

Químics catalans al món: Yining Ji Chen

Merck & Co., Inc. (Rahway, Nova Jersey, Estats Units)



Yining Ji Chen i l'edifici de Merck & Co., Inc., a Rahway, Nova Jersey, Estats Units. Fotografies cedides per Yining Ji Chen.

Trajectòria científica i professional

Yining Ji Chen (Xina, 1984) es va llicenciar en química a la Universitat de Barcelona (UB) el 2006. Va continuar la seva formació acadèmica a la mateixa universitat i va obtenir el doctorat el 2011. Després del doctorat, va completar una estada postdoctoral a The Scripps Research Institute, a La Jolla, San Diego. El 2014, Yining va iniciar la seva carrera professional com a científica sènior a Merck & Co., Inc., al Departament d'Investigació i Desenvolupament de Processos (PR&D), situat a Rahway (Nova Jersey, EUA). Actualment, ocupa el càrrec de científica principal dins del Departament d'Investigació Analítica i Desenvolupament (AR&D).

Període predoctoral

Durant els estudis de doctorat, sota la supervisió dels professors Antoni Riera Escalé i Xavi Verdager, Yining Ji Chen va dur a terme la seva investigació en dues àrees principals. En primer lloc, va explorar noves reaccions asimètriques de Pauson-Khand, desenvolupant notablement la primera reac-

ció de Pauson-Khand intermolecular asimètrica d'alquins simètrics interns [1]. A més, també va aprofundir en l'estudi de la fotoquímica dels adductes de Pauson-Khand, ampliant encara més la comprensió de les seves propietats úniques i aplicacions possibles [2].

A més de la recerca de doctorat, durant aquest període va participar en dues estades científiques curtes (de quatre mesos cadascuna). La primera estada va tenir lloc el 2010 a l'Stratingh Institute for Chemistry de la Universitat de Groningen, sota la supervisió del professor Ben L. Feringa. Al llarg d'aquesta estada, va fer contribucions al desenvolupament d'un mètode per a la síntesi enantioselectiva de γ -butenolides-3-substituïdes mitjançant una resolució cinètica catalitzada per pal·ladi d'un acetat d'al·lil no simètric [3]. La segona estada científica va tenir lloc el 2011 a The Scripps Research Institute, a La Jolla, San Diego. Durant aquesta estada, va treballar al laboratori d'investigació del professor Phil Baran en una reacció de trifluorometilació revolucionària que avui en dia té una gran importància en els laboratoris de descoberta i desenvolupament farmacèutic [4].

Aquestes estades científiques li van oferir oportunitats inestimables per treballar al costat d'altres experts científics, i ampliar així el seu coneixement i la seva experiència en química sintètica. A més, aquestes estades a l'estranger li van permetre col·laborar amb professionals de diverses àrees de recerca, veure diferents enfocaments per resoldre problemes i conèixer noves cultures. Cal destacar que el temps que va passar al laboratori del professor Phil Baran va fer-li despertar

Correspondència: Yining Ji Chen
Merck & Co., Inc.
Lincoln Ave, 126 E. 07065 Rahway (Nova Jersey, Estats Units)
Tel.: +1 7325941086
A/e: yining.jichen@merck.com

un interès en les eines mecanístiques de reacció desenvolupades al laboratori de la professora Donna Blackmond, la qual cosa la va portar a decidir que faria un estudi postdoctoral en aquest laboratori després de completar el doctorat.

Període postdoctoral

Després d'unir-se al laboratori de recerca de la professora Donna Blackmond, va realitzar una investigació postdoctoral centrada específicament en estudis mecanístics basats en la cinètica. Durant tota la seva estada postdoctoral, va tenir l'oportunitat de col·laborar estretament amb científics del grup del Departament d'Investigació i Desenvolupament de Processos a Bristol-Myers Squibb. Les seves importants contribucions a la recerca van millorar la comprensió de les qüestions d'assegurament de la qualitat farmacèutica i van establir les bases per accelerar el desenvolupament de processos per a nous medicaments en diferents àrees terapèutiques [5]. Un descobriment significatiu va implicar la identificació i l'aïllament d'un complex d'addició oxidant de tipus monòxid de Pd-XantPhos no identificat anteriorment [5a]. Aquest complex actuava com a espècie catalíticament activa en una arilació directa de C-H mediada per pal·ladi. La revelació que la monooxidació de les difosfines bidentades era essencial per a l'activació del catalitzador posava de manifest el paper crític de l'oxidació de la fosfina en facilitar aquesta transformació (figura 1). A més, aportava llum sobre l'efecte inhibitor dels excessos de fosfina. Aquestes investigacions han aprofundit la nostra comprensió de processos d'acoblament similars, atès l'ús generalitzat de condicions anàlogues, com ara l'ús de lligands bidentats, precatalitzadors de Pd(II) i la presència de base i aigua.

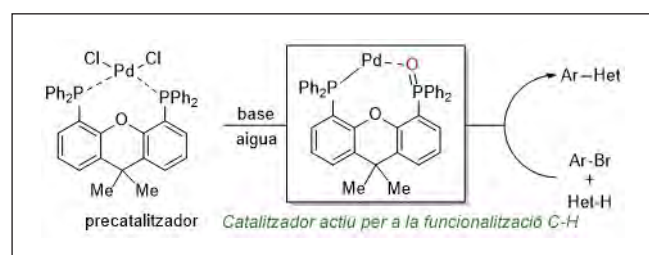


FIGURA 1. L'activació de catalitzadors de Pd amb difosfina mitjançant la monooxidació. Elaboració pròpia.

Carrera a Merck & Co., Inc., a Rahway (Nova Jersey, Estats Units)

Després de completar la beca postdoctoral, es va unir a Merck el 2014 com a *senior scientist* al grup de catàlisi dins del Departament d'Investigació i Desenvolupament de Processos, i va ser promociionada a *associate principal scientist* el 2018 gràcies als seus significatius assoliments inicials. Des de la seva incorporació a l'empresa, Yining s'ha consolidat com una experta destacada en l'aclariment dels mecanismes de reacció, amb un sòlid historial d'assoliments científics. Algunes de les seves contribucions han permès l'avanç de candidats clínics clau a Merck & Co., Inc., a Rahway. Per destacar algunes de les seves notables contribucions, Yining va estudiar el mecanisme d'una reacció d'acoblament asimètric dinàmic de C-N catalitzat per pal·ladi que s'utilitza en el pas clau de formació de *ruzasvir*, una molècula en fase d'investigació per al tractament del virus de l'hepatitis C (figura 2a). Els resultats obtinguts van permetre el desenvolupament de condicions operatives amb un 1,5 mol% d'un nou precatalitzador de pal·ladi i van establir una sèrie de precatalitzadors de pal·ladi per a l'aplicació en diverses transformacions [6]. En un altre assoliment destacat, va estudiar la cinètica de la fosforilació dinàmica asimètrica utilitzada en l'últim pas de la síntesi de l'MK-3682, un fàrmac antiviral utilitzat per al tractament de malalties com l'hepatitis C i el virus de la immunodeficiència humana (VIH) (figura 2b). Aquest treball va revelar una dependència de segon ordre del catalitzador monomèric i va proporcionar les bases per al posterior desenvolupament del catalitzador dímer que va produir l'ingredient actiu principal amb una diastereoselectivitat i un rendiment significativament millorats, tot aconseguint una reducció de la càrrega del catalitzador de deu vegades a un 2 mol%, viable des del punt de vista comercial [7]. Com a reflex de l'enfocament transformador adoptat, aquest procés va ser reconegut per l'Environmental Protection Agency (EPA) amb el premi «Greener Synthetic Pathways» el 2020. Aquests són només uns quants exemples de com les contribucions de Yining han demostrat la importància d'estudiar la cinètica i els mecanismes per al desenvolupament de processos, incentivant així aquesta recerca en diversos projectes de la cartera de tecnologia farmacèutica de Merck, Sharp i Dohme (MSD).

La set de coneixement i creixement personal de Yining l'han portat a realitzar projectes rotatius que han ampliat les seves capacitats científiques. Al començament de la seva carrera, va

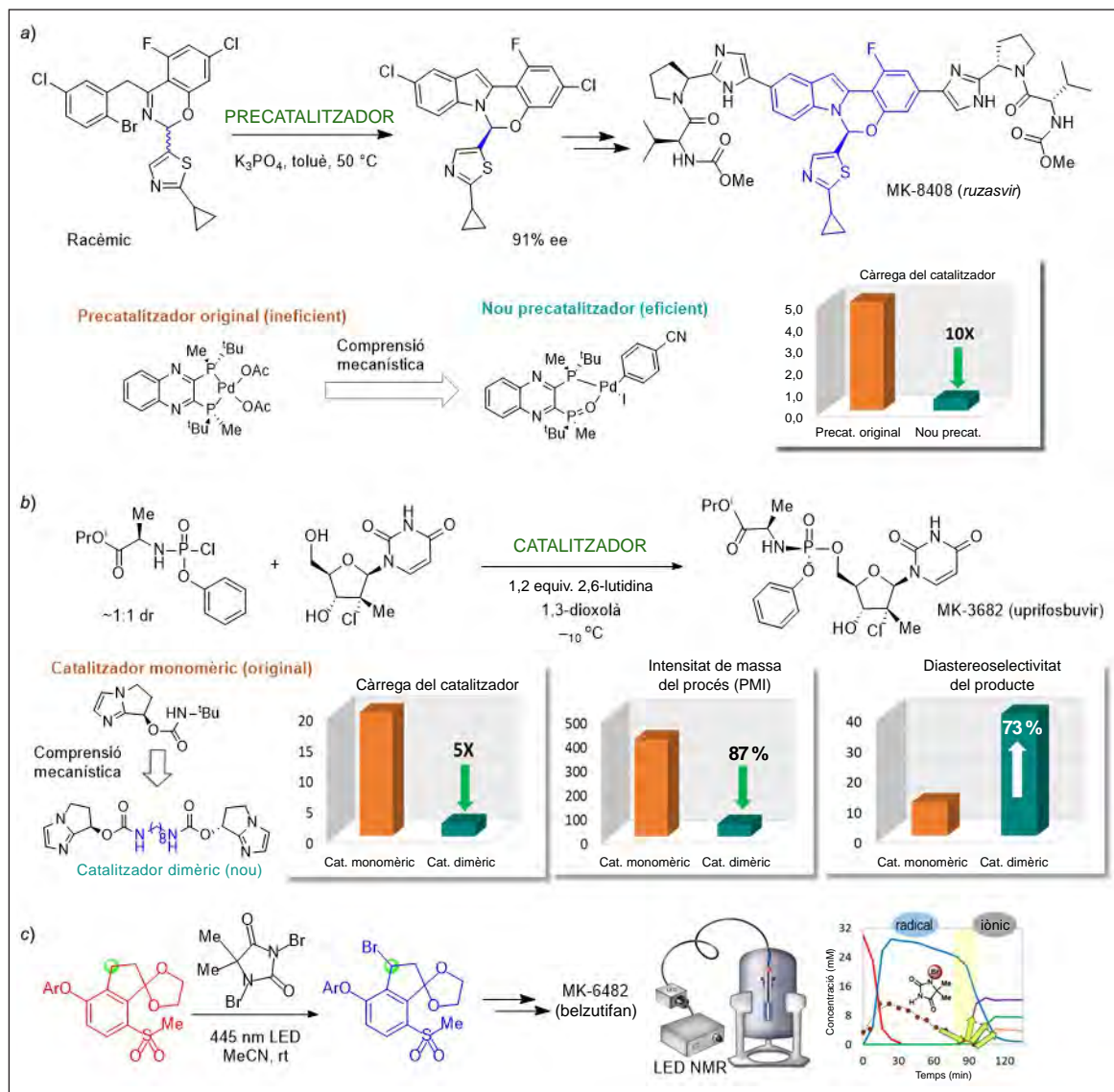


FIGURA 2. Exemples d'estudis mecanístics realitzats per avançar la síntesi de diversos components clínics de MSD. Elaboració pròpia.

buscar oportunitats dins dels grups de càlcul i de ressonància magnètica nuclear (RMN). En aquest últim, Yining va ser capaç d'avançar en el camp incorporant un díode emissor de llum (LED) a la sonda de RMN [8], fet que va permetre l'anàlisi en temps real de reaccions fotoquímiques. Yining va aprofitar aquesta eina per comprendre una bromació fotoquímica utilitzada per preparar el belzutifan (comercialitzat com a Welireg® per al tractament de la malaltia de Von Hippel-Lindau i el carcinoma de cèl·lules renals) (figura 2c) [9]. Les seves intuïcions i la caracterització del procés van portar al desenvolupament de les condicions del procés de fabricació comercial utilitzades per al llançament del belzutifan. Aquesta fita representa la primera implementació reeixida d'un procés foto-

químic a escala superior a 100 kg en la indústria farmacèutica, gràcies a la qual el grup va rebre el prestigiós Peter J. Dunn Award for Green Chemistry and Engineering el 2021. La comprensió detallada del mecanisme de reacció va tenir un paper crucial en el desenvolupament d'un procés de fabricació robust, que garanteix lliurar de manera consistent i sense interrupcions el medicament als pacients que el necessiten.

El 2021, Yining es va embarcar en una nova assignació, unint-se a l'equip de tecnologia analítica de processos de petites molècules (SM PAT, *small molecule process analytical technology*). Després de dos anys exitosos en el grup de SM PAT, va ser promocionada a la posició de científica principal i,

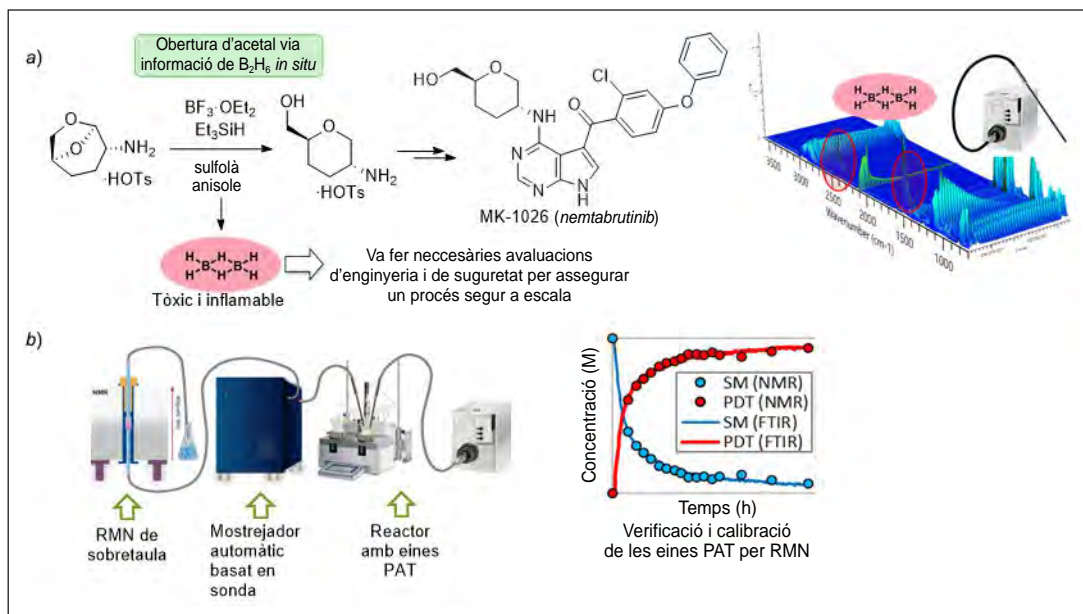


FIGURA 3. a) Descobriments de la formació de diborà durant l'etapa d'obertura reductiva d'un acetal en la síntesi del nemtabrutinib. b) Nova capacitat PAT: acoblament del primer mostrejador basat en una sonda (*probe-based autosampler*) amb un RMN de sobretaula. Elaboració pròpia.

posteriorment, a la de cap tècnic. Actualment, l'equip de Yining té un paper cabdal en la incorporació de la PAT com a part de l'estratègia de control de qualitat i de procés. Aquest enfocament ajuda a accelerar el desenvolupament de processos, mitigar riscos, millorar la qualitat i reduir el cost dels productes fabricats tant en la substància activa com en l'espai del producte. Un avenç notable va ser el descobriment de la formació de gasos perillosos de diborà durant l'obertura reductiva d'un acetal per accedir a l'MK-1026, també conegut com a *nemtabrutinib* [10]. El nemtabrutinib actua com a inhibidor reversible de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK, de *Bru-ton's tyrosine kinase*) i està sotmès a assajos clínics per al tractament de malignitats hematològiques. Cal destacar que la investigació va revelar la formació d'un gas perillós, el diborà, durant la reacció. Aquest descobriment va subratllar la necessitat d'abordar consideracions de seguretat, la qual cosa va propiciar la implementació d'avaluacions d'enginyeria i de seguretat meticuloses. Com a resultat d'això, es va desenvolupar una estratègia integral per assegurar la seguretat i l'escalabilitat de la producció de MK-1026 (figura 3a).

A més de l'impacte en la cartera de projectes, la passió de Yining per les noves capacitats i tecnologies la converteix en una defensora de la iniciativa global de RMN de flux/sobretaula (*benchtop/flow NMR*) a través de la xarxa de Merck & Co., Inc., a Rahway. Ha col·laborat amb parts internes i externes de la

xarxa per ser pionera en la combinació del primer mostrejador basat en sonda amb RMN de sobretaula (figura 3b) [11]. En resum, com a reconeixement dels seus notables èxits i contribucions a Merck & Co., Inc., a Rahway, Yining va ser honorada amb el prestigiós premi ACS Early Career Investigator Award el 2022 i, més recentment, també ha estat seleccionada com una de les guanyadores del premi Rising Star Award del 2025.

Referències

- [1] Ji, Y.; RIERA, A.; VERDAGUER, X. «Asymmetric intermolecular Pauson-Khand reaction of symmetrically substituted alkynes». *Org. Lett.*, 11 (2009), p. 4390-4393.
- [2] a) Ji, Y.; VERDAGUER, X.; RIERA, A. «Solvent and substituent effects on the photochemistry of norbornadiene-diarylacetylene Pauson-Khand adducts». *Chem. Eur. J.*, 17 (2011), p. 3942-3948; b) Ji, Y.; KHAIZOURANE, H.; WEIN, A. N.; VERDAGUER, X.; RIERA, A. «Helical atropisomers of strained phenanthrenes by photochemistry of aromatic Pauson-Khand cycloadducts». *Eur. J. Org. Chem.* (2012), p. 6058-6063.
- [3] MAO, B.; Ji, Y.; FAÑANÁS-MASTRAL, M.; CAROLI, G.; MEETSMA, A.; FERINGA, L. B. «Highly enantioselective synthesis of 3-substituted- γ -butenolide *via* palladium-catalyzed kinetic resolution of unsymmetrical allyl acetates». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 (2012), p. 3168-3173.

- [4] Ji, Y.; BRUECKL, T.; BAXTER, R. D.; FUJIWARA, Y.; SEIPLE, I. B.; SU, S.; BLACKMOND, D. G.; BARAN, P. S. «Innate C–H trifluoromethylation of heterocycles». *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 108 (2011), p. 14411–14415.
- [5] a) Ji, Y.; PLATA, E.; REGENS, C. S.; HAY, M.; SCHMIDT, M.; RAZLER, T. M.; QIU, Y.; GENG, P.; HSIAO, Y.; ROSNER, T.; EASTGATE, M. D.; BLACKMOND, D. G. «Mono-oxidation of bidentate bis-phosphines in catalyst activation: Kinetic and mechanistic studies of a Pd/xantphos-catalyzed CH functionalization». *J. Am. Chem. Soc.*, 137 (2015), p. 13272–13281; b) Ji, Y.; BENKOVICS, T.; BEUTNER, G. L.; SFOUGGATAKIS, C.; EASTGATE, M. D.; BLACKMOND, D. G. «Mechanistic insights into the vanadium-catalyzed Achmatowicz rearrangement of furfural». *J. Org. Chem.*, 80 (2015), p. 1696–1702; c) GALLAGHER, W. P.; SOUMAILLANT, M.; CHEN, K.; FOX, R. J.; HSIAO, Y.; MACK, B.; IYER, V.; FAN, J.; ZHU, J.; BEUTNER, B.; SILVERMAN, S. M.; FANFAIR, D.; GLACE, A. W.; FREITAG, A.; SWEENEY, J.; Ji, Y.; BLACKMOND, D. G.; EASTGATE, M. D.; CONLON, D. A. «Preparation of the HIV attachment inhibitor BMS-663068. Part 7. Development of a regioselective Ullmann–Goldberg–Buchwald reaction». *Org. Process Res. Dev.*, 21 (2017), p. 1156–1165.
- [6] Ji, Y.; LI, H.; HYDE, A.; CHEN, Q.; BELYK, K. M.; LEXA, K. W.; YIN, J.; SHERER, E. C.; WILLIAMSON, R. T.; BRUNSKILL, A.; REN, S.; CAMPEAU, L.-C.; DAVIES, I. W.; RUCK, R. T. «A rational pre-catalyst design for bis-phosphine mono-oxide palladium-catalyzed reactions». *Chemical Science*, 8 (2017), p. 2841–2851.
- [7] DiRocco, D. A.; Ji, Y.; SHERER, E. C.; KLAPARS, A.; REIBARKH, M.; DROPINSKI, J.; MATHEW, R.; PETER, M.; HYDE, A. M.; LIMANTO, J.; BRUNSKILL, A.; RUCK, R. T.; CAMPEAU, L.-C.; DAVIES, I. W. «A multifunctional catalyst that stereoselectively assembles prodrugs». *Science*, 356 (2017), p. 426–430.
- [8] a) Ji, Y.; DiRocco, D. A.; HONG, C.; WISMER, M. K.; REIBARKH, M. «Facile quantum yield determination via NMR actinometry». *Org. Lett.*, 20 (2018), p. 2156–2159. b) Ji, Y.; DiRocco, D. A.; KIND, J.; THIELE, C. M.; GSCHWIND, R. M.; REIBARKH, M. «LED – illuminated NMR spectroscopy: A practical tool for mechanistic studies of photochemical reactions». *ChemPhotoChem*, 3 (2019), p. 984–992.
- [9] a) Ji, Y.; BOTTECCHIA, C.; LÉVESQUE, F.; NARSHIMHAN, K.; LEHNHERR, D.; McMULLEN, J. P.; DALBY, S. M.; REIBARKH, M. «Benzylic photobromination for the synthesis of belzutifan: Elucidation of reaction mechanisms using in situ LED-NMR». *J. Org. Chem.*, 87 (2022), p. 2055–2062; b) BOTTECCHIA, C.; LÉVESQUE, F.; McMULLEN, J. P.; Ji, Y.; REIBARKH, M.; PENG, F.; TAN, L.; SPENCER, G.; NAPPI, J.; LEHNHERR, D.; NARSIMHAN, K.; WISMER, M. K.; CHEN, L.; LIN, Y.; DALBY, S. M. «Manufacturing process development for belzutifan». Part 2: «A continuous flow visible-light-induced benzylic bromination». *Org. Process Res. Dev.*, 26 (2022), p. 516–524.
- [10] a) KUHL, N.; TURNBULL, B. W. H.; Ji, Y.; LARSON, R. T.; SHEVLIN, M.; PRIER, C. K.; CHUNG, C. K.; DESMOND, R.; GUETSCHOW, E.; HE, C. Q.; ITOH, T.; KUETHE, J. T.; NEWMAN, J. A.; REIBARKH, M.; RIVERA, N. R.; SHANG, G.; WANG, Z.; ZEWGE, D.; THAISRIVONGS, D. A. «Utilizing biocatalysis and an unprecedented sulfolane-mediated reductive acetal opening to access nemtabrutinib from cyrene». *Green Chemistry*, 25 (2023), p. 606–613; b) ARMSTRONG, B. M.; BEHRE, T.; TURNBULL, B. W. H.; BISHARA, D.; HARTMANSHENN, C.; MCCARTHY, E.; MICHAEL WHITTINGTON, M.; Ji, Y.; JENKS, A.; DESMOND, R.; MUZZIO, D. J.; CORRY, J.; ZHAO, R.; KUHL, N.; CHUNG, C. K. «Integrating process development and safety analysis for scale-up of a diborane-generating reduction reaction». *Org. Process Res. Dev.*, 27 (2023), p. 763–774.
- [11] Ji, Y.; LIN, Z.; LAWSON, L.; FOLEY, D.; LÉVESQUE, F. L.; ESPINA, R.; ROBERT, H. «From at-line to online NMR: Coupling probe-based autosampler with benchtop NMR». *React. Chem. Eng.*, 8 (2023), p. 2270–2274.