



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

SZERVES KÉMIAI REAKCIÓK MEGVALÓSÍTHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA FOLYAMATOS REAKTOROKBAN

Tézisfüzet

KÉSZÍTETTE: Vörös Attila

TÉMAVEZETŐ: Dr. Mizsey Péter
KONZULENSEK: Dr. Baán Zoltán
Dr. Finta Zoltán
Dr. Timári Géza
Dr. Tungler Antal

BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék
Sanofi, Chinoin Zrt.
Budapest, 2014



SANOFI 

1. Bevezetés, célkitűzések

Az elmúlt évtizedekben a finomkémiai-, és gyógyszeriparban is elvárás olyan környezetbarát technológiák alkalmazása, melyek biztonságosak, illetve használatukkal kevesebb melléktermék keletkezik, mint a korábbi technológiákban, hiszen 1 kg gyógyszerhatóanyag előállítása kb. 25-100 kg hulladékot eredményez.¹ A hulladék mennyiségének, és ezáltal a környezet terhelésének csökkentése fontos szempont a vegyiparban. Ezen kívül napjainkra az egyre növekvő költségek miatt a kívánt molekulák gyorsabb és költséghatékonyabb előállítása is egyre jelentősebbé vált.

A BME Kémiai Környezeti és Folyamatmérnöki Tanszéke és a Sanofi (Chinoin) gyógyszergyár közötti együttműködés keretében doktori munkám legnagyobb részében mikroreaktorok alkalmazhatóságának vizsgálatával foglalkoztam a Sanofi K+F Kémiai Fejlesztése által veszélyesnek ítélt reakciótípusokkal. A mikroreaktorok alkalmazása megfelel az előbb említett követelményeknek, valamint alkalmazásuk hozzájárulhat a fejlesztési idő csökkentéséhez és az optimális reakciókörülmény megtalálásához. A kis mennyiségek egyidejű jelenléte miatt az exoterm reakciók és a veszélyes reaktánsok alkalmazása biztonságosabb és jobban kontrollálható, mint hagyományos technológiával.

Doktori munkámban a kutatócsoport korábbi eredményeit figyelembe véve egy másik környezetbarát technológiával, az ionos folyadékok alkalmazásával is foglalkoztam. Az ionos folyadékok számos előnnyel rendelkeznek a molekuláris oldószerekkel szemben. Alkalmazásukkal olyan a környezetre kevésbé káros, szelektív technológiát kívántam megvalósítani, mellyel kiválthatók a korábban használt molekuláris oldószerek.

Doktori munkámban, a Sanofi (Chinoin) gyógyszergyár K+F Kémiai Fejlesztése által veszélyesnek ítélt reakciótípusok megvalósítását kívántam elvégezni mikroreaktorban, melyek ipari méretű végrehajtása biztonságtechnikai szempontból nem ajánlott egy lakókörnyezet szívében található vegyipari üzemben. A mikroreaktorok használata számos előnyének köszönhetően csökkenti a biztonságtechnikai kockázatot, így ezek alkalmazásával lehetségessé válhatna hagyományos reaktorban végzett technológiák kiváltása. Céлом volt tehát megvizsgálni a Sanofi Kémiai Fejlesztésére került reakciótípusokat, majd a reakciók jobb megismerése érdekében kiterjeszteni azokat a vizsgálandó vegyületcsaládra.

2. Irodalmi áttekintés

A mikroreaktor technológia alkalmazása napjainkban egyre inkább előtérbe kerül a számos előnyének köszönhetően nem csak az akadémiai vonalon, hanem a finomkémiai-, és gyógyszeriparban is.

A mikroreaktoroknak, vagy más néven folyamatos áramlású reaktoroknak számos előnye van a hagyományos reaktorokkal szemben. A folyamatos áramlású reaktorok mérettartománya az 1 mm átmérő alatt található, amit lamináris áramlás jellemez.

A hagyományos reaktorban a keveredés jóval több időt vesz igénybe, így abban mikrokeveredések alakulhatnak ki, melyek inhomogenitáshoz, a rossz hőátadásból kifolyólag pedig lokális túlmelegedéshez vezethetnek. Ezzel szemben a mikroreaktorok kis mérettartományai, kanyargós csatornái, és az anyag fallal történő ismétlődő találkozása következtében másodlagos áramlás kialakulásához vezet, mely magas áramlási sebességet hoz létre, ami hatékony és gyors keveredést idéz elő már μs -ok alatt is.² A hagyományos reaktorok kedvezőtlenebb keveréséből adódóan nem csak koncentráció gradiens alakul ki, hanem a hőmérsékleteloszlás sem lesz homogén, így sok esetben csökkenhet a szelektivitás, illetve a termelés. A mikroreaktorok esetében viszont pontos hőmérséklettartásról beszélhetünk, így bizonyos esetben a reakció idejétől függően kinetikus és termodinamikus termék is keletkezhet.

A mikroreaktorok széles hőmérséklettartományban használhatóak (-89 - + 350 °C), ez a reaktor

¹ Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K. *Green Chem.* **2004**, *6*, 43.

² Jiménez-González, C.; Poehlauer, P.; Broxterman, Q. B.; Yang, B. S.; am Ende, D.; Baird, J.; Bertsch, C.; Hannah, R., E.; Dell'Orco, P.; Noorman, H.; Yee, S.; Raintjens, R.; Wells, A.; Massonneau, V.; Manley, J. *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 900.

anyagától függ, és gyártónként változik.

Mikroreaktorban a légkörinél magasabb nyomás a reaktor anyagától függően könnyen megvalósítható, így az oldószer forráspontjánál magasabb hőmérsékleten dolgozhatunk.

Nagy jelentőséggel bír a reakciók hűtésénél, fűtésénél a hagyományos reaktoroknál 3-4 nagyságrenddel nagyobb felület/térfogat arány,³ így a nagy hőfejlődéssel járó reakciók mikroreaktorban könnyen kezelhetők. A mikroreaktor méretnövelése a reaktortestek párhuzamosításával könnyen kivitelezhető. Az áramlást mikroreaktornál hidrodinamikus-, vagy elektrokinetikus technikával biztosítják.⁴

A folyamatos áramlású reaktorok nagy előnye a batch technológiával szemben, hogy bennük a reakcióparaméterek sokkal könnyebben, gyorsabban megváltoztathatók, hiszen a különböző paramétereket (T, p, c, q) gyorsabban, esetleg számítógép segítségével előre beprogramozva lehet megvizsgálni (DOE terv [Design of Experiments]).⁵

A mikroreaktoroknál fontos szempont, hogy a reakció során nem történhet anyagkiválás, tehát a reakcióelegynek végig homogénnek kell lennie, hiszen az anyagkiválás duguláshoz vezethet.

3. Saját eredmények

Doktori munkám során célom volt olyan, a Sanofi (Chinoin) gyógyszergyár K+F Kémiai Fejlesztése által veszélyesnek ítélt reakciótípusok megvalósíthatóságát vizsgálni mikroreaktorban, melyek ipari méretű végrehajtása biztonságtechnikai szempontból nem ajánlott egy lakókörnyezetben lévő vegyipari üzemben. A mikroreaktorok használata az alábbi reakciótípusoknál a korábban leírt számos előnyének köszönhetően csökkenti a biztonságtechnikai kockázatot. Elsőként megvizsgáltam a Sanofi Kémiai Fejlesztésére került reakciótípusokat, majd a reakciók jobb megismerése érdekében kiterjesztettem a reakciókat a vizsgálandó vegyületcsaládra. A homogenitás vizsgálata céljából a reakciókat minden esetben először batchben végeztem el, majd ezután tértem át a mikroreaktorok használatára. Doktori munkám során főként kétféle reaktortípust használtam, a Labtrix[®] S1 reaktort (10 μ L), amely főként analitikai minták előállítására, valamint a Corning LF reaktort (0,45 mL/reaktortest), ami grammos tételek előállítására alkalmas. Egy-egy esetben használtam a Corning AF (8 mL/ reaktortest), illetve az X-Cube Flash reaktorokat (16 mL). Munkám utolsó részében az amidoximképzést kívántam megvizsgálni a Kémiai Fejlesztés kutatócsoportjának korábbi eredményeit figyelembe véve egy másik környezetbarát technológiával, az ionos folyadékokkal is. Az ionos folyadékok alkalmazásával olyan, a környezetre kevésbé káros, szelektív technológiát kívántam megvalósítani, mellyel kiválthatók lennének a korábban használt molekuláris oldószerek.

A kémiai reakciókkal kapcsolatos információkat minden egyes reakciótípusnál a fejezet elején külön tárgyalom a jobb beláthatóság érdekében, elkerülve a bemutatni kívánt téma tördelését.

3.1 Mitsunobu reakció

3.1.1 Irodalmi áttekintés

A Mitsunobu reakciónak fontos szerepe van a gyógyszeriparban, hiszen gyakran kulcslépése lehet egy molekula előállításának. A reakció során C-O, C-N, C-S, C-C kötések alakíthatók ki egy dialkil-azodikarboxilát, leggyakrabban diizopropil-azodikarboxilát (DIAD), vagy dietil-azodikarboxilát (DEAD), trialkil-, vagy triarilfoszfin, leggyakrabban trifenilfoszfin (TPP) redox rendszerrel. Az azodikarboxilátok robbanásveszélyes anyagok. Munkám során a diizopropil-azodikarboxilátot használtam (DIAD), ami enyhén robbanásveszélyes vegyület.⁶

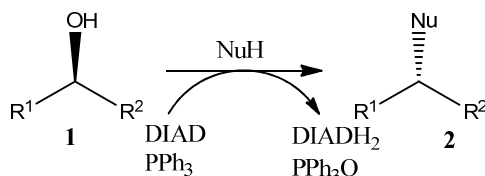
A reakció során melléktermékként a TPP-ből trifenilfoszfin-oxid (TPPO) keletkezik, míg az azodikarboxilátból (AD) hidrazin-dikarboxilát (ADH₂) (**1. ábra**).

³ Taghavi-Moghadam, S.; Kleemann, A.; Golbig, K. G. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 652.

⁴ McDonald, J. C.; Duffy, D. C.; Anderson, J. R.; Chiu, D. T.; Wu, H. K.; Schueller, O. J. A.; Whitesides, G. M. *Electrophoresis* **2000**, *21*, 27.

⁵ Kockmann, N.; Gottsponer, M.; Zimmermann, B.; Roberge, D. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7470.

⁶ Urben, P. G.; Bretherick, L. *Bretherick's handbook of reactive chemical hazards*. 6th Edition, Oxford: Butterworth-Heinemann. **1999**.



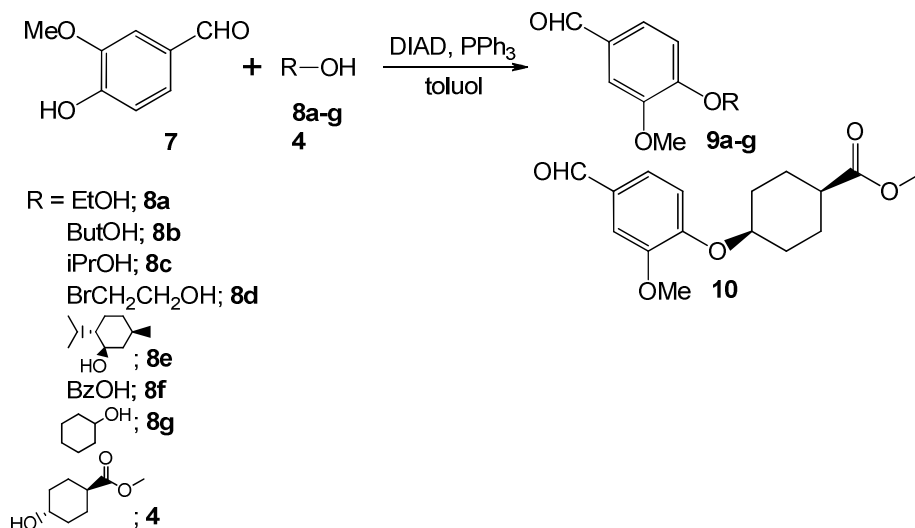
1. ábra A Mitsunobu reakció

Leginkább primer, vagy szekunder alkoholok és savas protont tartalmazó nukleofil reagens reakciójával állíthatók elő a kívánt termékek. Királis szekunder alkoholok esetében minden esetben inverzióval megy végbe a reakció. A nukleofil (Nu) reagensnek egy relatív savas csoportot tartalmaznia kell (-OH, -SH, -NH, -CH), melyek pK_a értékének kisebbnek kell lennie 15-nél, de inkább 11-nél. A reakciót általában 0-25 °C-on, de gyakran ennél alacsonyabb hőmérsékleten, -10 - -20 °C-on valósítják meg hosszú reakcióidővel (1-72h) toluol, DMF, ACN, dietil-éter, THF, DKM, vagy 1,4-dioxán oldószerben, inert körülmények között. Az irodalomban két GlaxoSmithKline szabadalom található, melyek alapján magasabb hőmérsékleten (50-60°C-on) valósították meg Mitsunobu reakciót.^{7, 8}

3.1.2 Eredmények

A Sanofi Kémiai Fejlesztésén egy gyógyszerjelölt molekula előállításánál során biztonságtechnikai szempontból kritikus lépésnek egy Mitsunobu reakció bizonyult. A reakció batchben történő optimalizálása után vizsgáltam a reakció paraméterfüggését, majd elvégeztük a reakció méretnövelését 10 μ L-ből 4,5 mL-be. Munkánk során elvégeztük egy kb. 300g tömegű *resynthesis batch* gyártását (76,5%) toxikológiai vizsgálatokhoz mikroreaktorban, amely a Chinoin történetében az első ilyen jellegű gyártás volt. Hagyományos reaktorban elvégezve ez 84% volt lényegesen rövidebb idő alatt. A reakciót a nagy exotermitás miatt folyamatos áramlású reaktorban elvégezve biztonságtechnikai szempontból viszont előnyösebb lehet.

A Mitsunobu reakciókat kiterjesztettem különböző alifás és aromás alkoholszármazékokra, amelyeket Labtrix[®] S1 mikroreaktorban, illetve lombikban a korábbi molekula reakciójához hasonló paraméterekkel végeztem el, és szintén TPP-DIAD redox rendszerrel dolgoztam. Alapmolekulának a vanillint (7) választottam, és ehhez adtam hozzá a kiválasztott alkoholszármazékokat (2. ábra).



2. ábra Alkoholszármazékok Mitsunobu reakciója vanillinnel

Az alkoholszármazékokkal végzett reakciók eredményét az 1. táblázatban foglaltam össze. Jól megfigyelhető, hogy hasonló eredményeket értem el batchben, mint mikroreaktorban. A 8a-8d alkoholokkal a termékeket kiváló konverzióval kaptam, míg L-mentol (8e) esetén feltehetőleg a

⁷ Glaxo patent, WO2010/023170, 2010.

⁸ Glaxo patent, WO2010/018231, 2010.

szterikus gátlásnak köszönhetően közepes konverziót értem el (**9e**, 56, ill. 59%). A benzilezett (**8f**), illetve a **4** transz-4-hidroxiciklohexánkarbonsav-metilészterrel végzett reakció során is közel teljes konverziót kaptam, míg **8g** ciklohexanol esetén mikroreaktorban 70,5, míg batchben 76%-ban keletkezett a várt **9g** termék.

Sor	Alkohol-származék	Batch (%) 50 °C, 30 min	µreaktor (%) 50 °C, 60s
1	8a	97	100 ^a
2	8b	97	96
3	8c	94	97
4	8d	97	94
5	8e	56	59
6	8f	98	93,5
7	8g	76	70,5 ^b
8	4	92	88 ^c

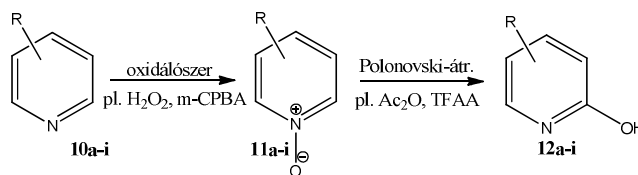
^a30s; ^b120s, 100 °C; ^c120s

1. táblázat Mitsunobu reakció vanillinnel (1,1 ekv. TPP-DIAD; 1,1 ekv. **8a-8g**, **4**)

3.2 *N*-oxidképzés

3.2.1 Irodalmi áttekintés

Az *N*-oxidképzés gyakran használt reakció a vegyiparban. Sok gyógyszermolekulában található *N*-oxid típusú molekularész, vagy az *N*-oxidból Polonovski-átrendeződéssel kapott, majd továbbalakított heterociklusos vegyület. Az *N*-oxid tartalmú molekulák előállítása azért is fontos, mert a tercier-amin tartalmú gyógyszermolekulák az emberi szervezetben *N*-oxidokká alakulnak át, így gyógyszerfejlesztés során szintézisük a metabolitvizsgálatokhoz minden tercier-amin tartalmú gyógyszer esetében szükséges.⁹ A piridin aromás szubsztitúciós reakciói erélyes körülmények között valósíthatók meg, ennek során *meta* szubsztituált termékek keletkeznek, míg *N*-oxidok reakciói során főleg az *orto* szubsztituált termékek a preferáltak, de *para* izomerek is nyerhetők. Ezt követően az oxid könnyen redukálható PCl_3 ,^{10, 11} PPh_3 ,¹² Raney Ni/ H_2 vagy Pd/C,¹³ Fe/AcOH,¹⁴ Zn/vizes NH_4Cl ,¹⁵ $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$,¹⁶ $\text{NH}_4\text{COOH-Pd/C}$,¹⁷ TiCl_3 ,¹⁸ AlI_3 ¹⁹ használatával, így megkaphatók a piridin *orto* és *para* szubsztituált származékai. Az *N*-oxid típusú vegyületek további jelentősége, hogy továbbalakíthatók Polonovski-átrendeződéssel 2-hidroxi-piridinszármazékokká trifluor-ecetsav-anhidriddel (TFAA), vagy ecetsavanhidriddel (Ac_2O) magas hőmérsékleten (**3. ábra**).^{20, 21}



3. ábra Aromás *N*-oxid előállítása, majd a 2-hidroxi-piridinszármazék kialakítása Polonovski-átrendeződéssel

Doktori munkámban két oxidálószerrel a *m*-klór-perbenzoesavat (*m*-CPBA) és a 27%-os H_2O_2 oldatot használtam. Az *N*-heterociklusos vegyületek nem reagálnak tisztán a hidrogén-peroxiddal, ezért sav hozzáadásával *in situ* persavat képeznek, ami már egy reakcióképes, könnyen kezelhető vegyület. Fémelek, pl. az ozmium, palládium, platina, irídium, arany, ezüst, mangán, kobalt, réz,

⁹ Bickel, M. H. *Xenobiotica* **1971**, *1*, 313.

¹⁰ Ochiai, E. *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, 534.

¹¹ Howard, E. Jr.; Olszewski, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1483.

¹² Sanz, R.; Escribano, J.; Fernández, Y.; Aguado, R.; Pedrosa, M. R.; Arnáiz, F. J. *Synlett* **2005**, *9*, 1389.

¹³ Katritzky, A. R.; Monro, A. M. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1263.

¹⁴ Essery, J. M.; Schofield, K. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4953.

¹⁵ Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 891.

¹⁶ Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2582.

¹⁷ Balicki, R. *Synthesis* **1989**, 645.

¹⁸ McCall, J. M.; Tenbrink, R. E. *Synthesis* **1975**, 335.

¹⁹ Konwar, D.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *Synthesis* **1990**, 337.

²⁰ Cavé, C.; Kan-Fan, C.; Potier, P.; Le Men, J. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4681.

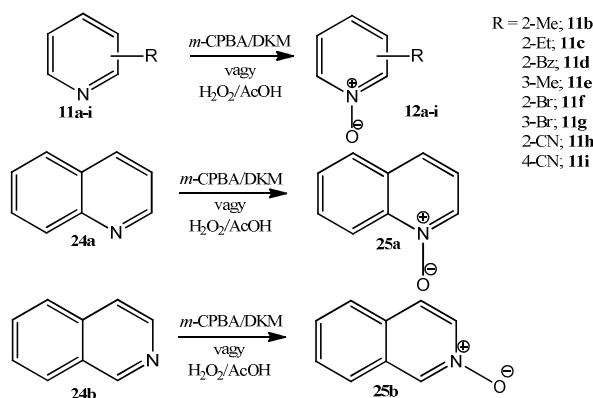
²¹ Nagano, H.; Nawata, Y.; Hamana, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *135*, 4068.

ólom és azok sói katalizálják az exoterm bomlást.²² A mikroreaktor fémet nem tartalmaz, így használata megkönnyítheti a peroxidos reakciók kezelését.

3.2.2 Eredmények

A Sanofi Kémiai Fejlesztésén egy gyógyszerjelölt molekula előállítása során a magas ár miatt felmerült ennek belső előállítása, melynek egyik kritikus lépése egy *N*-oxidálás, amely biztonságtechnikai okokból nem preferált. A reakciót kétféle úton (normál és fordított reakcióút) is vizsgáltam *m*-CPBA és H₂O₂/ecetsav oxidálószerrel. A *m*-CPBA esetén mind hagyományos (**17** 80, ill. **20** 85%), mind mikroreaktoros (**17** 82, ill. **20** 85%) úton hasonló konverziót értem el mindkét reakcióút esetén, mivel a reakció gyors lefutású, így a mikroreaktor biztonságtechnikai vonatkozásán kívül más előnnyel nem rendelkezik. Vizsgáltam a reakciókat H₂O₂/ecetsav oxidálószerrel is, de ebben az esetben HPLC-MS alapján a metilészter elhidrolizált (**22**, illetve **23**), terméket nem sikerült kimutatni a reakcióelegyen, így ezt a reakcióutat a továbbiakban nem vizsgáltam.

A reakciót kiterjesztettem különböző piridinszármazékokra, kinolinra, illetve izokinolinra (**4. ábra**).



4. ábra Piridinszármazékok, kinolin, illetve izokinolin *N*-oxidációja

A **11a** piridinnel végeztem a reakció optimalizálását Corning LF mikroreaktorban mindkét oxidálószerrel, majd az optimális reakciókörülményeken vizsgáltam a további származékokat. A *m*-CPBA esetén 50 °C, 3 perces tartózkodási idő és 1,1 ekv. oxidálószer felesleg, míg hidrogén-peroxid esetén 130 °C, 30 perces tartózkodási idő és 7 ekv. oxidálószer felesleg voltak.

Hasonlóan a **20** gyógyszerjelölt molekulához, a reakció gyors lefutásának következménye, hogy a mikroreaktor nagy, konverzióban is megjelenő előnnyel nem rendelkezik a hagyományos reaktorhoz képest, viszont mindenképpen biztonságosabb eljárás összehasonlítva a batch technológiával.

A perecetsav 110 °C-on robbanhat,²³ így a peroxiddal történő munkavégzést hagyományos körülmények között alacsonyabb hőmérsékleten végzik. *Ochiai E. és mtsai* 70 °C-on hajtották végre az *N*-oxidképzést,²⁴ így én is ezen a hőfokon állítottam elő a különböző *N*-oxid származékokat. Ezen a hőmérsékleten lombikban 2-41%, míg mikroreaktorban 15-100% konverziót értem el.

A **12a** piridin *N*-oxid Polonovski-átrendeződését elvégeztem Ac₂O hozzáadásával mikroreaktorban 170 °C-on 43%-os, míg lombikban 130 °C-on 33%-os konverzióval 30 perc alatt ¹H NMR szerint. A reakciót nem optimaltam, pusztán arra voltam kíváncsi, hogy a Polonovski-átrendeződés megvalósítható-e mikroreaktorban. Miután a pumpa csak két folyadékággal rendelkezik, a két lépést csak egymás után tudtam elvégezni.

²² Urben, P. G.; Bretherick, L. *Bretherick's handbook of reactive chemical hazards*. 6th Edition, Oxford: Butterworth-Heinemann. 1999.

²³ Urben, P. G.; Bretherick, L. *Bretherick's handbook of reactive chemical hazards*. 6th Edition, Oxford: Butterworth-Heinemann. 1999.

²⁴ Ochiai, E. *J. Org. Chem.*, 1953, 18, 534.

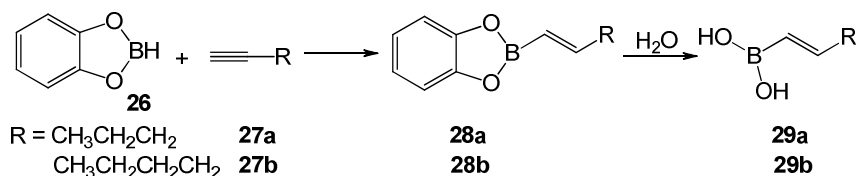
3.3 Hidroborálás

3.3.1 Irodalmi áttekintés

A hidroborálás lassú reakció, különösen oldószer jelenlétében, így alkenil-boronsavszármazékok előállításához erélyesebb körülményeket kell alkalmazni.²⁵ Általában az oldószermentes közeg és a magasabb hőmérséklet kedvez a reakciónak.²⁶ Bizonyos származékok előállítása során azonban a magas hőmérsékleten történő munka a kiindulási acetilén származék forráspontja miatt légköri nyomáson nem valósítható meg, így számos esetben a hidroborálást katalizátorok segítségével gyorsítják.²⁷

3.3.2 Eredmények

Munkám során vizsgáltam hidroborálási reakciók megvalósíthatóságát is mikroreaktorban. A katekolboránt (**26**) reagáltattam alkinekkel (**27**), így **28** alkenil-katekolboránhoz jutottam, amit elhidrolizálva **29** alkenil-boronsavszármazékok kaphatók, melyek Suzuki-kapcsolás kiindulási anyagai lehetnek (**5. ábra**).



5. ábra Alkenil-boronsavak előállítása

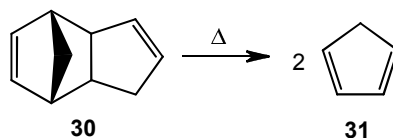
Mikroreaktorban sikeresen állítottam elő pentenil- (**28a**), illetve hexenil-katekolboránt (**28b**) teljes konverzióval 1 perc alatt 1,2 ekv. alkin (**27**) felesleggel 60 °C-on 2,7 bar nyomáson. A reakcióelegy összetételét ¹³C NMR segítségével határoztam meg.

A katekolborán (**26**) víznyomokra történő bomlása miatt a reakció megvalósítását a dugattyús pumpák rendszeres meghibásodása és az inertizálás nehézségei miatt a jövőben nyomásálló fecskendő pumpákra cseréléssel lehetne megoldani. A Sanofi Kémiai Fejlesztésén erre nem volt mód, így a reakció további vizsgálatát nem tudtam elvégezni.

3.4 Ciklopentadién előállítása diciklopentadiénből

3.4.1 Irodalmi áttekintés

A Corey-féle prostaglandinszintézisek kiindulási anyaga a ciklopentadién (CPD, **31**), melyet diciklopentadiénből (DCPD, **30**) állítanak elő monomerizálással (**6. ábra**). A monomerizálás során a DCPD-t 195 °C-os gőzhengerolajba csepegtetik, majd a főpárlatot -20 °C-ra hűtött szedőben kondenzáltatják. A főpárlat kb. 97%-ban tartalmazza a terméket, amit célszerű azonnal tovább reagáltatni, mivel gyorsan polimerizálódik. A nem megfelelő minőségű CPD nem monomerizálható újból, mivel hő hatására dimerizálódik, ami a hirtelen forrás következtében robbanáshoz vezethet.²⁸



6. ábra DCPD (**30**) monomerizálása CPD-né (**31**)

3.4.2 Eredmények

A Sanofi PG Fejlesztéssel közösen olyan technológiát kívántam kidolgozni a **30** vegyület

²⁵ Ramachandran, P. V.; Chandra, J. S. *e-Eros Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 2005.

²⁶ Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 5249.

²⁷ Arase, A.; Hoshi, M.; Mijun, A.; Nishi, K., *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1957.

²⁸ PG Üzletág - BP-1 Üzemkísérleti előírat

monomerizálására, amellyel a korábbi eljárásnál gazdaságosabban és könnyebben tudnám előállítani a kívánt molekulát.

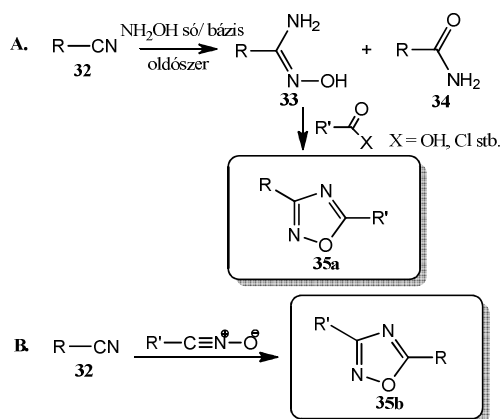
A CPD-t Labtrix[®] S1 reaktorban 200 °C-on csak gyenge (22%) konverzióval sikerült képezni, így a hőmérséklet további növelése (300 °C) céljából a Thalesnano X-Cube Flash reaktorát használtam. Ebben az esetben 300 °C-on, 10 perc tartózkodási idővel, 100 bar nyomáson a DCPD 5%-os oldatából GC alapján 93%-os konverzióval sikerült előállítani **31**-et. Mivel a reakcióelegy így nagyon híg volt, ezért azt 25%-ra kívántam töményíteni, de ebben az esetben a CPD feltehetőleg a reaktor anyagának hatására (fém) polimerizált, így a reaktor eldugult. További kísérleteket nem tudtam elvégezni, az viszont bizonyossá vált, hogy a hőmérséklet növelése jótékony hatással van a konverzióra, a reaktor anyaga viszont kritikus, így a további reakciók során ilyen magas hőmérsékleten kerülni kell a fémek jelenlétét. A reakció 300-350 °C-on feltehetőleg megvalósítható lenne fémmentes mikroreaktorban.

3.5 Amidoximok előállítása benzonitrilszármazékokból

3.5.1 Irodalmi áttekintés

Az amidoxim típusú molekulák fontos építőkövei, intermedierei számos heterociklusos vegyületnek,²⁹ melyek között számos gyógyszermolekula is található, többek között az 1,2,4-oxadiazol,^{30, 31, 32, 33} illetve amidin típusúak.^{34, 35, 36} Ebben az esetben az amidoximot transzfer hidrogénezéssel alakítják a kívánt amidinné.

Az 1,2,4-oxadiazoloknak (**35**) számos előállítási módja ismert az irodalomban,^{37, 38, 39, 40, 41, 42, 43} de a leggyakrabban a hidroxilamint, amit *in situ* szabadítanak fel sójából bázis segítségével, addicionáltatják a megfelelő nitrilszármazékra protikus oldószerben (**7. ábra**) amit egy karbonsavszármazékkal történő gyűrűzárási lépés követ.⁴⁴



7. ábra Az 1,2,4-oxadiazol (**35**) típusú vegyületek általános előállítása

²⁹ Plapinger, R.; Owens, O. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1186.

³⁰ Nicolaides, D. N.; Varella, E. A.; Patai, S., *The Chemistry of Acid Derivatives*; Interscience: New York, **1992**, *2*, 875.

³¹ Clapp, L. B.; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press Inc.: New York, **1976**; *20*, 65.

³² Clapp, L. B.; Potts, K. T. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1984**; *6*, 365.

³³ Jochims, J. C.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, **1996**; *4*, 179.

³⁴ Stephens, C. E.; Taniou, E.; Kim, S.; Wilson, D. W.; Schell, W. A.; Perfect, J. R.; Frazblau, S. G.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1741.

³⁵ Collins, J. L.; Shearer, B. G.; Oplinger, J. A.; Lee, S.; Garvey, E. P.; Salter, B. G.; Oplinger, J. A.; Lee, S.; Garvey, E. P.; Salter, M.; Dufry;

Burnette, T. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 285.

³⁶ Nakamura, H.; Sasaki, Y.; Uno, M.; Yoshikawa, T.; Ansano, T.; Ban, H. S.; Fukazawa, S.; Uehara, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5127.

³⁷ LaMattina, J. L.; Mularski, C. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4800.

³⁸ Liang, G. B.; Qian, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2101.

³⁹ Liang, G. B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6627.

⁴⁰ Tyrkov, A. G. *Khim. Khimich. Tekhnol.* **2000**, *43*, 73.

⁴¹ Young, J. R.; DeVita, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3931.

⁴² Neidlein, R.; Sheng, L. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2379.

⁴³ Neidlein, R.; Sheng, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1943.

⁴⁴ Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem.Rev.* **1962**, *62*, 155.

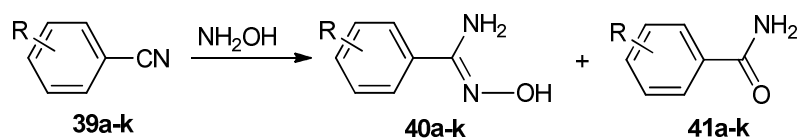
A reakció során nagy mennyiségben, akár 40%-ban is keletkezhet amid melléktermék, aminek elválasztása problémát jelenthet. Sok esetben azonban ennek keletkezéséről nincs is tudomása a vegyület előállításának.

A hidroxilamin (HA) a finomkémiai-, és gyógyszeriparban egy széles körben használt, mérgező és veszélyes reagens.

A HA reakció-megfűtés kezdeti hőmérsékletértéke (T_{onset}) 136 ± 5 °C, amely függ a koncentrációtól és a katalizáló fémion minőségétől, így saválló acélban 10 és 50% közötti HA tartalomnál 63 ± 3 °C-ra, míg 50% felett tovább csökken a koncentráció növekedésével. Emellett a vas-, réz-, nikkel-, króm-, titán-, és mangánionok is jelentősen, 100 °C alá csökkentik a T_{onset} értékét.^{45, 46} Egy ipari eljárás közben gyakran lehetnek jelen nyomokban fémionok a rendszerben, különösen a vasion. Ezeket figyelembe véve ipari körülmények között valójában nem érhető el a teljesen fémmentes körülmények.

3.5.2 Eredmények

Egy fejlesztés alatt álló gyógyszermolekula jelölt utolsó intermedierének előállítása során a felhasznált HA.HCl biztonságtechnikai kockázata mellett a keletkezett melléktermék (**35**) nagyobb mennyiségével is számolni kellett, és mivel ez a reakció a szintézis utolsó intermediere, a tisztasága kulcskérdés (**8. ábra**). A méretnövelés során további problémát okozott, hogy a reakció nem volt robusztus, a melléktermék változó mennyiségben keletkezett.



8. ábra Amidoximszármazékok előállítása

Labtrix[®] S1 mikroreaktorban (10 µL) elvégeztem a reakció gyors paramétervizsgálatát [hígítás (14x - 22x), a HA felesleg (1 ekv. - 7 ekv.), és a hőmérséklet (100 - 150 °C)], majd Corning LF reaktorban (4,5 mL) vizsgáltuk a reakció méretnövelhetőségét. A további, ipari szintű méretnövelést (72 mL) is meg kívántam valósítani Corning AF reaktorban, de ezt nem tudtam elvégezni, mivel csak egy olyan teljesítményű pumpa állt rendelkezésemre, amivel a megfelelő reakcióidővel a két ágból történő adagolást meg tudtam volna valósítani, így megvizsgáltam annak a lehetőségét, hogy a folyadékbeadagolást egy pumpaágon valósítsam meg. A reakcióelegyet előre összeöntöttem, majd HPLC segítségével vizsgáltam az elegy összetételét az összeöntés után.

Újból elvégeztem a kísérleteket a Labtrix[®] S1 mikroreaktorban, majd a méretnövelést Corning LF reaktorban, majd innen az ipari méretű Corning AF reaktorban.

Mindhárom reaktornál mindkét esetben (egy-, illetve két pumpaág) ugyanazokat a hatásokat figyeltem meg, tehát a középső méretű reaktort (Corning LF) így akár ki is lehetne hagyni a méretnövelési sorból.

A paraméterek finomítása után egy 1 órás mintavételt végeztem a Corning AF reaktorral az optimális reakciókörülményeken (145 °C, 7 ekv. HA és 14-szeres hígítás), és ez idő alatt 127 g NMP-s oldatot kaptam, és teljes konverziót értem el 5% amid melléktermék keletkezése mellett. A feldolgozás után 8,79 g terméket kaptam, melynek 5,5%-a volt a melléktermék.

Benzonitrilt kiválasztva egy paramétervizsgálatot végeztem Labtrix[®] S1 mikroreaktorban [hőmérséklet (75 - 125 °C), a HA felesleg (1-7 ekv.) és a tartózkodási idő (1-9 perc)]. A teljes konverziót két esetben értem el (125 °C, 4 ekv. HA, 5 min; illetve 100 °C, 7 ekv. HA, 5 min). Az optimális reakciókörülményeken elvégeztem a kísérleteket az elektronküldő (**39h-k**, 4-Me, 2-Me, 4-MeO, 2-MeO), elektronszívó (**39b-g**, 4-F, 4-Cl, 2-Cl, 2,4-Cl, 4-Cl 2-F, 2-Cl 4-F) és a heterociklusos (**42a**, 4-Py, **42b**, 2-Py) nitrilszármazékokkal Labtrix[®] S1 mikroreaktorban, így a szubsztituenshatást könnyen össze lehetett hasonlítani. Megfigyelhető, hogy az elektronszívó szubsztituenst tartalmazó ve-

⁴⁵ Iwata, Y.; Koseki, H. *Process Saf. Prog.* **2002**, *21*, 136.

⁴⁶ Iwata, Y.; Koseki, H. *J. Hazard. Mater.* **2003**, *104*, 39.

gyületek (**39b-g**) különböző sebességgel reagálnak a HA-nal, attól függően, hogy a szubsztituens milyen helyzetben található. A *para* halogénezett vegyületek (**39c**, **39d**) rendkívül reakcióképesek, viszont az *orto* helyzetű szubsztituens (**39e**, **39g**) minden esetben lassította a reakciót, feltehetően a sztérikus gátlás miatt. A 2-F, 4-Cl vegyülettel (**39f**) szintén elérhető a teljes konverzió, valószínűleg a fluor kisebb térkitöltésének köszönhetően. A **39e** 2,4-dikórvegyülethez képest nagyobb volt a reakció sebessége abban az esetben is, amikor a 4-es helyzetben tartalmazott fluort a molekula, és a 2-es pozícióban klórt (**39g**). Ez feltehetőleg a fluor nagyobb elektronegativitásának, és az 1-es helyzetű szén pozitívabb töltésének lehet az oka.

A *para* helyzetben elektronküldő csoportot (**39h**, **39j**) tartalmazó vegyületek a vártan megfelelően rosszabbul reagáltak a hasonló pozícióban elektronszívó csoportot (**39b**, **39c**) tartalmazó vegyületekhez képest. Az *orto* pozícióban metil- (**39i**), illetve metoxicsoprotot (**39k**) tartalmazó vegyületek hasonló eredményt adtak a 2-es helyzetben klórt tartalmazó vegyületekhez (**39d**, **39e**, **39g**). Ezekből a kísérletekből is jól látható, hogy *orto* pozícióban a sztérikus gátlásnak nagyobb hatása van a reakcióra, mint az elektronszívó hatásnak.

A két piridinvegyület (**42a**, **42b**) esetén nincs sztérikus gátlás, ezért a várt **43a**, **43b** termékeket nagyon gyorsan, teljes konverzióval kaptam meg.

Amelyik reakció esetében nem értem el teljes konverziót, a tartózkodási idő 20 percre történő növelésével azt minden esetben megkaptam.

A reakciók méretnövelését a Labtrix[®] S1 mikroreaktorban optimálisnak talált körülmények között végeztem el Corning LF reaktorban (0,45 mL). Minden esetben elértem a teljes konverziót, így további optimálás nem volt szükséges.

A második méretnöveléssel, amit a **39a**, **39b**, illetve **39i** esetén végeztem el, a produktivitás növelése volt a célom, így az egyes reaktortesteket (4 db) párhuzamosan kötöttem. A párhuzamosítással a produktivitás az újabb méretnövelésnek köszönhetően a négyszeresére nőtt.

3.6 Amidoximképzés ionos folyadékban

3.6.1 Irodalmi áttekintés

A mikroreaktorban végrehajtott amidoximképzés vizsgálata után felmerült, hogy a kutatócsoport korábbi munkáját folytatva megvizsgálánk a reakciót ionos folyadékban is.⁴⁷ Az ionos folyadékok alkalmazásával olyan a környezetre kevésbé káros, szelektív technológiát kívántunk megvalósítani, mellyel kiválthatók lennének a korábban használt molekuláris oldószerek.

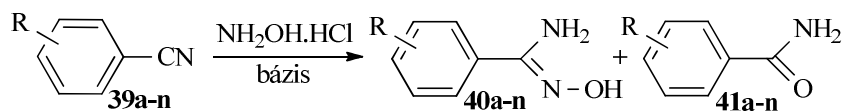
Az ionos folyadékok egy szerves kationból és egy hozzá tartozó szerves, vagy szervetlen anionból állnak.⁴⁸ Zöld oldószerként is említhetők, hiszen nagyon sok olyan pozitív tulajdonsággal rendelkeznek a molekuláris oldószerekkel szemben, amelyek előnyössé teszik használatukat. Általánosan elmondható róluk, hogy olvadáspontjuk 100 °C alatt van, viszont nagy, olajokéra hasonlító viszkozitással rendelkeznek. Számos előnyük között említendő, hogy elhanyagolható a gőznyomásuk, nem gyúlékonyak, a folyadék állapot hőmérséklettartománya elérheti a több, mint 400 K-t, sűrűségük nagyobb a vízénél, kb. 1 és 1,6 g/cm³ között helyezkedik el. A sűrűség csökken az alkilánc hosszának növekedésével. Sok ionos folyadék érzékeny a nedvességre, ilyen pl. a halogenid, vagy a kloroaluminát aniont tartalmazó.

3.6.2 Eredmények

Ionos folyadékok alkalmazásakor a heterogén utat vizsgáltam, melyet az iparban is használnak. Ebben az esetben a nitrilvegyület bázisos oldatához adják hozzá a HA.HCl-ot, *in situ* szabadítva fel azt sójából (**9. ábra**).

⁴⁷ Baán Zoltán *Ionos folyadékok alkalmazásának vizsgálata katalitikus transzfer hidrogénezésekben*, PhD értekezés, 2008

⁴⁸ Marsh, K. N.; Boxall, J. A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilibria* **2004**, 219, 93.



9. ábra Aromás nitrilvegyületek előállítás HA.HCl-al

Először 80 °C-on, 2 ekv. HA.HCl-dal 1, illetve 2 ekv. Et₃N-nal, vagy Na₂CO₃-tal, különböző oldószerekben végeztem el a **40a** benzamidoxim előállítását kupakkal lezárható 4 mL-es üvegekben. Vizsgáltam a molekuláris oldószerek [*N*-metil-pirrolidon (NMP), 2-metil-tetrahydrofuran (Me-THF), *n*-propil-alkohol, etil-alkohol], illetve a bázisok minőségének és mennyiségének hatását az amidoxim, illetve a benzamid keletkezésére. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a reakciósebesség hasonló volt a dipoláris apróitikus NMP-ben Et₃N-nal, mint a poláros oldószerekben, mint például propanolban ($\epsilon = 20,33$) vagy etanolban ($\epsilon = 24,55$). Összehasonlítva a két apróitikus oldószert, a Me-THF-et ($\epsilon = 6,97$) és az NMP-t ($\epsilon = 32,2$), feltehetően a megnövekedett permittivitásnak köszönhetően nőtt a konverzió NMP-ben (16%) a Me-THF-nal (1%) szemben.

A próitikus oldószerek (EtOH, *n*-PrOH, H₂O) és a szerves bázis (Et₃N) kombinációjával magasabb konverzió érhető el (88–96%), mint Na₂CO₃-tal (23–82%). A megnövekedett oldhatóságnak köszönhetően hasonló eredmények figyelhetők meg vízben ($\epsilon = 80,1$) szerves bázis hozzáadásával (82%), mint Et₃N-nal (88–95%) alkoholokban. A bázis mennyisége a reakciókban kritikus paraméter. Mennyiségének növelése rontja a reakció szelektivitását amidoximra nézve, miközben a konverzió csökken.

Vizsgálni kívántam a reakciókat alacsonyabb hőmérsékleten, 50 °C-on, de ebben az esetben már csak 1 ekv. bázist használtam.

Elvégezve a kísérleteket két extrém erős hidrogénhíd kötés kialakítására képes oldószerben, hexafluor-izopropil-alkoholban (HFIP) és trifluor-etanolban (TFE), a konverzió az IPA-hoz (44%), illetve az EtOH-hoz (76%) képest csökkent (33 ill. 60%), viszont az amid melléktermék mennyisége nem változott (1–2%). Ez a hatás feltehetőleg az oldószer OH csoportja és a HA nitrogénje között kialakult erősebb hidrogénhíd kötésnek köszönhető.

A következőkben a reakciókat az ionos folyadékok két csoportjával végeztem el. Az első csoportba az erős savak anionjai tartoznak ($pK_a < 2$), melyek gyenge bázisok, ilyen pl. a trifluormetánszulfonát (TFMSI), Cl⁻, AlCl₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, alkilSO₄⁻, OTs⁻, trifluoracetát (TFA). A 2. csoportba azok az anionok tartoznak, melyek erős bázisok, ilyenek a karboxilátok (OAc⁻, OBz⁻, laktát). Ebben az esetben valódi kémiai egyensúly lép fel a kation-anion pár és a semleges ellenrész között. Számos különböző kationt vizsgáltam a kísérletek során, imidazólium, foszfónium és ammónium ellenionokat. Az 1. csoportba tartozó IL-okkal alacsony konverziót értem el, kivéve a TFA aniont tartalmazót (40%). Ezekkel az IL-okkal a paraméterek változtatásával sem ment végbe a reakció.

A 2. csoportba tartozó ionos folyadékok alkalmazása esetén kemoszelektíven (90-100%) kaptam a várt terméket, függetlenül a bázis minőségétől és mennyiségétől, így [BMIM][OAc] esetén a reakciót bázis hozzáadása nélkül is elvégeztem, és ugyanazt az eredményt kaptam, mint bázissal, ami azzal magyarázható, hogy az anion egyben erős bázisként is viselkedik és a HA-t felszabadítja sójából.

A további kísérletekhez a molekuláris oldószerek közül az etanolt, az ionos folyadékok közül pedig a [BMIM][OAc]-ot választottam ki.

Az *orto* halogénezett (2-Cl; **39d**) és nitro (2-NO₂; **39m**) vegyületek reakciói során a szterikus gátlás következtében kisebb mennyiségben keletkezett a várt termék (20% és 51%). Ezt a megfigyelést a 2-, és a 4-piridinkarbonitril (**42b**; **42a**) reakciója is alátámasztja, ezek reakciójában a várt terméket egyaránt 100%-os konverzióval, szelektíven kaptam. Elektronküldő csoportot tartalmazó kiindulási anyagok esetében a termékek reakciósebessége csökkent. Az elektronküldő *orto* szubsztituensek mindig alacsonyabb konverziót mutattak (9%, **39k**; 10%, **39i**), mint a megfelelő *para* szubsztituensek (45%, **39j**; 46%, **39h**), ami szintén az *orto* helyettesítők szterikus hatását igazolja. A zsúfolt, 2,6-dimetil-benzonitril (**39n**) alacsony, 16%-os konverziója szintén az *orto* árnyé-

kolást bizonyítja. A 2-MeO és a 2-Me származék esetén a hosszabb reakcióidőt is vizsgáltam. Míg EtOH-ban 20 óra alatt 40, illetve 33%-ot, addig az IL-ban 10 óra alatt 59, illetve 86%-ot mértem. Bár a reakció lefékeződik ionos folyadékban, azért az eredmények jól mutatják, hogy gyorsabban és szelektívebben képződik a várt amidoxim-származék.

Összegezve megállapítható, hogy a [BMIM][OAc] használata során mind a várt termék mennyisége (38–100%), mind a szelektivitás nőtt (0–3% melléktermék) minden szubsztituens esetében az EtOH-hoz képest.

3.6.3 Mechanizmusvizsgálat

Az elméleti számítások a Gaussian (G09) programmal a Szegedi Tudományegyetem szerverén,⁴⁹ DFT módszerrel [B3LYP/6-31G(d,p)] készültek.⁵⁰

A mechanizmus vizsgálata során a korábbi felvetéseket^{51, 52} figyelembe véve vizsgáltam a reakciót oldószermentes közegben, EtOH-ban és ionos folyadékban.

A benzamid nitrogénjének eredetét izotópos vizsgálatokkal is bizonyítani kívántam, így izotóppal jelzett ¹⁵NH₂OH.HCl-ot (¹⁵HA.HCl) használtam. A reakció során a ¹⁵N csak a benzamidoximban (**37a***, M+H⁺ = 137,1 Da) volt megtalálható. A benzamid kizárólag ¹⁴N-t tartalmazott (M+H⁺ = 121,1 Da).

A fordított kísérlet elvégzéséhez ¹⁵N izotóppal jelzett benzonitrilrel végeztem el az alapreakciót. Ebben az esetben az izotóppal jelzett benzamidoxim egy másik változata (**40a****), és az izotóppal jelzett benzamid (**41a***, M+H⁺ = 122,1 Da) keletkezett. Ebből a két kísérletből tehát megállapítható, hogy a benzamid nitrogénje nem a HA-ból épül be, hanem azt a kiindulási benzonitril tartalmazza.

Néhány kísérlet segítségével vizsgálni kívántam továbbá, hogy benzamidoximból keletkezhet-e a reakció során a benzamid, valamint a benzonitrilt reagáltattuk erős bázissal (NaH), mely során annak oxigénje deprotonálódott, így a várakozásoknak megfelelően kizárólag a benzamid keletkezett.

Az *N,N*-dimetil-hidroxilamin hidroklorid (DMHA.HCl) reagens a két metilcsoportjának köszönhetően kizárólag az oxigén oldalával tudja támadni a benzonitrilt, így a benzamidoxim keletkezése kizárható. A reakciót elvégezve 2 óra alatt **41a** benzamid 9%-ban keletkezik, míg 91%-ban a kiindulási **39a** benzonitrilt azonosítottam HPLC segítségével.

Az eddig felsorolt vizsgálatokkal kísérleti úton ki kívántam zárni az összes lehetséges amid kialakulásáért felelős folyamatot. Továbbá vizsgáltam az amid nitrogénjének forrását is.

A benzonitril és különböző származékainak vizsgálata után a reakciót ki kívántam terjeszteni a Sanofi Kémiai Fejlesztésén korábban mikroreaktorban vizsgált, és optimált **36** molekulára is, így elvégeztem a reakciót a benzonitrilnél már vizsgált molekuláris oldószerekben és a [BMIM][OAc] és [BMIM][Cl] ionos folyadékokban. Az oldószerek közül a vizet nem vizsgáltam, ugyanis sem a kiindulási anyag, sem a termék nem oldódik benne. A legjobb konverziót a fejlesztés során is használt NMP-ben értem el, viszont itt nagy mennyiségben keletkezett a **38** amid melléktermék. A [BMIM][OAc]-ban bázis nélkül a benzonitrilnél tapasztaltakhoz hasonlóan, szelektíven kaptam a **37** amidoximot, azonban [BMIM][Cl]-ban egyáltalán nem ment végbe a reakció.

Megjegyezném, hogy a reakciók során az ionos folyadékok újrahasznosíthatóságát nem vizsgáltam, ugyanis ez nem volt célom, azonban erre számos példa található az irodalomban.^{53, 54, 55}

⁴⁹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, Jr., R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian 03 6.0, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

⁵⁰ Beke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

⁵¹ Stephenson, L.; Warbutron, W. K.; Wilson, M. J. *J. Chem. Soc. C.* **1969**, 861.

⁵² Srivastava, R. M.; Pereira, M. C.; M. Faustino, W. W.; Coutinho, K.; dos Anjos, J. V.; de Melo, S. *J. Monatsh Chem.* **2009**, 1319.

⁵³ Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis* 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

⁵⁴ Freemantle, M. *An Introduction to Ionic Liquids*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2010**.

⁵⁵ Handy, S. T. *Ionic Liquids – Classes and Properties*, Intech, **2011**.

4. Tézisek

A PhD munkám legfőbb célja az volt, hogy vizsgáljam a gyógyszeriparban már megvalósított reakciók és gyártások mikroreaktorban történő végrehajthatóságát. Ezzel a reakciók kivitelezésének biztonsága és esetenként konverziója javíthatóvá vált, valamint alkalmazhatók lettek a mikroreaktorok nyújtotta előnyök, mint pl. a gyors optimálás, reakcióbiztonság, az oldószer forráspontja feletti gyors és egyszerű munkavégzés.

Munkám során az alábbi új tudományos eredményeket értem el:

1. Folyamatos üzemű mikroreaktorban elsőként állítottam elő egy meghatározott gyógyszerjelölt molekula egyik intermedierét és több más reakcióterméket Mitsunobu-reakcióval. A szintézis a lombikban végzett szakaszos (batch) reakciókhoz hasonló konverzióval, de rövidebb idő alatt és biztonságosabb körülmények között volt kivitelezhető a toxikológiai vizsgálatokhoz szükséges méretben.
2. Kidolgoztam egy gazdaságos és biztonságos eljárást piridinszármazékok mikroreaktorban történő *N*-oxidálására 27%-os hidrogén-peroxiddal ecetsavban. Minden származék esetén jobb eredményt értem el folyamatos mikroreaktorban, mint lombikban szakaszos (batch) módszerrel. A reakcióbiztonság tekintetében különösen jelentős, hogy a H_2O_2 -dal történő munkavégzés ipari méretben hagyományos reaktorban kockázatos, míg mikroreaktorban könnyen kivitelezhető.
3. Előállítottam gyorsan, biztonságosan és enyhe körülmények között pentenil- (gyógyszermolekula jelölt intermedier), illetve hexenil-boronsavat folyamatos mikroreaktorban megvalósított hidrobórlási reakciókkal, szemben az eddigi lombikban szakaszos módszerrel elvégzett több órás, körülményes reakciókkal. Ez az általam kidolgozott technológia alkalmas lehet illékony acetyl-származékokkal való reakciók elvégzésére.
4. Előállítottam a prosztaglandin gyártás kiindulási anyagát, a ciklopentadiént híg (5%-os) körülmények között monomerképzési reakcióval folyamatos mikroreaktorban. A reakció rendkívül veszélyes, így hagyományos úton történő előállítására a gyógyszergyárban nincs mód. Javaslatot tettem a reakció nagyobb koncentrációjú közegben (50-75%) történő elvégzésére magas hőmérsékleten, fémmentes körülmények között, folyamatos technológiával.
5. Végrehajtottam amidoximképzés során egy gyógyszermolekula jelölt 7200-szoros méretnövelését biztonságos körülmények között, valamint állandó és alacsony értékre szorítottam vissza az amid melléktermék mennyiségét. Ugyanezt a méretnövelést lombikban megvalósítva nagy mennyiségben keletkezett az amid melléktermék (nem robosztus). A reakció során a nagy mennyiségben felhasznált hidroxilamin robbanásveszélyessége miatt a folyamatos mikroreaktorban megvalósított technológia nagymértékben növeli a biztonságot. A reakciót kiterjesztettem más nitrilszármazékokra is, ezek eredményeképpen gyorsan, és biztonságosan megvalósíthatóvá tettem az amidoximképződést mikroreaktorban.
6. Megvalósítottam az amidoximképzést heterogén körülmények között is folyamatos üzemű mikroreaktor technológiával. Elértem, hogy a karboxilát anion-tartalmú ionos folyadékban bázis hozzáadása nélkül is kemoszelektíven menjen végbe a reakció. A vizsgálatokat kiterjesztettem különböző nitrilszármazékokra, valamint egy gyógyszermolekula jelölt intermedierének szintézisére is. A reakciók minden esetben gyorsabban, és szelektíven mentek végbe karboxilát anion-tartalmú ionos folyadékban, mint hagyományos oldószerben.
7. Javaslatot tettem az amidoximképződési reakció mechanizmusára, az amid melléktermék képződésére, amit kísérletekkel és kvantumkémiai számításokkal igazoltam.

5. Alkalmazási lehetőségek

Eredményeim igazolták és számos példareakcióra be is mutattam a mikroreaktorok használatának számos előnyét, melyekkel csökkenthetővé válik a biztonságtechnikai kockázat, ezért ezek alkalmazásával lehetségessé válhatna olyan hagyományos reaktorban végzett technológiák kiváltása, melyek megvalósítása ezidáig nem volt lehetséges, vagy kockázatos volt az iparban. A kapott eredmények figyelembevételével könnyebben és biztonságosan előállíthatók lennének az általunk vizsgált reakciótípusok.

Az ionos folyadékban történő vizsgálatok fontosak lehetnek az iparban az 1,2,4-oxadiazol típusú gyógyszermolekulák előállítása során, mivel azok képzése homogén körülmények között veszélyes a hidroxil-amin tulajdonságai miatt, a heterogén reakció pedig nem robosztus. Az általam vizsgált eljárás során az amidoxim-származékokat rövid idő alatt, szelektíven, bázis hozzáadása nélkül sikerült előállítanom, így az a gyógyszeriparban kiterjeszhető lenne további származékokra is.

6. Közlemények

Az értekezés alapját képező közlemények

- [1] Vörös, A.; Baán, Z.; Hermecz, I.; Mizsey, P.; Finta Z.: Mikroreaktorok alkalmazása szerves kémiai reakciókban, *Magyar Kémiai Folyóirat* **2011**, *117*, 22.
- [2] Vörös, A.; Baán, Z.; Mizsey, P.; Finta Z.: Formation of Aromatic Amidoximes with Hydroxylamine using Microreactor Technology, *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1717. [IF: 2,739]
- [3] Vörös, A.; Baán, Z.; Timári, G.; Hermecz, I.; Mizsey, P.; Finta Z.: Highly Efficient and Selective Addition of Hydroxylamine to Nitriles in Ionic Liquids, *Curr. Org. Synth.* **2014** (nyomdában) [IF: 2,038 (2012.)]
- [4] Vörös, A.; Mucsi, Z.; Baán, Z.; Timári, G.; Hermecz, I.; Mizsey, P.; Finta Z.: Selective Amidoxime Synthesis from Nitriles and Hydroxylamine in Ionic Liquids An experimental and Theoretical Study of Reaction Mechanism, *Org. Biomol. Chem.* **2014** (közlésre benyújtva) [IF: 3,568 (2012)]
- [5] Vörös, A.; Timári, G.; Baán, Z.; Mizsey, P.; Finta Z.: Preparation of Pyridine *N*-oxide Derivatives in Microreactor, *Periodica Polytechnica* **2014** (közlésre elfogadva) [IF: 0,269 (2013.)]

Előadások az értekezés témájában

- XXXIII. Kémiai Előadói Napok **2010.**, *Szeged*
Vörös A., Baán Z., Hermecz I., Mizsey P., Finta Z.: *Mikroreaktorok alkalmazása egy gyógyszerintermedier előállításában*
- Heterociklusos kémiai munkabizottság ülése **2011.**, *Balatonszemes*
Vörös A., Molnár K., Baán Z., Hermecz I., Mizsey P., Finta Z.: *A mikroreaktor technológia helye napjaink vegyiparában*
- Scalable Flow Chemistry Mini Symposium **2011.**, *NÉMETORSZÁG, Frankfurt am Main*
A. Vörös, K. Molnár, Z. Baán, I. Hermecz, P. Mizsey, Z. Finta: *Compatibility of microreactors from different suppliers*
- Oláh György Doktori Iskola konferenciája **2013.**, *Budapest*
Vörös A., Baán Z., Timári G., Alattyáni E., Mizsey P., Finta Z.: *Aromás amidoxim származékok előállítása mikroreaktorban és ionos folyadékban*
- Műszaki Kémiai Napok **2013.**, *Veszprém*
Vörös A., Baán Z., Timári G., Mizsey P., Finta Z.: *Aromás amidoxim származékok előállítása mikroreaktorban*
- Heterociklusos kémiai munkabizottság ülése **2013.**, *Balatonszemes*
Vörös A., Baán Z., Timári G., Mizsey P., Finta Z.: *Pyridin *N*-oxidok gyors és biztonságos előállítása és továbbalakítása mikroreaktorban*

Poszterek az értekezés témájában

1. Sanofi-aventis/ Chinoïn PhD nap **2010.**, Budapest
A. Vörös, Z. Baán, I. Hermecz, P. Mizsey, Z. Finta: *Application of continuous flow microreactors in chemical development*
2. Oláh György Doktori Iskola konferenciája **2011.**, Budapest
Vörös A., Baán Z., Hermecz I., Mizsey P., Finta Z.: *Folyamatos áramlású mikroreaktorok alkalmazása a kémiai fejlesztésben*
3. XIVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry **2011.**, CSEHORSZÁG, Brno
A. Vörös, K. Molnár, Z. Baán, I. Hermecz, P. Mizsey, Z. Finta: *Formation of aromatic amidoximes with hydroxylamine and scale up in microreactor*
4. Microwave and Flow Chemistry Conference **2012.**, SPANYOLORSZÁG, Lanzarote, poszter
A. Vörös, Z. Baán, G. Timári, P. Mizsey, Z. Finta: *Fast and safe ether production in microreactor*

