



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

Töltött ágyas reaktorok alkalmazása áramlásos kémiai rendszerekben

Tézisfüzet

Szerző:

Földi Tamás

Témavezető:

Dr. Balogh György Tibor

Konzulens:

Dr. Huszthy Péter



RICHTER GEDEON

Richter Gedeon Nyrt.
Szintézistámogató laboratórium

2019

1. BEVEZETÉS

A negyedik ipari forradalomként emlegetett technológiai fejlődés napjainkban is tart, amely magába foglalja az infokommunikáció, az adatgyűjtés, az automatizálás, valamint a gépi tanulás előretörését.¹ A különböző iparágak képviselői ezáltal kiélezett versenyhelyzetbe kényszerülnek mind a termelékenység, a fenntarthatóság, a gazdaságosság és a gyorsaság tekintetében. Ez alól a vegyipar, illetve a szerteágazó, kémiai tudományokat alkalmazó ipari tevékenységek sem képezhetnek kivételt. A fenti kihívásokra kínál egyfajta megoldást a folyamatos üzemű áramlásos kémia (*flow chemistry*, FC). E megközelítés mind analitikai², mind pedig preparatív szerves kémiai alkalmazásának elterjedésében kiemelkedő szerepet játszottak magyar kutatócsoportok, amelyek közül a Darvas Ferenc által piacra dobott folyamatos katalitikus hidrogénezésre alkalmas H-Cube óriási szakmai és kasszasikert hozott.³

A FC alkalmazásának egyik nagy előnye a paraméterek kitűnő szabályozhatósága, amelyen keresztül fokozható a kémiai reakciók reprodukálhatósága, biztonságossága és szelektivitása, illetve visszaszorítható a nemkívánatos melléktermékek vagy a hulladékok képződése. Alkalmazásával könnyen méretnövelhető, fenntartható és gazdaságos folyamatok kidolgozására nyílik lehetőség.

Doktori munkám során az áramlásos kémia eszköztárán belül, töltött ágyas reaktorokat (*packed-bed reactor*, PBR) alkalmaztam három tématerületen. PBR-ban történő folyamatos üzemű *Michael-addíció*t és hozzá kapcsolt reagensfelesleg, illetve oldószer visszafogatást lehetővé tévő szerves oldószeres nanoszűrősen (OSN) alapuló módszert dolgoztunk ki. Továbbá koronaéterek makrociklizációját valósítottuk meg PBR-ban *Williamson-féle* éterképzésen keresztül. Harmadik tématerületként gyógyszerjelölt vegyületek porfirin alapú biomimetikus oxidációjára alkalmas módszereket fejlesztettünk ki, mind homogén porfirin katalízis, mind pedig heterogenizált vasporfirint tartalmazó PBR alkalmazásával.

2. IRODALMI HÁTTÉR

2.1. Áramlásos kémia és szerves oldószeres nanoszűrés

Első megközelítésben a laboratóriumi méretben is alkalmazható FC-t, leginkább a jelentősen kisebb átmérőjű áramlási csatornák különböztetik meg a petrolkémiaiban már több évtizede sikerrel alkalmazott folyamatos üzemű gyártó eljárásoktól.⁴ Ugyanakkor a szűk áramlási csatornában lamináris áramlás válik jellemzővé, amely szűk tartózkodásiidő eloszlást eredményez, ezáltal hozzájárul a reakcióidő kitűnő szabályozhatóságához. Emellett a kis átmérőjű áramlási csatornák jó keveredést biztosítanak, valamint kitűnő hőátadási tulajdonságokat kölcsönöznek az áramlásos kémiai reaktoroknak.⁵ Ezáltal biztosítva a reakcióparaméterek adott értéken tartását, amely megnövekedett biztonságosságot, reprodukálhatóságot és magasabb fokú

¹ Ley, S. V. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2018**, *57*, 5182–5183.

² Pungor, E.; Feher, Zs.; Nagy, G.; Toth, K.; Horvai, G.; Gratzl M. *Anal. Chim. Acta.* **1979**, *109*, 1–24.

³ Darvas, F.; Hessel, V.; Dorman, G. (Eds.) *Flow chemistry 1–2.*, De Gruyter: Berlin, Boston, **2014**.

⁴ Vaccaro, L. *Sustainable Flow Chemistry: Methods and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, **2017**.

⁵ Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583–4592.

robosztusságot eredményez.⁶ Az áramlásos kémiai reaktorral (*continuous-flow reactor* (CF)) sorba kapcsolt valós idejű analitikai eszközök alkalmazása pedig lehetőséget biztosít a kémiai folyamat szabályozására, valamint annak automatizálására.⁷

A PBR-ok szilárd reagens- vagy katalizátorszemcséket tartalmazó oszlopok, amelyekben a kémiai reakció a szilárd részecskék véletlenszerű elhelyezkedésével létrejött katalizátorágyon történő keresztül áramoltatás során játszódik le. Egyszerű, illetve széleskörű alkalmazhatóságuk, valamint a töltetek kézenfekvő karakterizálhatósága következtében a PBR alapú módszerek a legelterjedtebbek az áramlásos kémiai heterogén katalízis megvalósítására.⁸

A CF eljárások során jellemzően híg oldatok kerülnek alkalmazásra a szilárd anyag kiválás esélyének csökkentése céljából. A keletkező nagymennyiségű oldószerhulladék ökológiai lábnyoma jelentős, így a reaktánsokat alacsony koncentrációban alkalmazó eljárások csak az oldószer visszaforgatása mellett tekinthetők ténylegesen fenntarthatónak.⁹ Azonban az ezt lehetővé tévő folyamatos üzemű feldolgozási módszerek csak korlátozott számban állnak rendelkezésre.

Erre a problémára kínál megoldást a membrántechnológián alapuló szerves oldószeres nanoszűrés (OSN). A névből adódóan ezen membránok aktív rétege szerves oldószereknek ellenálló kerámia vagy polimer anyagú, pórusátmérőjét tekintve pedig a nanométeres mérettartományba esik, így a membránműveletek felosztásában az ultraszűrés, illetve a reverz ozmózis között foglal helyet. Az OSN nyomáskülönbség hatására alkalmas a molekulák méretük alapján történő megkülönböztetésére, illetve elválasztására, az 50–2000 Da molekulatömeg tartományban. Az OSN ezáltal lehetőséget biztosít új, akár folyamatos üzemű tisztítási, termékkoncentráció-növelő vagy oldószer visszanyerésre alkalmas módszerek kidolgozására.¹⁰ Annak ellenére, hogy a folyamatos üzemű reaktorok és az OSN membrán modulok könnyen integrálhatóak, valamint együttes alkalmazásuk számos előnnyel járhat, a szakirodalomban erre ezidáig csak kevés példa található. Hasonló összeállításban az OSN-t főleg homogén katalizátorok visszaforgatására,¹¹ valamint oldószercsere megvalósítására használták.¹²

2.2. Piridino-18-korona-6-éterek előállítása és szelektivitása

Az élő szervezetben lejátszódó biológiai folyamatok jelentős hányadában találunk szelektív transzformációkat vagy transzportfolyamatokat. Ilyenek például az enzimmkatalizált átalakítások, vagy a biológiai membránokon keresztül történő szelektív iontranszport. A szelektivitást a molekuláris felismerés jelenségével magyarázhatjuk, amely alatt egy molekula (gazdamolekula) azon képességét értjük, hogy az azt körülvevő anyagháalmazból képes szelektíven kiválasztani egy másik molekulát vagy

⁶ Koenig, S. G.; Sneddon, H. F. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 1418–1419.

⁷ Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Smith, C. D.; Tranmer, G. K. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5231–5234.

⁸ Munirathinam, R.; Huskens, J.; Verboom, W. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 1093–1123.

⁹ Yaseneva, P.; Plaza, D.; Fan, X.; Loponov, K.; Lapkin, A. *Catal. Today*, **2015**, *239*, 90–96

¹⁰ Sholl, D. S.; Lively, R. P. *Nature*, **2016**, *532*, 435–437.

¹¹ Cseri, L.; Fodi, T.; Kupai, J.; T. Balogh, G.; Garforth, A.; Szekely, G. *Adv. Mater. Lett.*, **2017**, *8*, 1094–1124.

¹² Peeva, L.; Da Silva Bungal, J.; Heckenast, Z.; Brazy, F.; Cazenave, F.; Livingston, A. *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2016**, *55*, 13774–13777.

iont (vendégmolekulát) és azzal rendezett szerkezetet (komplexet) alkotni. Az így létrejött komplexeket intermolekuláris másodlagos kötőerők tartják össze, amelyek több ponton hatnak. Az 1960-as évekig a molekuláris felismerést kizárólag biológiai jelenségeként tartották számon, amely elképzelést C. J. Pedersen a koronaéterek szintézisével és komplexképzésük vizsgálatával változtatott meg.¹³

A molekuláris felismerés speciális esete az enantiomerfelismerés, amely a vendégmolekulák enantiomerjeinek királis gazdamolekulával történő megkülönböztetését jelenti. A királis koronaéterek enantiomerfelismeréséről elsőként Cram és munkatársai számoltak be protonált primer aminok enantiomerjeinek sikeres elválasztását követően.¹⁴ Ma a királis koronaétereket szelektív komplexképző képességük miatt széles körben alkalmazzák mesterséges szelektormolekulákként, például a folyadékkromatográfiában szilárd hordozóhoz rögzítve királis állófázisokként.¹⁵ Izatt és munkatársai piridino-koronaéterek vizsgálata során protonált primer aminokkal szembeni kivételes komplexképzési tulajdonságokat tapasztaltak, amely jelenséget a makrogyűrűben található nitrogénatomnak, valamint az aromás gyűrű jelenlétének tulajdonítottak.¹⁶

Az enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek előállítását hagyományosan hosszú lineáris szintézis útján végzik, amelynek kritikus lépése a makrociklizáció. A gyűrűzárást Williamson-féle éter szintézissel valósítják meg, ahol a bifunkciós primer-, illetve szekunder-alkoholok NaH-del történő deprotonálását követően az *O*-alkilezés bifunkciós tozilátokkal történik.^{17,18} Ezen szakaszos üzemű reakciók lassan játszódnak le (3–120 h), emellett csak közepes vagy rossz termeléssel szolgáltatják a kívánt koronaétereket. A szelektormolekulaként történő alkalmazáshoz szükséges nagyobb anyagmennyiség gazdaságos előállítása érdekében indokolt a szintézis fejlesztése.

2.3. A gyógyszermetabolizmus vizsgálata

A gyógyszerhatóanyagok emberi szervezetben végbemenő metabolizmusának vizsgálata a gyógyszerkutatás egyik kiemelt feladata. Ennek kapcsán a kutatás korai fázisában a célzott szerkezeti optimalizálás során elsősorban a gyógyszerjelölt vegyületek metabolikus stabilitását vizsgálják. A keletkező metabolitok azonosítása lehetőséget biztosíthat a metabolikusan érzékeny szerkezeti részletek felderítésén és az ezáltal irányított optimalizáción keresztül a kívánt metabolikus viselkedés elérésére.¹⁹ A megfelelő *in vitro* – *in vivo* transláció biztosítása céljából, az elsődleges metabolizmus vizsgálata jellemzően májsejtek, májmikroszóma vagy izolált enzimek

¹³ Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 7017–7036.

¹⁴ Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Hoffman, D. H.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4569–4576.

¹⁵ Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**

¹⁶ Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3313–3361.

¹⁷ Izatt, R. M.; Wang, T.; Hathaway, J. K.; Zhang, X. X.; Curtis, J. C.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Huszthy, P. J. *Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1994**, 17, 157–175.

¹⁸ Horváth, G.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4573–4583.

¹⁹ Nassar, A. F. *Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications*; Nassar, A. F., Hollenberg, P. F., Scatina, J., Eds.; Wiley-VCH: New Jersey, **2009**.

felhasználásával történik.²⁰ Habár a felsorolt *in vitro* modellek kemo-, illetve regioselektivitását a biológiai eredetük biztosítja, hátrányuk, hogy viszonylag költségesek és alkalmazásuk során csak kis anyagmennyiségben képződnek a kérdéses metabolitok. A direkt metabolitszintézisre számos biomimetikus, vagyis a szervezetben lejátszódó, általában a citokróm P450 (CYP450) enzimek működését modellező *in vitro* kémiai rendszer ismert a szakirodalomban.²¹ Ilyenek az elektrokémiai úton aktivált enzimikus rendszerek, az elektrokémiai oxidáció, a *Fenton-reakció* vagy a különböző fémkomplexek által katalizált oxidációs reakciók. Ezek közül a gyógyszermetabolitok előállítására a mesterséges metalloporfirinek alkalmazó biomimetikus oxidációkat övezi a legnagyobb érdeklődés, vélhetően a CPY450 aktív helyén található protoporfirin IX egységgel analóg szerkezetük következtében.²²

A hem-fehérjék modellezésére elsőként a szintetikus egyszerűen előállítható *mezo*-tetrafenil-porfirin vaskomplexeit (FeTPP) alkalmazták biomimetikus reakciókban, azonban e komplexek oxidációs reakciókban történő felhasználása során azt tapasztalták, hogy könnyen degradálódnak az oxidatív közeg hatására. Emellett az oldószertől vagy a közeg pH-jától függően jellemző rájuk az inaktív, ún. μ -oxo-dimerek képződése.²³ A porfirin ligandumok szintetikus módosításával különböző reaktivitású, polaritású, oldhatóságú és kémiai stabilitású származékok előállításáról számoltak be.²⁴ A szintetikus metalloporfirinekből oxidálószer hatására az oxidálószer minőségétől, a porfirin ligandum szerkezetétől, a jelenlévő axiális ligandumtól, a reakcióközegtől és annak pH-jától függően különböző aktivált állapotú komplexek képződnek, amelyek aránya és szerkezete határozza meg a szubsztrátokkal szemben makroszkópiusan megfigyelhető reaktivitásukat.²⁵ A porfirinkomplexek katalitikus aktivitását a fentiek mellett nagymértékben befolyásolja az oxidatív közegben mutatott kémiai stabilitásuk.²⁶ Az oxidálószer hatására bekövetkező degradációjuk feltételezhetően az élő szervezetben lejátszódó folyamatokhoz hasonló intermediereken keresztül játszódik le.²⁷ Homogén katalitikus rendszerben azonban elképzelhető a porfirinkomplexekre nézve bimolekuláris öndegradáció, amely visszaszorítható a ligandumok nagy térkitöltésű csoportokkal történő szubsztitúciójával vagy a metalloporfirinek heterogenizálásával.²⁸ A megfelelően módosított szilárd hordozó felületén történő rögzítés megvalósítható a ligandumon keresztül kovalens-, vagy ionos kötés kialakításával, valamint a központi fémion koordinációja által.

²⁰ Lohmann, W.; Karst, U. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2008**, *391*, 79–96.

²¹ Nowak, P.; Woźniakiewicz, M.; Kościelniak, P. *Trends Anal. Chem.*, **2014**, *59*, 42–49.

²² Chorghade, M. S.; Hill, D. R.; Lee, E. C.; Pariza, R. J.; Laboratories, A. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 753–756.

²³ Dolphin, D. *The Porphyrins V5: Physical Chemistry*, Elsevier: Amsterdam, **2012**.

²⁴ Mauner, B. *General Overview on Oxidations Catalyzed by Metalloporphyrins*; Montanari, F., Casella, L., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Netherlands, **1994**.

²⁵ Wolak, M.; Van Eldik, R. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 4873–4883.

²⁶ Nam, W.; Han, H. J.; Oh, S.-Y.; Lee, Y. J.; Choi, M.-H.; Han, S.-Y.; Kim, C.; Woo, S. K.; Shin, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8677–8684.

²⁷ Lente, G.; Fábrián, I. *Dalt. Trans.*, **2007**, 4268–4275.

²⁸ Nappa, M. J.; Tolman, C. A. *Inorg. Chem.*, **1985**, *24*, 4711–4719.

3. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A közepes áteresztőképességű (MTS) biomimetikus oxidációk során mérőtálcát (96 lyukú plate) és HPLC-MS detektálást alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását a reakcióoptimalizálások során VRK, VRK-MS, valamint HPLC-MS technikákkal követtük. Az anyagok tisztítására oszlopkromatográfiát, preparatív rétegekromatográfiát, illetve preparatív HPLC-t használtunk. Az előállított vegyületek tisztaságát HPLC-MS, szerkezetét ^1H és ^{13}C NMR, illetve HRMS módszerekkel igazoltuk.

Az áramlásos kémiai reakciók során fecskendő- vagy HPLC pumpákat alkalmaztunk a reakcióelegyek továbbítására. Az eszközök csatlakoztatásához teflon vagy rozsdamentes acél csöveket (1,59 mm külső átmérő, 0,51 mm belső átmérő), PEEK foglalatokat és PEEK összekötő elemeket (0,51 mm belső átmérő) használtunk. Töltött ágyas reaktorként állítható ágymagasságú üveg oszlopokat vagy rozsdamentes acél oszlopokat alkalmaztunk.

A membrántechnikát és a membránseparációt egyedi gyártású membránmodul alkalmazásával, egy kivételével kereskedelmi forgalomban kapható membránokkal végeztük. A polibenzimidazol (PBI) membránt membránöntés technológiájával állítottuk elő 26 t%-os PBI-t és 1,5 t% lítium-klorid stabilizátort tartalmazó *N,N*-dimetil-acetamid (DMA) membrán prekursor oldat, valamint szövetmentes polipropilén tartóréteg felhasználásával.

A polimerhez kötött bázisok szerkezetét a használatot megelőzően, illetve használat után FTIR módszerrel vizsgáltuk.

Az immobilizált porfrinkomplexek morfológiai vizsgálatát pásztázó-elektronmikroszkópiával (SEM), míg felületi elemi összetétel vizsgálatukat a készülékhez kapcsolt energiadisziperzív detektorral (EDS/EDX/EDAX, Si(Li)) végeztük.

A vastartalom meghatározása induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometriás (ICP-OES) módszerrel történt.

4. EREDMÉNYEK

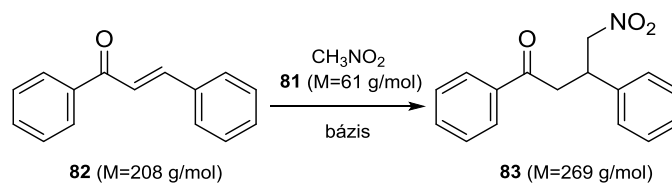
4.1 Oldószer és reagensfelesleg visszaforgatása membrántechnológiával [I.]

A gyógyszeripari szintézisek során keletkező hulladék 90%-át a felhasznált oldószeres tesz ki, amely a környezetvédelmi szempontok mellett jelentős költségekkel jár. A folyamatos gyártó eljárások, mint az áramlásos kémiai reaktorok alkalmazása, különösen a kapcsolt folyamatos feldolgozási műveletek segítségével fenntartható alternatívát jelenthetnek, azonban alkalmazásukra ezidáig kevés példa ismert a szakirodalomban.²⁹ Munkánk során összeállítottunk egy PBR-ből és egy sorba kapcsolt OSN membránmodulból álló hibrid rendszert, amely képes a reaktorból kilépő reakcióelegy folyamatos üzemű feldolgozására. A membrán retentátum oldalán a nagy molekulatömegű termék marad vissza megnövelt koncentrációban, míg a kismolekulás

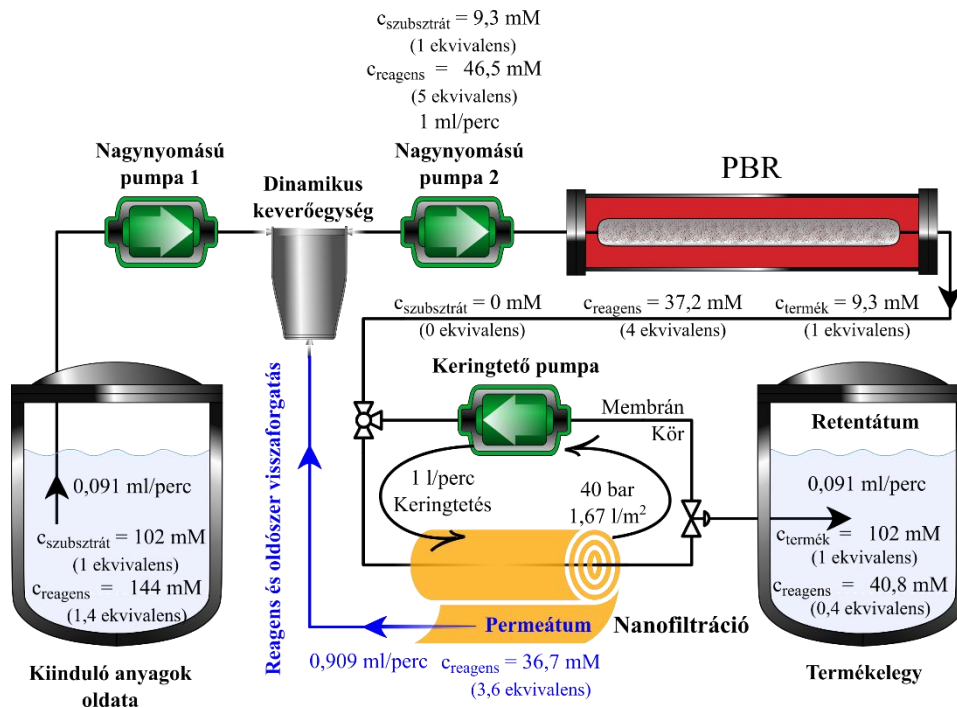
²⁹ Bana, P.; Örkényi, R.; Lövei, K.; Lakó, Á.; Túrós, G. I.; Éles, J.; Faigl, F.; Greiner, I. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2017**, *25*, 6180–6189.

oldószer és a reagens átjut a membránon, amely lehetővé teszi visszaforgatásukat.

A modellreakcióként a C–C kötés kialakítását eredményező Michael-addíciót választottuk. Az áramlásos kémiai reakció paramétereinek (oldószer, hőmérséklet, katalizátor, reagensfelesleg és tartózkodási idő) megfelelő megválasztásával elértük, hogy a polimerhez kötött trialkil-amin bázissal töltött PBR-ből kilépő reakcióelegy (hosszútávú üzemeltetés során is) csak a kívánt terméket és a reagensként alkalmazott nitrometán feleslegét tartalmazta acetonban (1. ábra). A membránszeparáció optimalizálása során meghatároztuk a termék leghatékonyabb visszatartását eredményező paramétereket (membrán minősége, nyomás, retentátum-permeátum arány) elfogadható fluxus mellett. Ezen vizsgálatok alapján a kereskedelmi forgalomban kapható Duramem150 polimer aktív réteget tartalmazó membránt választottuk.



1. ábra Nitrometán (81) báziskatalizált Michael-addíciója transz-kalkonra (82) (zárójelben a molekulatömegek szerepelnek).

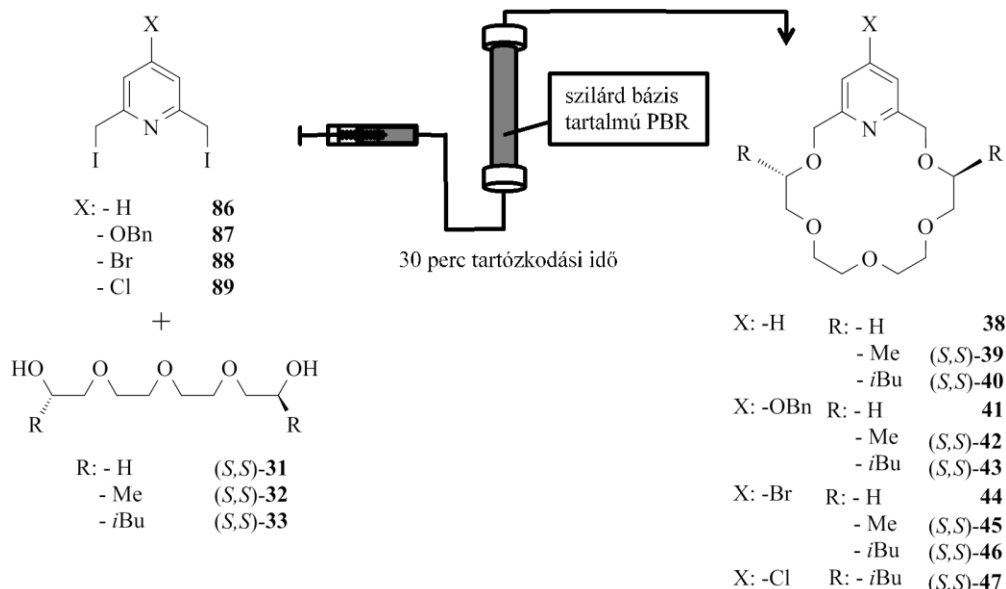


2. ábra A hibrid rendszer kísérleti elrendezése a reagens és oldószer visszaforgatásakor.

A PBR és a membránmodul összekapcsolásával az egyensúlyi koncentrációk beállta után megvalósítottuk a reagensfelesleg, illetve az oldószer visszaforgatását, amelyet a hatékonyság csökkenése nélkül üzemeltettünk több mint 6 héten keresztül (2. ábra). A membránmodul lehetővé tette az oldószer 90,9%-ának, míg a reagensfelesleg 90%-ának visszaforgatását az OSN nélküli folyamatos szintézishez viszonyítva. Ennek következtében a folyamatra számított E-faktor, illetve ökológiai lábnyom rendre 91% és 19%-kal csökkent.

4.2. Piridino-18-korona-6-éter szintézisek gyűrűzárási lépésének optimalizálása töltött ágyas reaktorban [II.]

A funkcionális piridino-18-korona-6-éterek a királis kromatográfiában alkalmazott állófázisok értékes prekursorai lehetnek, ezért költséghatékony és reprodukálható előállításuk nagy érdeklődésre tart számot. A **38**–(*S,S*)-**47** koronaéterek megfelelő ditozilát-származékokból kiinduló szakaszos üzemű szintézise megtalálható a szakirodalomban (3. ábra).³⁰



3. ábra A folyamatos üzemű, koronaétert eredményező makrociklizációs reakciók kísérleti elrendezése.

Munkánk során PBR-ban valósítottuk meg a **38**–(*S,S*)-**47** akirális, illetve királis koronaéterek szintézisét, amelyhez a szilárd anyag kiválásának elkerülése végett szükség volt a tozilát távozócsoportok jodidra cserélésére.

A makrociklizációk során a bifunkciós primer- vagy szekunder alkoholok deprotonálására a korábban alkalmazott NaH erős bázis helyett a kevésbé veszélyes és olcsóbb KOH tartalmú töltött ágy is megfelelőnek bizonyult. Az optimalizált paraméterekkel végrehajtott reakciók a korábban közölteknél magasabb termelésértékekkel szolgáltatták a piridino-koronaétereket, mindössze 30 perc tartózkodási idő mellett (1. táblázat). A módszert egy további éter szintézisében is sikerrel alkalmaztuk.

³⁰ a) Uiterwijk, J. W. H. M.; Van Staveren, C. J.; Reinhoudt, D. N.; Den Hertog Jr., H. J.; Kruijs, L.; Harkema, S. J. *Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1575–1587.
 b) Izatt, R. M.; Wang, T.; Hathaway, J. K.; Zhang, X. X.; Curtis, J. C.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Huszthy, P. *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1994**, *17*, 157–175.
 c) Samu, E.; Huszthy, P.; Horváth, G.; Szöllosy, Á.; Neszmélyi, A. **1999**, *10*, 3615–3626.
 d) Huszthy, P.; Kertesz, J.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Redd, J. T. *J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, *38*, 1259–1264.
 e) Horváth, G.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4573–4583.
 f) Szemenyei, B.; Móczár, I.; Pál, D.; Kocsis, I.; Baranyai, P.; Huszthy, P. *Chirality*, **2016**, *28*, 562–568.
 g) Tahri, A.; Cielen, E.; Van Aken, K. J.; Hoornaert, G. J.; De Schryver, F. C.; Boens, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1999**, *2*, 1739–1748.
 h) Kupai, J.; Huszthy, P.; Katz, M.; Tóth, T. *Arkivoc* **2012**, *ix*, 134–145.

1. Táblázat A 38–(*S,S*)-47 koronaéterek irodalomban közölt szakaszos üzemű, illetve PBR-ban történő makrociklizációjának összehasonlítása.

Sorszám	Koronaéter	X	R	Folyamatos üzemű termelés ^a (%)	Szakaszos üzemű termelés ^b (%)	Reakcióidő ^c (h)
1	38	H	H	81	55	3
2	(<i>S,S</i>)- 39	H	Me	88	56	48
3	(<i>S,S</i>)- 40	H	<i>i</i> Bu	82	45	96
4	41	OBn	H	63	47	120
5	(<i>S,S</i>)- 42	OBn	Me	74	34	17
6	(<i>S,S</i>)- 43	OBn	<i>i</i> Bu	69	21	96
7	44	Br	H	39	32	16
8	(<i>S,S</i>)- 45	Br	Me	34	8	48
9	(<i>S,S</i>)- 46	Br	<i>i</i> Bu	33	12	48
10	(<i>S,S</i>)- 47	Cl	<i>i</i> Bu	76	13	48
11 ^d	(<i>S,S</i>)- 42	OBn	Me	–	76 ^a	24

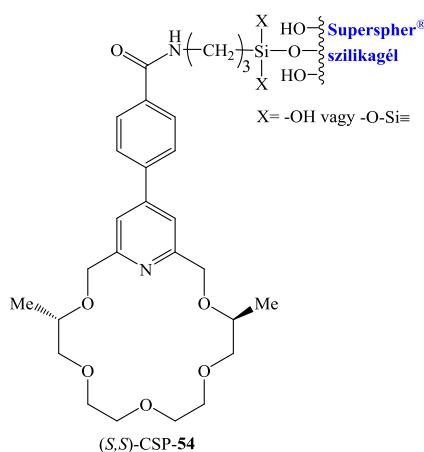
^aHPLC területarányok alapján számolt értékek. 1,5 ekv. díjódvegyületet alkalmazva, PBR-ban 30 perc tartózkodási idővel.

^bA szakirodalomban közölt izolált termelések. ^cA szakirodalomban közölt reakcióidők.

^dKOH-val lombikban végzett makrociklizáció.

4.3. Piridino-18-korona-6-éter alapú királis állófázis elválasztóképességének vizsgálata [III.]

Kutatócsoportunkban az (*S,S*)-**42** prekursorból korábban előállították és protonált primer aralkilaminok elválasztására sikeresen alkalmazták az (*S,S*)-CSP-**54** királis állófázist (4. ábra).³¹



4. ábra Az (*S,S*)-CSP-**54** királis állófázis szerkezete.

Munkánk során a vizsgált analitok körét három további aromás primer aminnal valamint hat aminosavészterrel bővítettük ki. Az (*S,S*)-CSP-**54** királis állófázis alkalmasnak bizonyult az 1-(fenil)etil-amin (PEA) mellett az alanin-benzilészter (Ala-OBn), a fenilalanin-benzil-, valamint metilészter (Phe-OBn, Phe-OMe) és a glutaminsav-dibenzilészter (Glu-diOBn) enantiomerjeinek hatékony, legalább alapvonali elválasztására ($R_s > 1,5$), míg a fenilglicin-metilészter (PhGly-OMe) esetében $R_s = 1,43$ elérését tette lehetővé. Egyedül a 1,2-bisz-(2-hidroxifenil)-

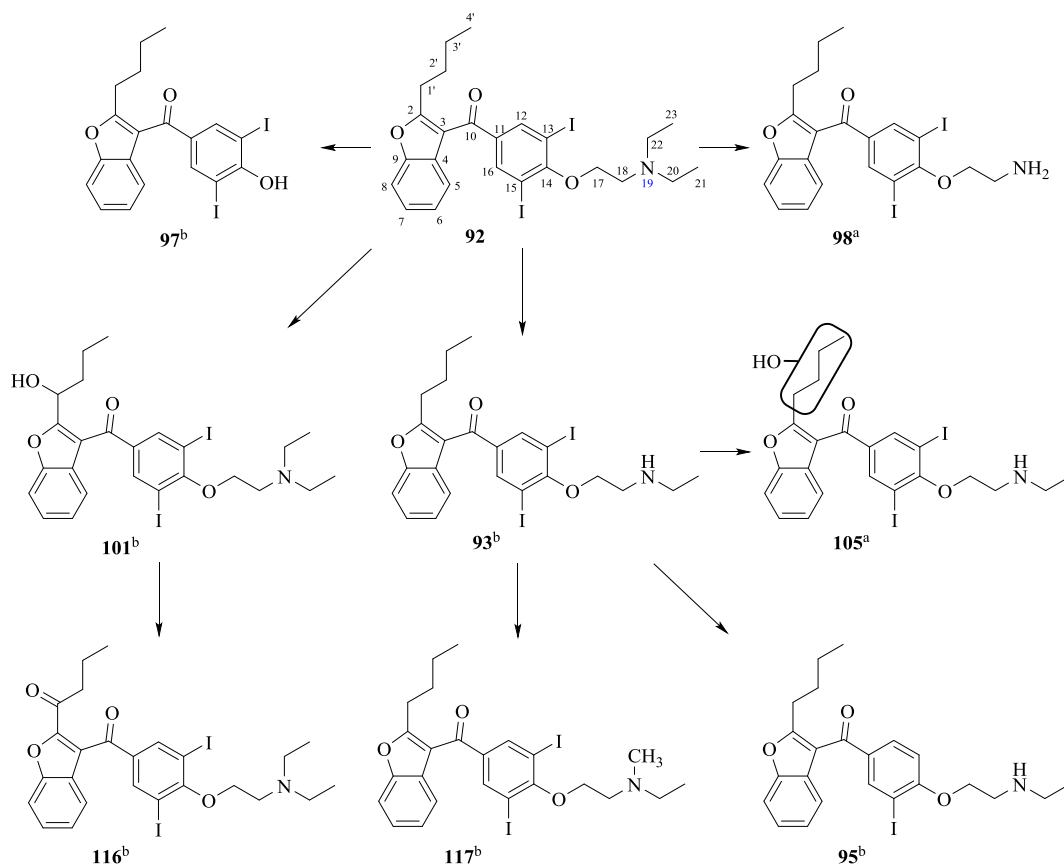
³¹ Kupai, J.; Lévai, S.; Antal, K.; Balogh, G. T.; Tóth, T.; Huszthy, P. **2012**, 23, 415–427.

etiléndiamin (HPEN) esetében tapasztaltunk alacsony α , illetve R_s értékeket, amelynek háttérében feltehetően a molekulán belüli egymással versengő két aminocsoport áll.

4.4. Biomimetikus gyógyszermetabolit szintézis szakaszos és áramlásos kémiai reaktorban [IV.]

A gyógyszerkutatás korai fázisában alkalmazható közepes áteresztőképességű (MTS), biomimetikus metabolit szintézismódszert fejlesztettünk ki negyvenhárom ismert gyógyszerhatóanyag bevonásával. A modellben a vízoldható 5,10,15,20-tetrakis(4-szulfonatofenil)porfirin vaskomplexét (FeTSPP) alkalmaztuk katalizátorként különböző pH-jú MeOH–vízes puffer tartalmú oldószerkelegyekben *tert*-butil-hidroperoxid (*t*BuOOH), hidrogénperoxid (H_2O_2) vagy nátrium-perjodát ($NaIO_4$) oxidálószerrel jelenlétében. A HPLC-MS detektálással összekapcsolt mérőtálca alapú módszer gyors reakcióparaméter-optimalizálást tett lehetővé a célzott metabolit szintézishez.

Módszerünk validálására a gyógyászatban súlyos szívritmuszavarok kezelésére és megelőzésére alkalmazott **92** amidaron hatóanyagot választottuk, amelynek emberi szervezetben történő metabolizmusa főként a CYP450 enzimrendszerhez köthető. Különböző reakciókörülmények mellett az 5. ábrán, illetve a 2. táblázatban szereplő oxidált termékeket izoláltuk szakaszos biomimetikus reakciók méretnövelését követően.



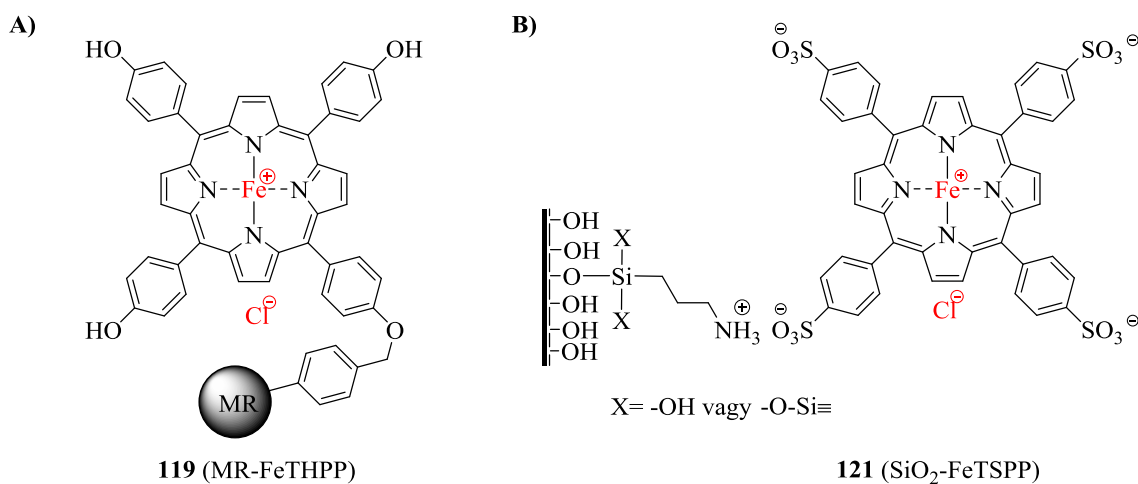
5. ábra Az amidaron (**92**) biomimetikus oxidációja során előállított metabolitok és oxidált termékek feltételezett szerkezete ^a)HRMS, valamint ^b)HRMS és NMR mérések alapján.

10. táblázat. A biomimetikus oxidációkban *t*BuOOH, H₂O₂ vagy NaIO₄, valamint különböző pH-jú pufferek alkalmazásával kapott reakcióelegyek UV-vis kromatogramjainak területarányai, amely értékeket három párhuzamos kísérlet eredményeinek átlagaként számítottuk. Az átlagos eltérés kevesebb volt, mint ±2%.

Meta- bolit	Oxidálószer																	
	<i>t</i> BuOOH						H ₂ O ₂						NaIO ₄					
	pH																	
	2,75	3,6	4,0	4,5	5,0	5,6	2,75	3,6	4,0	4,5	5,0	5,6	2,75	3,6	4,0	4,5	5,0	5,6
93^a	—	14	29	67	78	78	3	38	52	60	62	49	20	68	65	56	29	19
95^a	—	—	3	10	10	8	—	—	1	1	1	1	—	—	1	1	—	—
97^a	—	—	—	—	—	—	—	4	10	18	19	19	—	—	—	—	—	—
98^a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	4	6	10	9	7
101^b	17	7	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
105^a	—	4	4	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	3	2	3	3	1
116^b	20	19	10	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
117^b	2	11	14	8	1	—	—	—	—	—	—	—	1	4	5	7	11	10
92	41	31	23	4	1	1	91	47	25	9	1	16	64	—	—	—	—	—
Egyéb	20	13	14	9	10	11	3	10	11	12	16	15	8	20	21	24	48	62

^a92 ismert metabolitja. ^bBiomimetikus oxidált termék.

A porfirin komplexek oxidatív közegben bekövetkező gyors degradációjának háttérbeszorítására kovalens kötésen keresztül *Merrifield-gyanta*, valamint elektrosztatikus kölcsönhatáson keresztül 3-aminopropil-csoportokkal módosított szilikagél felületéhez rögzített szilárd fázisú katalizátorokat állítottunk elő (6. ábra), amelyeket töltött ágyas reaktorban alkalmaztunk a **92** amidaron metabolitjainak előállítására. Ezek közül a **121** elektrosztatikus kölcsönhatáson keresztül rögzített porfirinkatalizátor-töltet bizonyult a hatékonyabbnak az emberi szervezetben is fő metabolitként számontartott **93** *N*-deztetil-amidaron előállítására vonatkozó 92,3 mg/nap termelékenység és a 74% konverzió elérésével.



6. ábra A) 119 *Merrifield*-gyatához rögzített FeTHPP, illetve **B) 121** elektrosztatikus kölcsönhatáson keresztül rögzített FeTSPP porfirinkatalizátorok szerkezete.

5. TÉZISEK

1. Elsőként alkalmaztunk folyamatos áramlásos kémiai reaktorhoz kapcsolt szerves oldószeres nanoszűrő membránmodult *in situ* oldószer és reagensfelesleg visszaforgatásra. Kísérletekkel igazoltuk, hogy a kapcsolt rendszer alkalmazása kb. 90%-kal kevesebb oldószer és reagens felhasználást, emellett 11-szeres termékkoncentráció növekedést eredményezett, ily módon jelentősen növeltük a folyamatos áramú reaktor üzemeltetésének fenntarthatóságát. [I]
2. Kísérletileg igazoltuk, hogy nitrometán *Michael-addíciója* során a töltött ágyas reaktorban alkalmazott polimerhez kötött trialkil-amin katalizátor aktivitásának csökkenését a nitrometánnal történő mellékreakciója okozza. A kezdetben alkalmazott, dialkil-benzilamincsoportokat tartalmazó bázikus polimert lecserélve a benzil-helyzetű szénatomot nélküli trialkil-amin-csoportokkal módosított polimerre a katalizátor dezaktiválódás mértékét jelentősen visszaszorítottuk. [I]
3. Elsőként valósítottuk meg akirális és királis piridino-18-korona-6-éterek makrociklizációját folyamatos áramú, töltött ágyas reaktorban. A módszerfejlesztés során a tozilát távozócsoportot jodidra cserélve kiküszöböltük a reaktor dugulását eredményező szilárd anyag kiválást. A bifunkciós primer- vagy szekunder-alkoholok deprotonálását az irodalomban közölt NaH helyett a kevésbé veszélyes és olcsóbb KOH-val valósítottuk meg, így lényegesen rövidebb reakcióidővel és jobb termeléssel tudtuk megvalósítani a koronaéterek szintézisét. Bebizonyítottuk, hogy a módszer alkalmas egyéb éterek szintézisére is. [II]
4. Aromás oldalkaron keresztül kapcsolt királis piridino-18-korona-6-éter szelektort tartalmazó HPLC állófázis vizsgálata során megállapítottuk, hogy protonált primer aralkilaminok mellett, aromás aminosav-észterek enantiomerjeinek elválasztásában is sikerrel alkalmazható. [III]
5. Elsőként alkalmaztunk szilárd hordozó felületéhez ionos kötéssel rögzített metalloporfirint töltött ágyas reaktorban gyógyszermetabolitok előállítására. A módszer alkalmazásával megvalósítottuk az amidaron gyógyszerhatóanyag emberi szervezetben keletkező egyik fő metabolitjának direkt szintézisét, miközben az

azonos sztöchiometriával megismételt homogén szakaszos összehasonlító kísérlethez képest magasabb termelést értünk el. [IV]

6. Kidolgoztunk egy új közepes áteresztőképességű metalloporfirin alapú *in vitro* biomimetikus oxidációra képes módszert. Megmutattuk, hogy a 96-lyukú mérőtálca alapú módszer HPLC-MS analízissel kombinálva gyors reakcióparaméter optimalizálást, ezáltal célzott metabolitszintézist tesz lehetővé. Méretnövelt módszerünkkel előállítható oxidatív metabolitok mennyisége és tisztasága lehetővé tette a vegyületek NMR és HRMS által történő szerkezetmeghatározását. [IV]

6. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK

A hatékony, robusztus és jól szabályozható áramlásos kémiai szintézisek nagy érdeklődésre tartanak számot a gyógyszer-, illetve a finomvegyszergyártás területén. A szintetikus lépésekhez *in-line* kapcsolható, reagensfelesleg és oldószer-visszaforgatást lehetővé tévő rendszerünk nagyban hozzájárulhat fenntarthatóságuk növeléséhez.

A piridino-koronaéterek makrociklizációjának hatékony, folyamatos üzemű szintézisének kidolgozása lehetőséget biztosít a piridino-koronaéter alapú királis állófázisok előállításának költségeinek csökkentésére. Továbbá, módszerünk alkalmas egyéb éterek folyamatos üzemű szintézisének megvalósítására.

Gyógyszerhatóanyagok metabolitjainak direkt szintézisét lehetővé tévő porfirin alapú oxidációs rendszerünket már számos esetben sikerrel alkalmaztuk a Richter Gedeon Nyrt. gyógyszerjelölt molekuláinak metabolizmusának előrejelzésében. A módszer további gyógyszeripari hasznosítása várható a jövőben.

7. KÖZLMÉNYEK

7.1. Az értekezés alapját képező közlemények:

- I. **Fódi, T.**; Didaskalou, C.; Kupai, J.; Balogh, Gy. T.; Huszthy, P.; Székely, Gy.: Nanofiltration-Enabled In Situ Solvent and Reagent Recycle for Sustainable Continuous-Flow Synthesis, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 3435–3444.
[IF: 7,411; FID: 30]
- II. **Fódi, T.**; Kupai, J.; Túrós, Gy.; Németh, T.; Rojik, E.; Riethmüller, E.; Balogh Gy. T.; Huszthy, P.: Application of flow chemistry to macrocyclization of crown ethers, *J. Flow. Chem.* **2016**, *6*, 279–301.
[IF: 1,768; FID: 0]
- III. Lévai, S.; Németh, T.; **Fódi, T.**; Kupai, J.; Tóth, T.; Huszthy, P.; Balogh, Gy. T.: Studies of a pyridino-crown ether-based chiral stationary phase on the enantioseparation of biogenic chiral aralkylamines and α -amino acid esters by high-performance liquid chromatography, *J Pharm Biomed Anal.* **2015**, *115*, 192–195.
[IF: 3,169; FID: 7]
- IV. **Fódi, T.**; Ignác, G.; Decsi, B.; Béni, Z.; Túrós, Gy. I.; Kupai, J.; Balogh-Weiser, D.; Greiner, I.; Huszthy, P.; Balogh, Gy. T.: Biomimetic Synthesis of Drug Metabolites in Batch and Continuous-Flow Reactors, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9385–9392.
[IF: 5,160; FID: 0]

7.2. Egyéb közlemények

- V. Kormos, A.; Sveiczer, A.; **Fódi, T.**; Rohonczi, Á.; Huszthy, P.: Synthesis of novel 18-crown-6 type ligands containing a phenothiazine 5,5-dioxide unit, *Arkivoc* **2013**, (iv), 227–239.
[IF: 1,076; FID: 3]
- VI. Németh, T.; Lévai, S., **Fódi, T.**; Kupai, J.; Túrós, Gy.; Tóth, T.; Huszthy, P.; Balogh, Gy. T.: A Novel Method for the Preparation of a Chiral Stationary Phase Containing an Enantiopure Acridino-18-Crown-6 Ether Selector, *J. Chromatogr. Sci.* **2015**, *53*, 431–435.
[IF: 1,320; FID: 1]
- VII. Cseri, L.; **Fódi, T.**; Kupai, J.; Balogh, Gy. T.; Garforth, A.; Szekely, Gy.: Membrane-assisted catalysis in organic media, *Adv. Mat. Lett.* **2017**, *8*, 1094–1124.
[IF(2014): 1,460; FID: 5]

7.3. Az értekezés témájában tartott szóbeli előadások:

- VIII. **Fódi T.**, Ignác G., Kupai J., Balogh Gy. T., Huszthy P.: Szintetikus metalloporfirinek alkalmazása gyógyszervegyületek biomimetikus oxidációjában, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülés **2017**, Balatonszemes.
- IX. **Fódi T.**, Didaskalou C., Kupai J., Balogh G. T., Huszthy P. , Szekely G.: Membrane assisted continuous-flow reactions, 6th European Young Engineers Conference **2017**, Varsó.
- X. **Fódi T.**, Kupai J., Túrós Gy., Balogh Gy. T., Huszthy P.: Flow chemistry in macrocyclization of crown ethers, 5th European Young Engineers Conference **2016**, Varsó.
- XI. **Fódi T.**, Katz M., Kupai J., Tóth T., Balogh G. T., Dr. Huszthy P.: Új piridino-18-korona-6-éter alapú királis állófázis prekurzorának szintézise, MTA Szteroid és Terpenoidkémiai Munkabizottság ülése **2014**, Szeged.
- XII. **Fódi T.**, Kupai J., Lévai S., Németh T., Balogh Gy. T., Huszthy P.: Piridino-18-korona-6-éter alapú új királis állófázis előállítás és enantiomer-elválasztóképességének összehasonlítása más királis koronaéter alapú állófázisokkal, XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia **2014**, Kolozsvár.