivater ved Bonse *et al.*, Lang *et al.* og Solomon *et al.*

	Bonse <i>et al.</i>	Lang <i>et al.</i>	Solomon <i>et al.</i>
Temperatur	110 °C	~ 78 °C	140 °C
Tid	2 timer	Over natten	7 timer
Løsemiddel	Fenol	Etanol (> 99%)	Trietylamin
Scavenger		K ₂ CO ₃	Trietylamin
		KI	
Opparbeiding	Kloroform	Etylacetat	Kloroform
	NaOH	Petroleumseter	Metanol
	Eter-metanol		

Utbytte	45 – 55 %	67 - 82 %	85 %
E-faktor	9,68	211	1,67
EMY	10,3 %	2,35 %	59,8 %

5.3.2.1 Temperatur

Høy temperatur over lang tid krever mye energi og strider mot GP 6 (energieffektivitet). Her kommer Lang *et al.* best ut, mens Solomon *et al.* har høyest temperatur i lang tid.

5.3.2.2 Tid

Lang reaksjonstid er økonomisk krevende, og fører til at det tar lengre tid å fremstille produkt. Ettersom medisinmangel er et globalt problem, er dette et viktig forbedringsområde (kapittel 1.3.9). Lang *et al.* kommer dårligst ut, ettersom reaksjonen deres går over natten. Denne reaksjonen kan sannsynligvis gå på mye kortere tid. Det antas at tiden «over natten» kommer av praktiske hensyn ved eksperimentering, og ville vært forbedret til produksjon i større skala.

Solomon *et al.* bruker 7 timer totalt, som er lang tid med så høy temperatur. Bonse *et al.* har kortest tid på bare 2 timer.

5.3.2.6 Hjelpstoffer ved Bonse *et al.*s syntese (1999)

Bonse *et al.* tar i bruk fenol som løsemiddel (ble diskutert i 5.2.1). Kloroform, diskutert i 5.2.2 brukes til ekstraksjon. Begge disse stoffene kunne med fordel blitt byttet ut med grønnere løsemidler fra tabell 1.

5.3.2.4 Hjelpstoffer ved Lang *et al.*s syntese (2013)

Lang *et al.* brukte etanol som løsemiddel. Etanol, forutenom brannfaren, er et trygt stoff å jobbe med, både for laboranter og for utslipp til naturen.

Som scavenger brukes K_2CO_3 og KI. Begge scavengerne er diskutert i 5.2.1.

I kolonnekromatografi ble det brukt petroleumseter, som blir produsert fra fossile kilder, GP 7 (fornybarhet). Petroleumseter kan være ekstremt brannfarlig ($f_p < 0$ °C, varierer etter hvilken sammensetning), og kan være dødelig ved svelging eller inhalering. Det kan føre til genetiske

defekter og kreft. Det er giftig, med langtidseffekter for liv i vann. Det slår dårlig ut på GP 5 (hjelpestoffer) og GP 12 (ulykker).

5.3.2.5 Hjelpestoffer ved Solomon *et al.*s syntese

Solomon *et al.* tar i bruk trietylamin, som er brannfarlig (fp -15 °C), etsende og giftig for laborantene, spesielt for hud og øyne, GP 5 (hjelpestoffer) og 12 (ulykker). Ved opparbeiding brukes en blanding av kloroform, diskutert i 5.2.2, og metanol, diskutert i 5.2.1. Begge disse strider mot GP 5 (hjelpestoffer).

5.3.2.7 Grønne parametere

Solomon *et al.* har dokumentert best utbytte på 85 %, Lang *et al.* hadde nest best utbytte med 82 % (gjennomsnitt 74,5 %). Bonse *et al.* hadde et relativt dårlig utbytte på maks 55 % (gjennomsnitt 50 %). Dette betyr at nesten halvparten av reaktantene ble til avfall, som bryter med GP 1 (avfall).

For legemiddelproduksjon har R.A. Sheldon (46) oppgitt et område for E-faktorverdier fra 25 til > 100. Bonse *et al.* og Solomon *et al.*s verdier for E-faktor, hhv. 9,68 og 1,67, ville da være svært gode tall for legemiddelproduksjon. Ettersom det ikke er oppgitt hvor stor mengde hjelpestoff det ble brukt til ekstrahering, kolonnekromatografi og omkrystallisering er E-faktor (og EMY) noe unøyaktig utregnet. Den vil derfor måtte være noe høyere enn det oppgitt i tabell 27.

Hvis man ser på tabellen, ser det ut som om Solomon *et al.*s syntese har en god E-faktor og EMY, men det er ikke regnet med opparbeidingstrinnet hvor det benyttes kloroform og metanol.

Lang *et al.* har fått en veldig dårlig E-faktor på 211, men her står vann og etanol for mye av "avfallet". Etanol er vurdert til å være et grønt løsemiddel, særlig i fortynnet tilstand. Uten vann og etanol hadde E-faktoren blitt tilnærmet 3 og EMY 32,5 %. Dette viser at man ikke kan stole blindt på E-faktor og EMY ettersom det ikke er total enighet om hvilke stoffer som skal tas med i beregningene. I opparbeidingen ble det brukt petroleumseter og etylacetat som hadde økt E-faktoren og gitt lavere EMY dersom mengdene ble tatt med. Petroleumseteren burde uansett vært forsøkt byttet ut med et grønnere løsemiddel.

Også i Bonse *et al.*s syntese benyttes ukjente mengder NaOH, dietyleter og metanol som igjen hadde gitt dårligere resultat enn oppgitt.

Man kan uansett konkludere med at syntesene ut ifra disse verdiene skårer lavt på grønnetsskalaen, ettersom mer informasjon ikke hadde ført til forbedring av tallene.

5.3.3 Syntese av halokrin ved Solomon *et al.* (2018)

Relevante variabler fra syntesen er presentert i tabell 28.

Tabell 28: Halokrinsyntese ved Solomon *et al.*

Tid	11 timer				
Temperatur	120-130 °C				
	Navn	Summeformel	Farepiktogram	GP	NP
Utgangsstoff	<i>p</i> -anisidin	C ₇ H ₉ NO		3	8
Reagens	Litiumamid	LiNH ₂		5, 12	
	Fosforoksyklorid	POCl ₃		3, 5	
Hjelpestoff	Tetrahydrofuran	C ₄ H ₈ O		5, 12	
AE	56,7 %				

I denne syntesen er det flere områder som kan forbedres. Det ble brukt relativt lang tid (minst 11 timer) og høy temperatur, som bryter med GP 6 (energieffektivitet). I tillegg ble flere ugunstige kjemikalier tatt i bruk. *p*-anisidin, THF og POCl₃ er alle giftige, noe som bryter med GP 3 (synteser) og GP 5 (hjelpestoffer). POCl₃ ble diskutert i 5.1.2.1.

p-anisidin kan være dødelig ved svelging, kontakt med hud og inhalering. Det kan forårsake skade på organer ved langvarig eksponering. Ureagert *p*-anisidin vil også være farlig for liv i vann, GP 3 (synteser). Det har også lav løselighet i vann, NP 8.

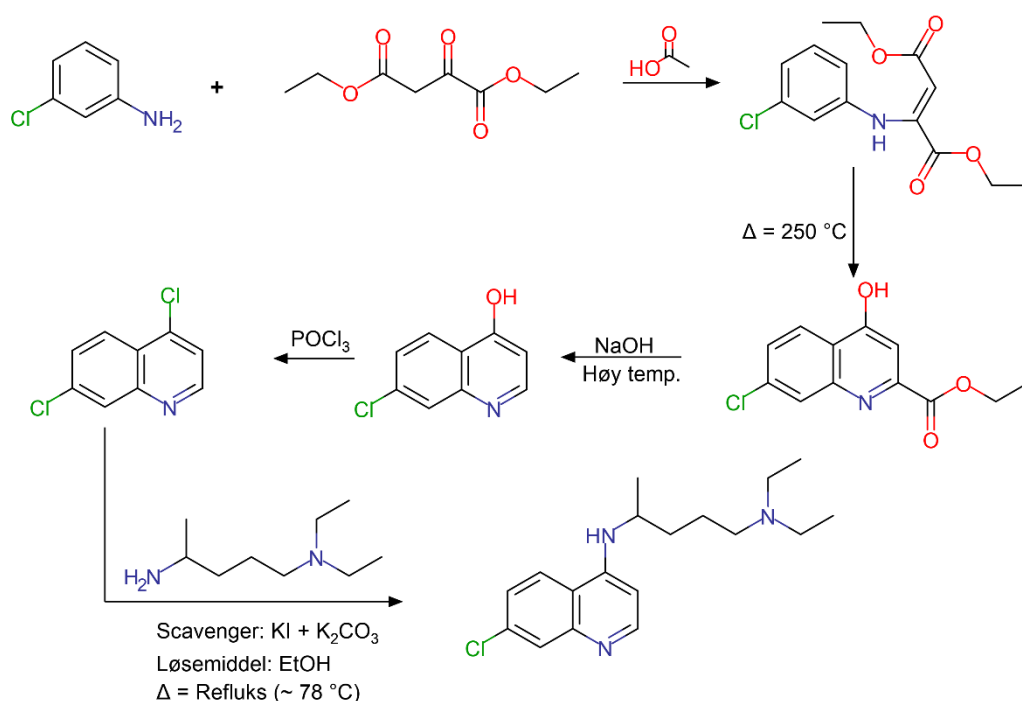
Litiumamid er et etsende stoff, og produserer brennbare gasser i kontakt med vann, GP 5 og 12 (hjelpestoffer og ulykker).

THF er brannfarlig (-14,5 °C), GP 12 (ulykker), og kan forårsake kreft, GP 5 (hjelpestoffer).

I tillegg til å skifte ut løsemidlene med grønnere og tryggere stoffer, foreslås det for videre forskning å finne en alternativ syntese som kan unngå bruk av det svært ugunstige stoffet *p*-anisidin.

5.4 Anbefalt syntesevei

Fra sammenligningene av synteseveiene til de forskjellige stoffene i denne oppgaven, ble en anbefalt syntesevei konstruert. Det ble tatt utgangspunkt i klorokin, og antatt at syntese av de andre stoffene i denne oppgaven vil kunne følge en lignende syntesevei. Denne anbefalingen er illustrert i figur 41.



Figur 41: Anbefalt syntesevei for klorokin.

I den anbefalte syntesen ble Surrey *et al.*s syntese av 4,7-diklorokinolin valgt ut. Surrey *et al.* tok i bruk dietyloksalacetat, et stoff som her ble karakterisert som grønt, i motsetning til det gulmerkede dietyloksymetylenmalonatet brukt av Price *et al.* Det ble ikke oppgitt hvilket løsemiddel Price *et al.* tok i bruk, men eddiksyren til Surrey *et al.* er et grønt løsemiddel. Dette var hovedforskjellene mellom disse to synteseveiene, og viste at Surrey *et al.*s syntesevei var grønnere en Price *et al.*s.

Ved sammenlikning av Surrey *et al.*s syntesevei og den fra Elderfield *et al.* ble blant annet utbytte og atomøkonomi lagt til grunn. Surrey *et al.* hadde et utbytte på 50 – 80 % mens Elderfield *et al.*s utbytte var på bare 17,25 %. Atomøkonomiene var utregnet til henholdsvis 43,72 % og 23,15 %.

Fordi det var tilgang til mer informasjon i Elderfield *et al.*s syntese, ble det utregnet E-faktor og EMY for denne syntesen, med verdier på henholdsvis ~ 623 og ~ 0,17 %. Elderfield *et al.*s syntese innebar også bruken av flere farlige stoffer, som *p*-toluensulfonylchlorid, benzen og heksan. Det fremstår som usannsynlig at Surrey *et al.*s syntesevei ville kunne gi dårligere verdier for E-faktor og EMY, eller lavere nivå av sikkerhet enn Elderfield *et al.*s syntese.

Basert på alle sammenlikningene beskrevet over kom Surrey *et al.*s syntesevei best ut på samtlige punkt.

Til syntesen av novoldiamin ble Schuelemann *et al.*s syntese valgt, fordi den hadde ett mellomprodukt mindre enn syntesen til Elderfield *et al.* Til syntese av halokrinet hadde gruppen bare tilgang til ett alternativ. Det ble antatt at S_NAr-mekanismen for alle tre stoffene klorokin, hydroksyklorokin og kvinakrin vil kunne fungere under like forhold som syntesen til Lang *et al.* i kapittel 4.3.2.2. Lang *et al.*s syntese ble ansett som den grønneste, blant annet fordi den gikk ved lavest temperatur og brukte etanol som løsemiddel.

Det bør nevnes at Lang *et al.* har fått en dårlig skår på E-faktor (211) og EMY (2,35 %), hovedsakelig på grunn av at det er brukt større mengder etanol og vann, noe gruppen mener kan sees bort ifra. Etanol er vurdert til å være et grønt løsemiddel, særlig i fortynnet tilstand. Uten vann og etanol hadde E-faktoren blitt tilnærmet 3 og EMY 32,5 %.

Det mest negative med den anbefalte synteseveien er bruken av høy temperatur i to av trinnene. Surrey *et al.* oppgir 250 °C i trinn 2. Ved Price *et al.*s syntesetrinn som ligner mest på trinn tre, var det oppgitt en temperatur på 250 – 270 °C. Størst forbedringspotensiale ligger sannsynligvis i å få syntesetrinn 2 og 3 til å gå ved lavere temperaturer, f.eks. ved bruk av katalyse. I tillegg vil en utbygging av petroleumseteren brukt ved kolonnekromatografien i syntesen til Lang *et al.* med fordel kunne byttes ut med et grønnere løsemiddel.

5.5 Faktorielt design for kvinakrinsyntese

Det ble planlagt et faktorielt design som gruppen begynte å jobbe med før nedstengingene grunnet COVID-19. Det ble valgt ut seks variabler å undersøke: tid, temperatur, løsemiddel, løsemiddelvolum, scavenger og scavengervolum. Gruppen ønsket å teste tre forskjellige løsemidler, og fullt faktorielt design med to nivåer på resten av variablene ville gitt $2^5 * 3 = 96$ forsøk.

5.5.1 Valg av hjelpestoffer til kvinakrinsyntesen

Det ble gjort innledende forsøk på hvilke løsemidler som skulle undersøkes. Ut ifra disse ble det valgt å forkaste DMSO, fordi den reagerte med utgangsstoffene, trietylamin, fordi det ikke løste opp utgangsstoffet, og heksanol, fordi TLC antydte dårlig utbytte og opparbeidingen var arbeidskrevende.

Sykloheksanol har lignende egenskaper som fenol, men er et grønnere alternativ. Isopropanol er også et grønt løsemiddel, og har i tillegg et høyt damptrykk slik at fjerning av løsemiddelet vil være enklere. Det lave kokepunktet til isopropanol vil sannsynligvis kreve bruk av lukket beholder for å oppnå tilstrekkelig reaksjonstemperatur. BMIM ble valgt fordi det var ønskelig å undersøke en ionisk væske som muligens vil ha en enklere opparbeiding enn alkoholene, og har flere fordeler som er nevnt i kapittel 2.2.4.2.

Trietylamin og $K_2CO_3 + KI$ ble valgt som scavengere ettersom de ble brukt av henholdsvis Solomon *et al.* og Lang *et al.*

Nullpunktet for scavengervolum ble et 1:1 molforhold i scavenger-til-fritt-hydrogen.

Nullpunkt for temperatur ble bestemt til å være 150 °C, hvor det ble tatt hensyn til kokepunkt for væsken, løseligheten til utgangsstoff og temperatur brukt i andre forskningsartikler.

Laveste verdi for løsemiddelvolum ble bestemt ut ifra løseligheten til 1 g halokrin i løsemiddelet med et lite overskudd: 10 mL for isopropanol, 4 mL for sykloheksanol og 15 mL for ionisk væske.

5.5.2 Redusert faktorielt design

For å spare tid og penger, og for å gjøre det overkommelig å gjennomføre prosjektet som en bacheloroppgave, ble det gjort flere tiltak for å få ned antall forsøk. Det første var å ta prøver

underveis i reaksjonene og analysere utbyttet i HPLC. Denne kontinuerlige tidsovervåkingen skulle gjøres ved alle forsøkene, og fjernet tid som en faktor ved det faktorielle designet.

Det ble besluttet å lage et redusert faktorielt design for ett løsemiddel med én scavengertype. For å bestemme hvilket løsemiddel- og scavengertype som skulle benyttes, skulle det kjøres innledende forsøk. Forsøkene skulle kjøres med høye verdier på variablene for de tre løsemidlene med to scavengertyper. Det skulle derfor blitt kjørt seks forsøk, to for hvert løsemiddel. Løsemiddel- og scavengertypen som viste høyest utbytte, ville da bli brukt videre i de resterende forsøkene. Ettersom tid, løsemiddel- og scavengertype ikke lenger vil være faktorer i designet, gjenstår tre faktorer: løsemiddelvolum, temperatur og scavengervolum. Tabell 29 viser oppsettet for disse innledende forsøkene med 1 g halokrin og 836 µL novoldiamin.

Tabell 29: Innledende forsøk for bestemmelse av løsemiddel og scavenger.

Løsemiddel	Isopropanol		Sykloheksanol		Ionisk væske	
Scavenger	Trietylamin	K ₂ CO ₃ + KI	Trietylamin	K ₂ CO ₃ + KI	Trietylamin	K ₂ CO ₃ + KI
Løsemiddelvol.	20 mL		10 mL		30 mL	
Temperatur	160 °C					
Scavengervol.	150 mg	75 mg + 50 mg	150 mg	75 mg + 50 mg	150 mg	75 mg + 50 mg

Det ble mulig å lage et redusert faktorielt design, 2³⁻¹-design, som resulterer i fire forsøk. Ettersom det ble utført et forsøk med høye variabler, kan disse resultatene brukes videre og man gjenstår med bare 3 forsøk. Forsøket med høye variabler er vist i gult i figur 42. Totalt vil dette kunne utføres med ni forsøk: seks innledende og tre i redusert faktorielt design.

Figur 42 viser et eksempel på et redusert faktorielt design med isopropanol som løsemiddel.

Fullt faktorielt design							
Valgt forsøk til redusert design	Eksp. nr.	Løsemiddelvolum	Scavengervolum	Temperatur	Variabel	Høy	Lav
	1	-1	-1	-1	Løsemiddelvolum isopropanol (mL)	20	10
x	2	1	-1	-1	Temperatur (°C)	160	140
x	3	-1	1	-1	Scavengervolum molforhold til fritt hydrogen	1,2	0,8
	4	1	1	-1			
x	5	-1	-1	1			
	6	1	-1	1			
	7	-1	1	1			
x	8	1	1	1			
Redusert faktorielt design							
Eksp. nr.	Løsemiddelvolum	Scavengervolum	Temperatur	Mengder	g	µL	
1	1	-1	-1	6,9-diklor-2-metoksyakridin	1		
2	-1	1	-1	Novoldiamin		836	
3	-1	-1	1				
4	1	1	1				

Figur 42: Redusert faktorielt design med isopropanol som løsemiddel.

6. Konklusjon

Syntesene for legemidlene klorokin, hydroksyklorokin og kvinakrin ble alle vurdert til å være mindre grønne på flere punkt. Mange av syntesene bruker flere giftige kjemikalier og produserer store mengder miljøskadelig avfall, samtidig som de oppnår et dårlig utbytte. Utbyttene varierte fra 17,25 % for Elderfield *et al.s* syntese for 4,7-diklorkvinolin til 90 % for Cowdrey og Murrays kvinakrinsyntese. Atomøkonomien varierte fra 23,15 % for Elderfield *et al.s* syntese for 4,7-diklorkvinolin til 91,7 % for Cowdrey *et al.s* kvinakrinsyntese. E-faktoren varierte fra 623 for Elderfield *et al.s* syntese for 4,7-diklorkvinolin til 1,67 for Solomon *et al.s* kvinakrinsyntese. EMY varierte fra 0,17 % for Elderfield *et al.s* syntese for 4,7-diklorkvinolin til 59,8 % for Solomon *et al.s* kvinakrinsyntese. Etersom gruppen ikke har hatt full tilgang til alle synteser, vil noen av verdiene være enda dårligere enn oppgitt. Alle syntesene har mye rom for forbedring i henhold til grønneten.

Det er foreslått en anbefalt syntesevei som trolig vil fungere for alle medikamentene, hvor Surrey *et al.s* syntese for 4,7-diklorkvinolin og Lang *et al.s* syntese for kvinakrin er inkorporert. For syntese av novoldiaminet ble Schuelemann *et al.s* syntese valgt. Den anbefalte syntesen er presentert som en klorokinsyntese, og for hydroksyklorokin byttes novoldiaminet ut med den tilsvarende alkoholen, hydroksynovoldiamin. For kvinakrin byttes 4,7-diklorkvinolinet ut med halokrin.

Videre ligger store deler av forbedringspotensialet i å prøve andre hjelpestoffer, samt å forbedre energieffektiviteten ved å optimalisere tid og temperatur. Et faktorielt design kan benyttes for å finne betingelsene som vil gi et godt utbytte samtidig som prosessen blir grønnere.

7. Referanser

1. Solomon V.R., Almnayan D, Lee H. Design, synthesis and characterization of novel quinacrine analogs that preferentially kill cancer over non-cancer cells through the down-regulation of Bcl-2 and up-regulation of Bax and Bad. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;137:156-66.
2. Wallace D.J. Is there a role for quinacrine (Atabrine) in the new millennium? : Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA; 2000; 81-82.
3. Børve K., Dietrichson E.H. Informasjon i forbindelse med koronavirus og Covid-19-pandemien. In: Kunnskapsdepartement DK, editor. www.regjeringen.no2020. [Downloaded 2020-20-05]
4. Staines H.M., Krishna S. *Treatment and Prevention of Malaria: Antimalarial Drug Chemistry, Action and Use*: Springer Basel; 2012.
5. Webb J.L.A. *Bitter Medicines*. In: Webb JLA, editor. *Humanity's Burden: A Global History of Malaria*. Studies in Environment and History. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 92-126.
6. Plowe C. *The fever: How malaria has ruled humankind for 500,000 years*. Allen & Unwin; 2010.
7. Krafts K., Hempelmann E, Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: A brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitology research*. 2012;111:1-6.
8. Weina P.J. From atabrine in World War II to mefloquine in Somalia: the role of education in preventive medicine. *Military medicine*. 1998;163(9):635-9.
9. Pou S., Winter R.W., Nilsen A, Kelly JX, Li Y, Doggett JS, et al. Sontochin as a guide to the development of drugs against chloroquine-resistant malaria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(7):3475-80.
10. Coatney G.R. Pitfalls in a discovery: the chronicle of chloroquine. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1963;12(2):121-8.
11. Ling Ngan Wong A., Tsz Fung Cheung I, Graham CA. Hydroxychloroquine overdose: case report and recommendations for management. *European Journal of Emergency Medicine*. 2008;15(1):16-8.
12. Ben-Zvi I., Kivity S., Langevitz P., Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2012;42(2):145-53.

13. Antony H.A., Parija S.C. Antimalarial drug resistance: An overview. *Tropical parasitology*. 2016;6(1):30-41.
14. Wellems T.E., Plowe CV. Chloroquine-Resistant Malaria. *The Journal of Infectious Diseases*. 2001;184(6):770-6.
15. Organization WH Burde dere ikke ha skrevet ut WHO som World Health Organization isteden?. Model List of Essential Medicines for Children, 7th List, 2019 2019 [Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Downloaded 2020-19-05]
16. The Top 300 of 2020. Provided by the ClinCalc DrugStats Database: ClinCalc; 2020 [Available from: <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>. Downloaded 2020-19-05]
17. Biagini G.A., Ward S.A. Mechanisms of Antimalarial Drug Resistance. In: Mayers DL, Sobel JD, Ouellette M, Kaye KS, Marchaim D, editors. *Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance, Volume 1*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 629-47.
18. Tse E.G, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malaria Journal*. 2019;18(1):93.
19. Hydroxychloroquine sulfate. webMD; [Available from: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-5482/hydroxychloroquine-oral/details>. Downloaded 2020-05-05]
20. Kaur K., Jain M., Reddy R.P., Jain R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *European journal of medicinal chemistry*. 2010;45(8):3245-64.
21. Mushtaque M, Shahjahan. Reemergence of chloroquine (CQ) analogs as multi-targeting antimalarial agents: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;90:280-95.
22. Pérez B.C., Fernandes I., Mateus N., Teixeira C., Gomes P. Recycling antimalarial leads for cancer: Antiproliferative properties of N-cinnamoyl chloroquine analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2013;23(24):6769-72.
23. Eriksson A., Chantzi E., Fryknäs M., Gullbo J., Nygren P., Gustafsson M., Höglund, M., Larsson R. Towards repositioning of quinacrine for treatment of acute myeloid leukemia – Promising synergies and in vivo effects. *Leukemia Research*. 2017;63:41-6.

24. Huang C.-H., Lee Y.-C., Chen Y.-J., Wang L.-J., Shi Y.-J., Chang L.-S. Quinacrine induces the apoptosis of human leukemia U937 cells through FOXP3/miR-183/ β -TrCP/SP1 axis-mediated BAX upregulation. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2017;334:35-46.
25. Lang X, Li L., Chen Y., Sun Q, Wu Q, Liu F, et al. Novel synthetic acridine derivatives as potent DNA-binding and apoptosis-inducing antitumor agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2013;21(14):4170-7.
26. Solomon VR, Pundir S, Le H-T, Lee H. Design and synthesis of novel quinacrine-[1,3]-thiazinan-4-one hybrids for their anti-breast cancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;143:1028-38.
27. Elster K. WHO stopper tester av malaria-medisin. NRK. 25.05.2020 [Available from https://www.nrk.no/urix/verdens-helseorganisasjon-_who_-stopper-tester-av-malaria-medisin-1.15029164?fbclid=IwAR1-xGCWcqnHrBIVR91W1nGC64FZumIyOkYsbGyk8WKkEW99WR8wORZcoUA Downloaded 2020-28-05]
- .
28. FDA Recognizes Hydroxychloroquine and Chloroquine Shortages Lupus Foundation of America Lupus Foundation of America [Available from: <https://www.lupus.org/news/fda-recognizes-hydroxychloroquine-and-chloroquine-shortages#>. Downloaded 2020-17-04]
29. Spilde I. Forskere er kritiske til studien som viser at hydroksyklorokin virker mot covid-19.2020. [Available from: <https://forskning.no/epidemier-medisiner-virus/forskere-er-kritiske-til-studien-som-viser-at-hydroksyklorokin-virker-mot-covid-19/1668684>. Downloaded 2020-26-05]
30. Hellem-Hansen VL. Leger bryter retningslinjene – skriver ut malariamedisin til familie og venner NRK: NRK; 2020 [Available from: https://www.nrk.no/norge/leger-bryter-retningslinjene-_skriver-ut-malariamedisin-til-familie-og-venner-1.14956832. Downloaded 2020-12-04]
31. Busari S, Adebayo B. Nigeria records chloroquine poisoning after Trump endorses it for coronavirus treatment CNN World: CNN; 2020 [Available from: <https://edition.cnn.com/2020/03/23/africa/chloroquine-trump-nigeria-intl/index.html>. Downloaded 2020-15-03.
32. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*.

33. Legemiddelmangel - årsaker og tiltak Statens legemiddelverk: Statens legemiddelverk; 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/legemiddelmangel/legemiddelmangel-arsaker-og-tiltak>. Downloaded 2020-15-03]
34. College Ft. Quinacrine Shortage & What the ACR Is Doing about It The Rheumatologist: American College of Rheumatology; 2019 [updated 13.03.2019. Available from: <https://www.the-rheumatologist.org/article/quinacrine-shortage-what-the-acr-is-doing-about-it/>. Downloaded 2020-15-03]
35. Mehndiratta M.M., Wadhai S.A., Tyagi B.K., Gulati N.S., Sinha M. Drug repositioning. International Journal of Epilepsy. 2016;03(02):091-4.
36. Pillaiyar T., Meenakshisundaram S., Manickam M., Sankaranarayanan M. A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. European Journal of Medicinal Chemistry. 2020;195:112275.
37. Green Chemistry The United Nations Industrial Development Organization [Available from: <https://www.unido.org/our-focus-safeguarding-environment-resource-efficient-and-low-carbon-industrial-production/green-chemistry>. Downloaded 2020-19-03]
38. Studies YSoFE. Paul Anastas: Yale School of Forestry & Environmental Studies; [Available from: <https://environment.yale.edu/profile/anastas?fbclid=IwAR0wc3c1bKIRPGeJMd151M7E6z7VsY44DwYVX-nVNpSUX4iH5erCv2rvdW8>. Downloaded 2020-19-03]
39. Anastas P.T., Warner J.C. Green Chemistry: Theory and Practice. New York: Oxford University Press; 1998.
40. Haberman C. Rachel Carson, DDT and the Fight Against Malaria The New York Times: The New York Times Company; 2017 [Available from: <https://www.nytimes.com/2017/01/22/us/rachel-carson-ddt-malaria-retro-report.html>. Downloaded 2020-21-03]
41. About Thalidomide The Thalidomide Trust2017 [Available from: <https://www.thalidomidetrust.org/about-us/about-thalidomide/>. Downloaded 2020-21-03]
42. Harford T. Why did we use leaded petrol for so long? BBC News: BBC; 2017 [Available from: <https://www.bbc.com/news/business-40593353>. Downloaded 2020-21-03]
43. EPA Takes Final Step in Phaseout of Leaded Gasoline

- EPA: US Environmental Protection Agency; 1996 [Available from: <https://archive.epa.gov/epa/aboutepa/epa-takes-final-step-phaseout-leaded-gasoline.html>. Downloaded 2020-21-03]
44. Uggerud E. Tetraetylby Store Norske Leksikon: Universitetet i Oslo; 2018 [Available from: <https://snl.no/tetraetylby>. Downloaded 2020-16-04]
 45. Lancaster M., Royal Society of C. Green chemistry : an introductory text. 2nd ed. ed. Cambridge: RSC Publishing; 2010.
 46. Lancaster M. Green chemistry : an introductory text. 3rd edition. ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2016.
 47. Diesen J.S., Sandtorv A.H. Organisk kjemi. Oslo: Universitetsforlaget.; 2019.
 48. Pedersen B. Lewisbase Store Norske Leksikon, Universitetet i Oslo; 2018. [Available from: <https://snl.no/lewisbase>. Downloaded 2020-15-05]
 49. Solomons T.W.G., Fryhle C.B., Snyder S.A. Solomons' Organic Chemistry: Wiley; 2017.
 50. Mignonac Reaction. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. p. 1945-7. John Wiley & Sons;2010.
 51. Ahmadinejad F., Geir Møller S., Hashemzadeh-Chaleshtori M., Bidkhorri G., Jami M-S. Molecular Mechanisms behind Free Radical Scavengers Function against Oxidative Stress. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2017;6(3):51.
 52. Pedersen B. Syre-base-teori. Store Norske Leksikon, Universitetet i Oslo; 2019 [Available from <https://snl.no/syre-base-teori>. Downloaded 2020-14-05].
 53. Lancaster M., Royal Society of C. Green Chemistry: An Introductory Text. 2nd edition. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2010.
 54. Carlson R, Lundstedt T, Albano C. Screening of suitable solvents in organic synthesis. Strategies for solvent selection. Acta Chem Scand B. 1985;39:79-91.
 55. Volatile Organic Compounds' Impact on Indoor Air Quality EPA: United States Environmental Protection Agency; 2017 [updated 06.11. Available from: <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/volatile-organic-compounds-impact-indoor-air-quality>. [Downloaded 2020-18-05]
 56. Mullin J.W. Chapter 7.1 Recrystallization Schemes in Crystallization (4th Edition): Elsevier. p. 289. 2001.
 57. McCabe WL. Unit operations of chemical engineering. 7th ed. Boston: McGraw-Hill; 2005.

58. Trochim PWMK. Factorial Designs Research Methods Knowledge Base [Available from: <https://conjointly.com/kb/factorial-designs/#summary>].
59. Wibetoe G. Kromatografi Store norske leksikon [Available from: <https://snl.no/kromatografi>]. [Downloaded 2020-05-04]
60. Andersag H., Breitner S, Jung H. (inventors) Quinoline compound and process of making the same. US pat. 2,233,970. 1941.
61. R. V., Hruby V. Synthesis of Essential Drugs: Elsevier; 2006.
62. Elderfield RC, Maggiolo AD, (inventors) Preparation of 4-hydroxyquinoline compounds. US1951.
63. Price CC, Roberts RM. The Synthesis of 4-Hydroxyquinolines.1 I. Through Ethoxymethylenemalonic Ester. Journal of american chemical society. 1946;68(7):1204-8.
64. A.R. S, Hammer HF. Some 7-Substituted 4-Aminoquinoline Derivatives. Journal of american chemical society. 1946;68(1):113-6.
65. Schuelemann W, Schoenhoefer F, Wingler A, (inventors) pat. 486.079 1924.
66. Elderfield RC, Gensler WJ, Brody F, Head JD, Dickerman SC, Wiederhold L, et al. Synthesis of 1-Alkylamino-4-bromopentane Derivatives and of Other Amino Halides. Journal of american chemical society. 1946;68(1579).
67. Surrey A.R. (inventor) 7-chloro)-4.5-(N-ethyl-N-2- hydroxy ethylamno)-2-pentylamnoquinoline, its acid addition sales, and method of preparation. US pat. 2,546,658 1951 27.03.1951.
68. Min Y.S., Cho H., Mo K.W. (inventors) New preparation of hydroxychloroquine pat. WO/2010/027150. 2010.
69. Cowdrey W.A, Murray A.G. (inventors) Process for producing mepacrine dihydrochloride. Great Britain. US pat. 2,410,406. 1946 15.11.
70. Bonse S., Santelli-Rouvier C., Barbe J, Krauth-Siegel R.L. Inhibition of Trypanosoma cruzi trypanothione reductase by acridines: kinetic studies and structure–activity relationships. Journal of medicinal chemistry. 1999;42(26):5448-54.
71. Chagas sykdom: Norsk Helseinformatikk AS; 2018 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/infeksjoner/import-og-tropesykdommer/chagas-sykdom/>]. [Downloaded 2020-20-05].
72. Sondhi S.M., Singh J., Rani R., Gupta P.P., Agrawal S.K., Saxena A.K. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some novel acridine derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry. 2010;45(2):555-63.

73. Chadwick S.S. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Reference Services Review. 1988.
74. Einar Uggerud UiO. epoksid SNL.no: Store norske leksikon; 2013 [Available from: <https://snl.no/epoksid>].