



Mikrohullámú és áramlásos kémiai szintézismódszerek alkalmazhatóságának vizsgálata

Tézisfüzet

Készítette: Bana Péter
Témavezető: Dr. Greiner István
Konzulens: Dr. Kalas György[†]
Dr. Keglevich György

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar
Oláh György Doktori Iskola

Richter Gedeon Nyrt.

2020

1. Bevezetés és irodalmi háttér

A modern életszínvonalat lehetővé tevő kémiai termékek (gyógyszerek, növényvédőszer, funkcionális anyagok) szintéziséhez alkalmazott eszközök a 20. század folyamán gyakorlatilag változatlanok maradtak, annak ellenére, hogy a kémiai ismeretek és a természettudományos megértés rohamosan fejlődött. A túlnyomórészt külső melegítéssel, szakaszos módon üzemeltetett laboratóriumi, vagy üzemi léptékű reaktorokban elérhető fiziko-kémiai és működtetési paraméterek határt szabnak a kémiai tér mélyebb kiaknázásának.

Az új évezred fordulójára a technikai fejlődés olyan szintre ért, hogy a preparatív kémiai munkavégzésben megjelentek az addigiaktól gyökeresen eltérő melegítési módot szolgáltató **mikrohullámú reaktorok**, illetve a folyamatos áramú reakcióvezetés szerves kémiai térhódításával kialakult az **áramlásos kémia** tudományterülete.

1.1. A mikrohullámú kémia alapjai és vizsgálati módszerei

A szerves kémiai reakciók mikrohullámú (MW) „aktiválásának” koncepciója csaknem egyidős a MW melegítés preparatív kémiai felhasználásával.¹ A MW reaktorban a hagyományosan (azonos névleges hőmérsékleten) melegített ellenőrző kísérletekhez képest megfigyelt eltérések (megváltozott reakciósebesség, termelés, vagy termékösszetétel) leírására vezették be a MW effektusok fogalmát. A jelenlegi irodalmi konszenzus szerint a korábban feltételezett nem-termikus MW effektusok létezése kizárható, a MW melegítés hőmérsékleti (termikus) hatásai a mérvadóak. Ezek értelmezhetőek makroszkopikus méretű térrészek (a tömbfázis, vagy a minta kisebb tartományai) hőmérsékleti eltéréseivel, vagy a mikroszkopikus szinten (az egyes molekulák környezetében) definiálható kinetikus energia megváltozásával.

A MW reaktorban történő pontos hőmérsékletmérés és szabályozás nélkülözhetetlen ezen jelenségek vizsgálatakor. Ehhez a reakcióedény külső felületének hőmérsékletét mérő infravörös (IR) pirométer, illetve a bemerülő hőmérőként alkalmazható száloptikás (*fiber optic*, FO) szenzor egyidejű alkalmazása ajánlott.² A MW és hagyományos melegítés összehasonlításakor a kísérleteket hasonló hőmérsékletprofil mellett, azonos geometriájú reakcióedényben célszerű elvégezni.³

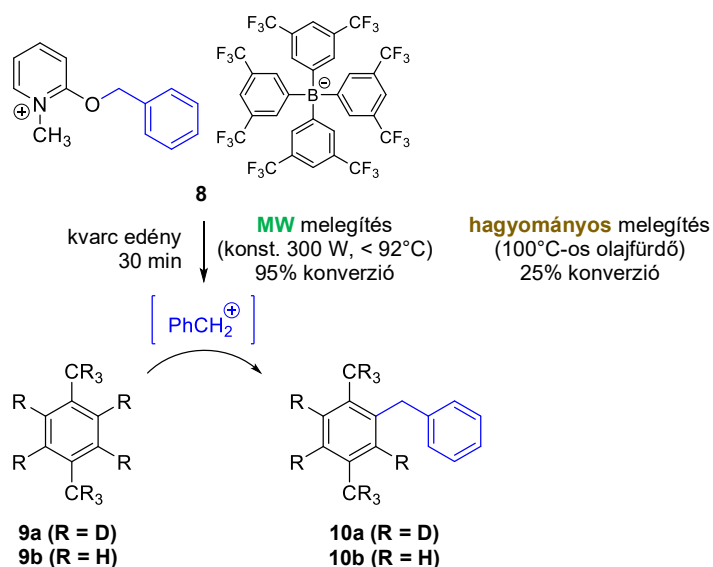
A MW kémia irodalmában számos olyan jelenséget írtak le, melyekben a reakciósebesség változását nem a mérhető (makroszkopikus) hőmérsékleti különbségekkel magyarázták. Ekkor a homogén mintákon belül a MW besugárzás hatására kialakuló, magasabb hőmérséklettel (vagy kinetikus energiájával) jellemezhető mikroszkopikus méretű

¹ (a) C. O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger; *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry* (Wiley-VCH, 2012); (b) A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, A. Moreno; *Chem. Soc. Rev.* **34** (2), 164–178 (2005).

² C. O. Kappe; *Chem. Soc. Rev.* **42** (12), 4977–4990 (2013).

³ S. Hostyn, B. U. W. Maes, G. Van Baelen, A. Gulevskaya, C. Meyers, *et al.*; *Tetrahedron* **62** (19), 4676–4684 (2006).

tartományokat (szemléletesen „forró pontokat”) feltételeznek. Az ilyen helyi túlmelegedéseket a gyakorlatban alkalmazott hőmérsékletmérési módszerek nem képesek feltárni. A jelenség eredetének tanulmányozására Dudley és munkatársai erre a célra tervezett, „MW működtetésű” reakciórendszereket használtak. Ezek közül az első egy Friedel–Crafts típusú benzilezés volt (1. ábra), melyben egy ionos jellegű reagens (**8**) az oldószerként alkalmazott *p*-xilol-*d*₁₀-el (**9a**) adott reakcióban egyetlen terméket (**10a**) szolgáltat. ^{4,5} A reakciót állandó MW teljesítmény mellett végezve a hagyományos melegítésű ellenőrző kísérletekhez képest jelentősen magasabb konverzióról számoltak be. A reakció független vizsgálata során azonban Kappe és munkatársai nem tudták kimutatni a MW sebességnövekedést. Az ezt követően kialakult vitában nem jutottak egyetértésre a Dudley által javasolt MW effektus létezésében, így az ezzel kapcsolatos elméleti kérdések lezáratlanok maradtak.⁶



1. ábra. A *p*-xilol-*d*₁₀ (és nem deuterált izotopológjának) „MW működtetésű” benzilezése.

(Az irodalmi konverzió értékek a **9a** → **10a** átalakításra vonatkoznak.)

1.2. Az áramlásos kémia alkalmazása gyógyszerhatóanyagok szintézisében

Az áramlásos kémia lendületes fejlődésének eredményeképpen az utóbbi évtizedben lehetségessé vált a gyógyszerhatóanyagok többlépéses áramlásos szintézise.⁷ A kettő vagy több folyamatos üzemű reakciólépés összekapcsolásával felépített rendszerekben az egyes reaktorokból kilépő elegy egy következő egységbe kerül, ahol további kémiai reakciókban vesz részt. A reaktorok összekötése történhet közvetlenül, vagy *in-line* elválasztási műveletek közbeiktatásával. A rendszerből kilépő elegy *in situ* analízisével a termék folyamatos minőségellenőrzése és a körülmények gyors optimalizálása is lehetséges. Erre többek között

⁴ A tézisfűzetben a képletek számozása megegyezik az értekezésben használt számozással.

⁵ M. R. Rosana, Y. Tao, A. E. Stigman, G. B. Dudley; *Chem. Sci.* **3** (4), 1240–1244 (2012).

⁶ (a) C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **52** (4), 1088–1094 (2013); (b) G. B. Dudley, A. E. Stigman, M. R. Rosana; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **52** (31), 7918–7923 (2013); (c) C. O. Kappe; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **52** (31), 7924–7928 (2013).

⁷ (a) B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **54** (23), 6688–6728 (2015); (b) R. Gérardy, N. Emmanuel, T. Toupay, V.-E. Kassin, N. N. Tshibalonza, *et al.*; *Eur. J. Org. Chem.* **2018** (20–21), 2301–2351 (2018); (c) A. R. Bogdan, A. W. Dombrowski; *J. Med. Chem.* **62** (14), 6422–6468 (2019).

in-line Raman, NMR, és csillapított teljes reflexiós (ATR) mérési elven alapuló Fourier-transzformációs infravörös (FTIR) spektroszkópiát alkalmaztak.

A gyógyszermolekulák többlépéses szintézise az áramlásos kémiai kutatások frontvonalát jelentette, és széleskörben alkalmazott hatóanyagok egyre összetettebb, laboratóriumi méretű készülékekben megvalósított szintézisei láttak napvilágot. A legújabb példák között említendő a *ciprofloxacin* 4 kémiai átalakításból (és egy melléktermék ártalmatlanítási reakcióból) álló, megszakítás nélküli szintézise, illetve a *linezolid* előállítására szolgáló 7 reakciólépésből (ebből 5 lineáris) álló folyamatos áramú rendszer.^{8,9} A terület sikerei ellenére, a mai napig sem magától értetődő az általános célú szakaszos reaktorok kiváltása egy összekapcsolt áramlásos berendezésekből álló hálózattal. Ehhez az áramlásos kémia eszköztárának¹⁰ teljeskörű alkalmazása, valamint kimondottan az összekapcsolt áramlásos reaktorrendszerhez tervezett szintézisút szükséges.

2. Kísérleti módszerek

A MW kísérleteket CEM Discover[®] típusú monomód reaktorban végeztem, a MW üreg termikus kondicionálását követően. A kevertetett reakcióelegyek hőmérsékletét kalibrált külső IR és bemerülő FO hőmérsékletszenzorral egyidejűleg követtem. Az előmelegített olajfürdős kísérleteket azonos reakcióedényekben, belső FO hőmérsékletmérés mellett hajtottam végre. Az összehasonlító kísérletekben biztosítottam a MW és hagyományosan melegített reakciók azonos belső hőmérséklet-lefutását. A reakcióedény anyaga Pyrex[®], illetve kvarc volt, utóbbi belső falát opcionálisan Teflon[®] PFA (perfluor-alkoxi-alkán) fluoropolimer béléssel vontam be. A konverzió meghatározása közvetlenül a reakcióelegyekből GC-FID vagy ¹H NMR módszerrel történt.

A folyamatos áramú szintézisek kiindulási anyagait az irodalomban leírt szakaszos módszerekkel állítottam elő. A többlépéses áramlásos rendszerek felépítéséhez kereskedelmi forgalomban kapható modulokat, összekötő csöveket (PTFE, PEEK) és szabványos csatlakozókat használtam fel. A reakciók optimalizálására *in-line* FTIR spektroszkópiát, vagy *off-line* analitikai módszereket alkalmaztam. Az egyidejűleg működtetett áramlásos reaktorok rendszerében a stacioner állapot elérése után, a termék *off-line* izolálását és tisztítását követően határoztam meg a termelést. Az előállított termékek és intermedierek szerkezetét ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiával, valamint HRMS mérésekkel igazoltuk.

⁸ A gyógyszerhatóanyagok elnevezésekor az angol nyelvű írásmódnak megfelelő nemzetközi szabadnevet (INN) használom, dőlt betűkkel megkülönböztetve.

⁹ (a) H. Lin, C. Dai, T. F. Jamison, K. F. Jensen; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **56** (30), 8870–8873 (2017); (b) M. G. Russell, T. F. Jamison; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **58** (23), 7678–7681 (2019).

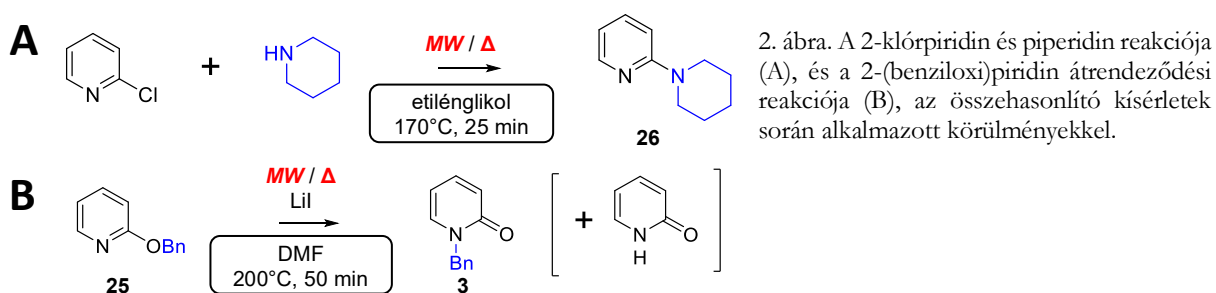
¹⁰ M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger; *Chem. Rev.* **117** (18), 11796–11893 (2017).

3. Eredmények

3.1. Összehasonlító vizsgálatok a mikrohullámú kémiában

A MW reaktorban végzett felfűtést befolyásoló tényezők vizsgálata után, a reprodukálhatóság biztosítása érdekében a MW üreg termikus kondicionálásának elvégzését találtam szükségesnek. Ennek figyelembevételével alakítottam ki a hagyományos és MW melegítés közötti pontos összehasonlító kísérletek továbbfejlesztett módszerét, melyben a külső és belső hőmérséklet egyidejű mérése részletes információt szolgáltat a minta hőmérsékletviszonyairól.

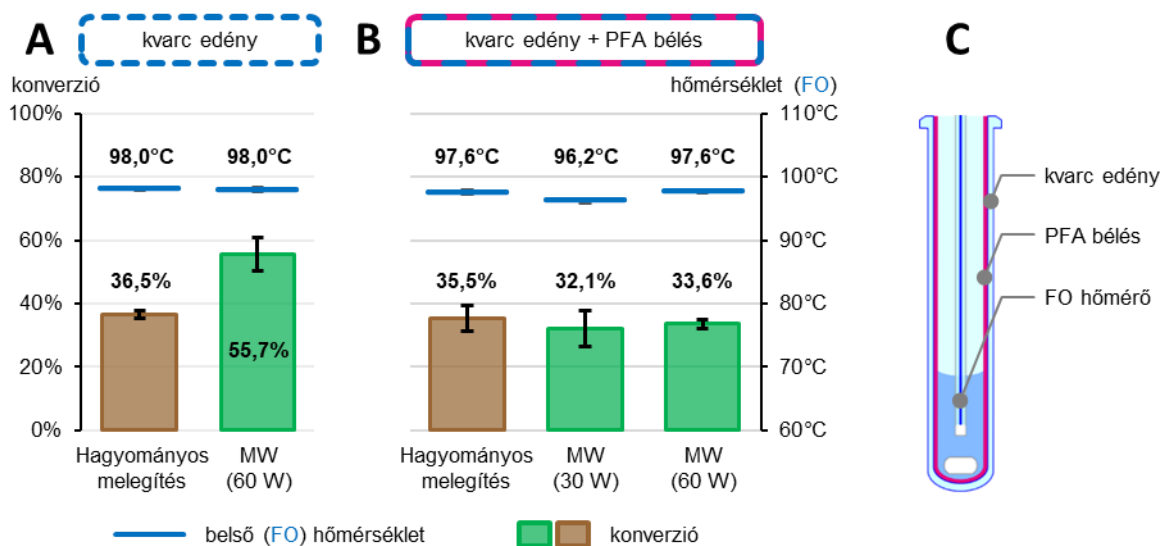
A módszer validálására a 2-es helyzetben szubsztituált piridin származékok két olyan reakciója (2. ábra) szolgált, melyekben az irodalmi megfigyelések alapján a MW melegítés különleges szerepe feltételezhető.¹¹ A 2-klórpiridin és piperidin közötti reakcióban, és a 2-(benziloxi)piridin (25) „Dudley-szerű” átrendeződési reakciójában hasonló viselkedést tapasztaltam. Az FO szenzor alapján végzett hőmérséklet-szabályozás mellett, a hagyományos és MW melegítésű kísérletekben azonos konverziók mérhetők, még a (MW melegítés közbeni külső hűtés alkalmazásával elérhető) magasabb MW teljesítmény esetén is. Azaz, a MW tér jelenléte és intenzitása nem volt hatással a reakciók kimenetelére. Ezzel ellentétben, az IR hőmérséklet alapján történő szabályozással végzett MW kísérletekben jelentős különbségeket figyeltem meg, melyeket nagy mértékű, rejtett hőmérsékleti eltérésekre lehetett visszavezetni a belső (FO) hőmérsékletmérés segítségével. A tapasztalatok megerősítik, hogy az IR hőmérsékletmérés önmagában nem alkalmas a MW effektusok összetett, reagáló rendszerekben történő tanulmányozására.



A Dudley által bemutatott „MW működtetésű” reakció (1. ábra) vizsgálata előtt a reakciómechanizmus részletesebb értelmezésével magyarázatot adtam a melléktermékek keletkezésére. Szükség volt a kísérleti módszerek (reakcióelegy összetétele, reakció kivitelezése, mintavétel és analízis) felülvizsgálatára is, a reprodukálhatóságot és a vita során felmerülő problémákat szem előtt tartva. Az összehasonlító vizsgálatokat zárófedéllel ellátott edényekben, belső hőmérsékletmérés mellett végeztem. A nagyszámú párhuzamos kísérlet elvégzése érdekében nem deuterált *p*-xilol (9b) oldószert alkalmaztam.

¹¹ (a) R. S. Yaunner, J. C. Barros, J. F. M. Silva; *Appl. Organomet. Chem.* **26** (6), 273–276 (2012); (b) E. L. Lanni, M. A. Bosscher, B. D. Ooms, C. A. Shandro, B. A. Ellsworth, *et al.*; *J. Org. Chem.* **73** (16), 6425–6428 (2008).

A szigorú szempontrendszer szerint kialakított kísérleti elrendezésben állandó MW teljesítmény mellett nem lehetett reprodukálni az irodalomban leírt viselkedést, ezért a kísérleteimet szabályozott belső hőmérséklet mellett végeztem. Az előkísérletek alapján kiválasztott beállítással (100°C, 30 min) elvégeztem az olajfürdős és a MW melegítésű kísérletek belső hőmérséklet-lefutásának egyeztetését. Az előzetes várakozásaimmal szemben, MW melegítéssel jelentősen magasabb konverziót tapasztaltam, mint az azonos paraméterekkel elvégzett hagyományos melegítésű kísérletekben (3. ábra (A)).



3. ábra. A *p*-xilol benzilezési reakciójának konverziója és a reakció során mért belső (FO) hőmérséklet az egyeztetett hőmérséklet-lefutású, hagyományos és FO szabályozással végzett MW melegítés mellett, kvarc edényben (A), illetve Teflon® PFA béléssel ellátott kvarc edényben (B). A Teflon® PFA béléssel ellátott reakcióedény vázlatja (C).

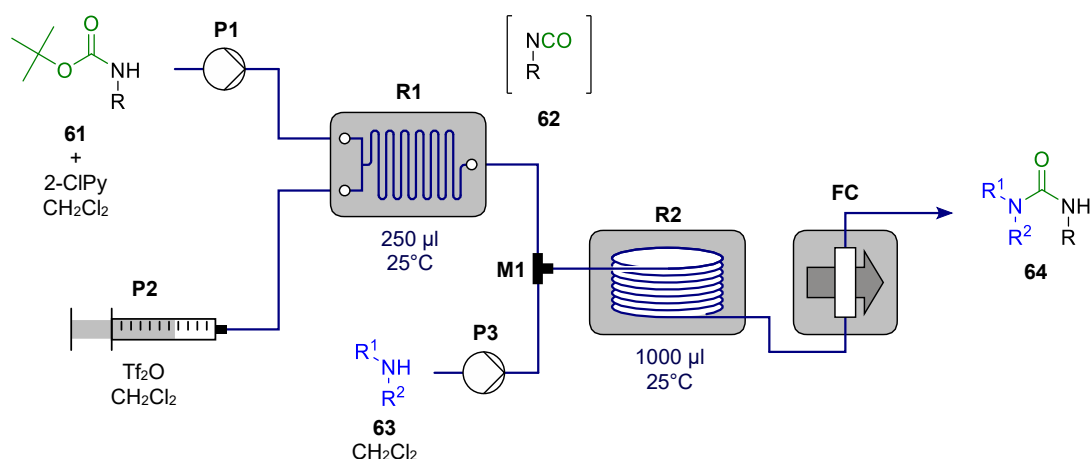
A MW melegítések során egyidejűleg mért FO és IR adatsorok alapos vizsgálata kimutatta, hogy a reakció korai szakaszában az edény fala közelében a tömbfázishoz képest magasabb a hőmérséklet. A hőmérsékletmérés lehetséges hibáinak kizárása után felállítottam egy munkahipotézist, melyben az ionos jellegű reagens (8) feldúsulását feltételeztem a falhoz közeli határrétegben. Az ionos komponens magas koncentrációja következtében intenzívebb fűtés várható, és magasabb helyi hőmérséklet alakul ki ebben a makroszkopikus méretű térrészben. Ez okozza a magasabb reaktivitást, ami megmagyarázza a MW kísérletek megemelkedett konverzióját.

A reagens feltételezett „kitapadásának” elkerülése érdekében az edény belső falát inert, apoláris felülettel rendelkező Teflon® PFA béléssel vontam be. Ezután az egyező hőmérséklet-lefutásokat újra beállítottam. A hagyományos melegítéssel végzett kísérletek konverziója a korábbiakhoz képest nem változott. Ezzel szemben, a kétféle különböző teljesítménybeállítással elvégzett MW melegítéssel a konverzió a hagyományos melegítéshez hasonló értékre csökkent (3. ábra (B)). Az így elvégzett MW kísérletekben az FO és IR hőmérsékletek nem mutatták a korábban tapasztalt rendellenes viselkedést. Ezek a megfigyelések közvetve bizonyítják a munkahipotézist, tehát a MW melegítés által okozott

reakciósebesség-különbség makroszkopikus termikus effektusként jellemezhető. Eredményeim alapján a Dudley által feltételezett molekuláris méretű szelektív MW fűtési effektus szerepe kizárható.

3.2. Karbamid származékok folyamatos áramú szintézise

A karbamid származékok áramlós mikoreaktor-rendszerben történő előállítását egy izocianát közterméken keresztül lejátszódó kétlépéses szakaszos eljárás¹² alapján valósítottam meg. Az áramlós rendszer elrendezését (4. ábra) a kémiai átalakítások sorrendjének megfelelően alakítottam ki. Az első mikoreaktorban (**R1**) a kiindulási karbamátból (**61**) 2-klórpiridin (2-ClPy) bázis jelenlétében a trifluormetánszulfonsav-anhidrid (Tf₂O) reagens hatására izocianát intermedier (**62**) keletkezik, melyből a második mikoreaktorban (**R2**) egy szekunder amin (**63**) addíciójával a kívánt karbamid származék kapható (**64**). A kilépő termékáram közvetlenül egy átfolyócellába (**FC**) jut, *in-line* analízis céljából.



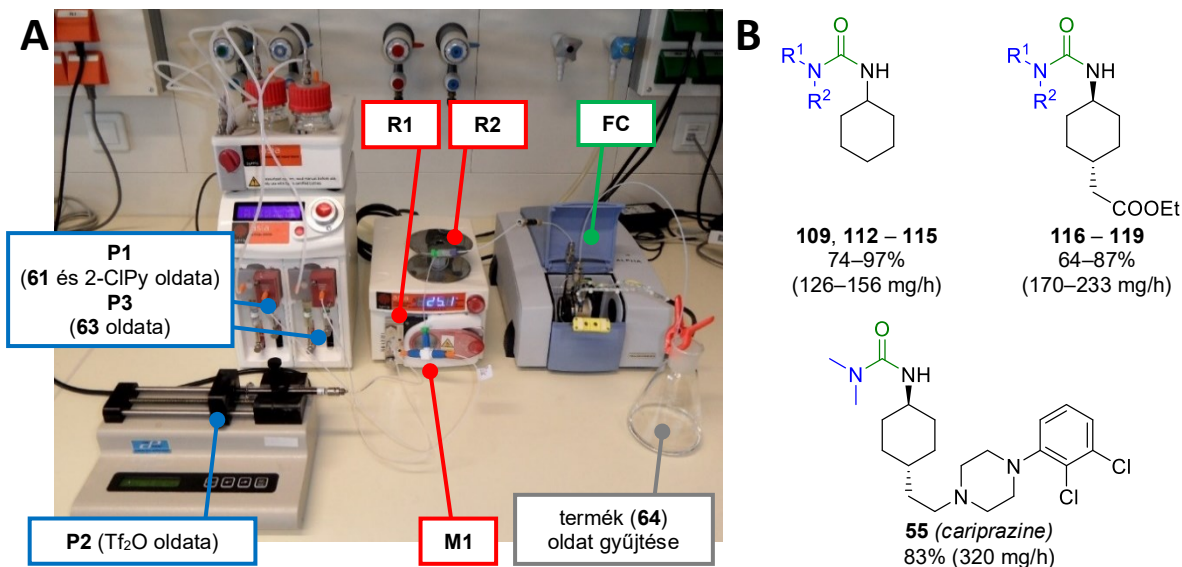
4. ábra. A karbamid származékok szintézisére szolgáló, két összekapcsolt mikoreaktorból álló áramlós rendszer. **P1 – P3**: pumpák; a további fluidikai elemek jelölésének magyarázata a szövegben található.

A kis területigényű áramlós rendszerben (5. ábra (A)) a korrozív trifluormetánszulfonsav-anhidridnek ellenálló üveg *chip* mikoreaktor (**R1**) biztosította az első lépésben a kiváló keveredést. A következő átalakításban egy T-elem (**M1**) után kötött poli(tetrafluoroetilén) (PTFE) *coil* reaktort (**R2**) alkalmaztam. A reakcióelegy összetételének vizsgálatára (a folyamatos áramú szintézisek területén eddig mellőzött) transzmissziós FTIR spektroszkópiát alkalmaztam, ugyanis mind a kiindulási anyag (**61**), az intermedier (**62**) és a termék (**64**) jól megkülönböztethető, karakterisztikus rezgési sávval rendelkezik a közepes infravörös tartományban.

Az áramlós reakciólépéseket az *in-line* FTIR analitikai módszer alkalmazásával külön-külön optimalizáltam. Rövid tartózkodási időket értem el szobahőmérsékleten, és jelentősen csökkentettem az irodalmi előzményben alkalmazott magas reagensfeleslegeket.

¹² C. Spyropoulos, C. G. Kokotos; *J. Org. Chem.* **79** (10), 4477–4483 (2014).

A 2-klórpipridin szerepének vizsgálata során megállapítottam, hogy gyenge nukleofil karakterrel rendelkező bázisok szükségesek a reakció lejátszódásához.

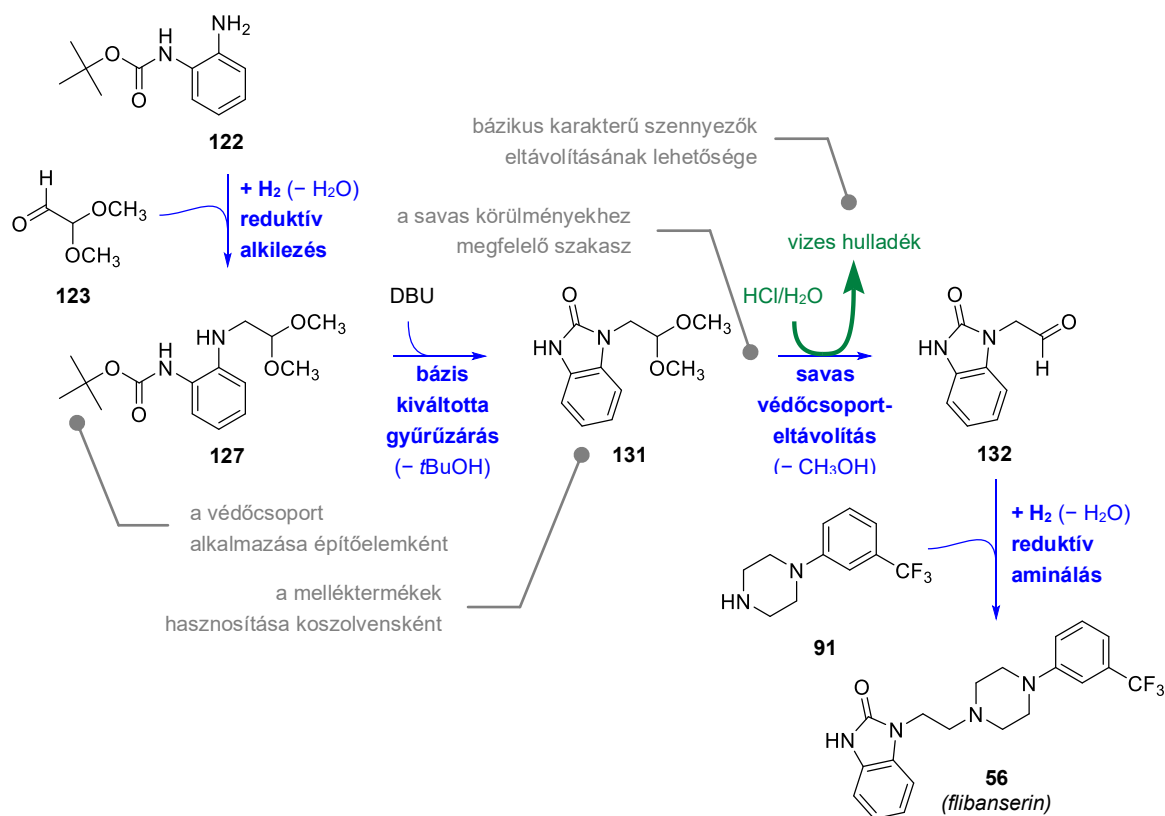


5. ábra. A karbamid származékok szintézisére szolgáló rendszer fényképe a részegységek jelölésével (A); és az előállított vegyületek ($R^1, R^2 = -(CH_2)_5-, -(CH_2)_4-, -(CH_2)_2O(CH_2)_2-, CH_3, CH(CH_3)_2$), az izolált termék (és termelékenység) feltüntetésével (B).

Az áramlós rendszerben a megfelelő *tert*-butil karbamátokból kiindulva kilenc karbamid származékot (**109, 112 – 119**), illetve a skizofrénia és I-es típusú bipoláris betegség kezelésére szolgáló *cariprazine* (**55**) gyógyszerhatóanyagot állítottam elő (5. ábra (B)). A bomlékony izocianát intermedier azonnali, szabályozott módon történő továbbalakításának köszönhetően minden esetben magas termelést értem el. A laboratóriumi méretű rendszer termelékenységét jellemzi, hogy 24 órán keresztül működtetve több mint 1300 darab 6 mg *cariprazine* dóziszú kapszula előállításához szükséges hatóanyagot szolgáltatna.

3.3. A flibanserin folyamatos áramú szintézise

A szerotonin receptorokhoz kötődő *flibanserin* (**56**) gyógyszerhatóanyag megszakítás nélküli folyamatos áramú előállítására szolgáló négylépéses szintézisutat kifejezetten az összekapcsolt áramlós reaktorokban történő megvalósítás figyelembevételével alakítottam ki (6. ábra). Az irodalmi megközelítésektől eltérő út a *tert*-butoxikarbonil (Boc) védett *o*-feniléndiaminból (**122**) indul ki. A kétszénatomos molekularészlet egy védett aldehid származékkal (**123**) végzett redukzív alkilezéssel kerül kialakításra. Az intermedier (**127**) bázis jelenlétében végzett intramolekuláris gyűrűzárása során a karbamát védőcsoport karbonil egysége épül be a keletkező benzimidazon heterociklusba (**131**). Ez az intermedier nem tartalmaz sem savra érzékeny, sem bázikus csoportokat, így a szintézis ezen pontja ideális lehetőséget teremt az acétál védőcsoport savas közegben történő eltávolításra. A keletkező aldehidet (**132**) a végső lépésben a piperazinnal (**91**) történő redukzív aminálásban felhasználva a célmolekula (**56**) állítható elő.



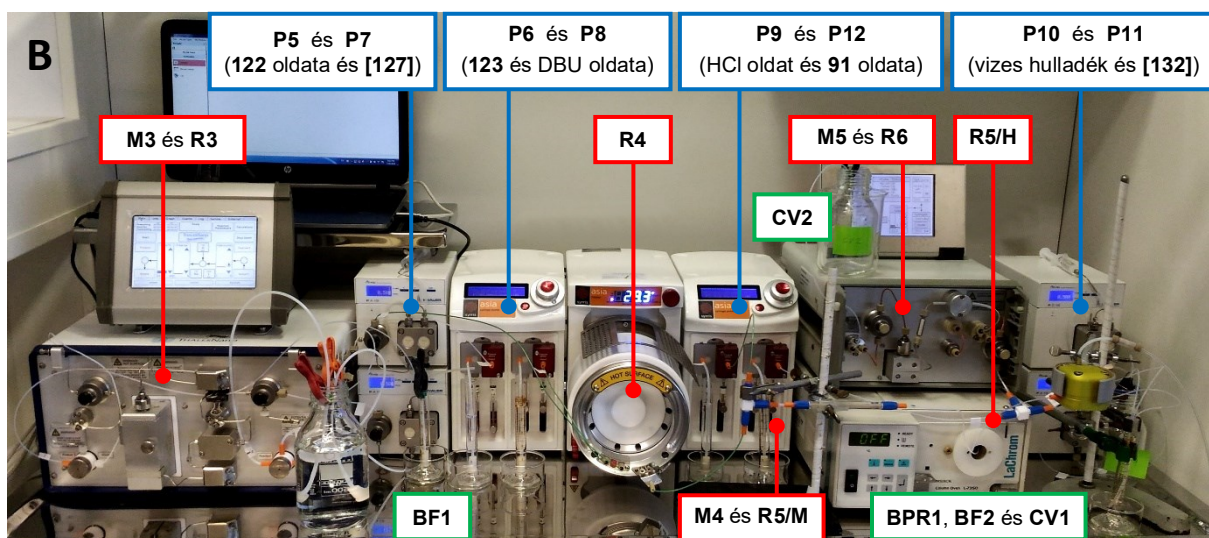
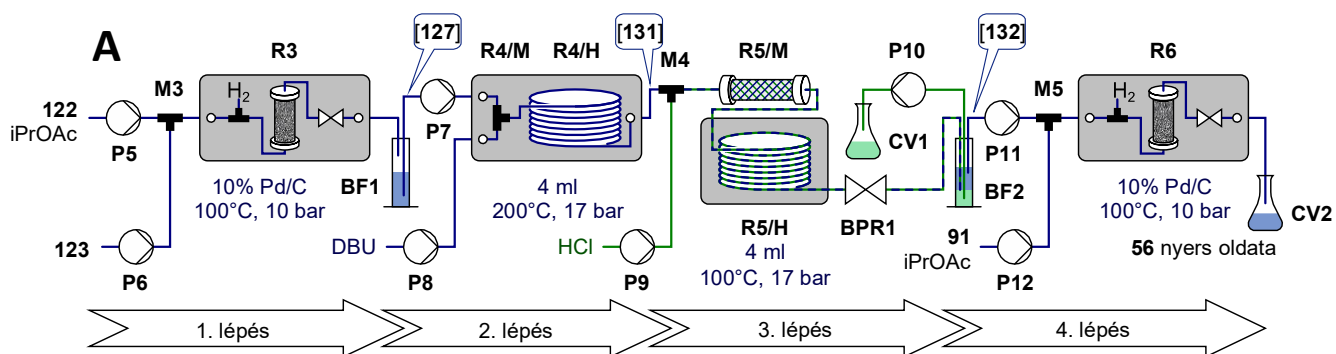
6. ábra. A *fibanserin*hez vezető összekapcsolt áramlásos reaktorokban történő megvalósítás figyelembevételével kialakított réglyépes szintézisút.

A szintetikus lépések mindegyikét izopropil-acetát (iPrOAc) oldószerben hajtottam végre. A kiválások megelőzése érdekében kulcsfontosságúnak bizonyult a szintézis során melléktermékként keletkező *tert*-butanol (*t*BuOH) és metanol koszolvenszek jelenléte. Az áramlásos reakciólépéseket a korábbi és későbbi lépések figyelembevételével optimalizáltam.

Az áramlásos rendszerben (7. ábra) a reduktív alkilezési és reduktív aminálási lépéseket H-Cube Pro™ (**R3**) és H-Cube® (**R6**) áramlásos hidrogénező reaktorban végeztem, egyaránt 10% Pd/C katalizátor alkalmazásával. A 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU) bázis jelenlétében végzett gyűrűzáráshoz szükséges magas hőmérséklet biztosításához egy rozsdamentes acél anyagú *coil* reaktort (**R4/H**) alkalmaztam. A védőcsoport eltávolítást vizes sósav alkalmazásával valósítottam meg. A kétfázisú elegyet a megfelelő fázisirintkezés érdekében egy statikus keverőelemen (**R5/M**) vezettem át, majd egy korrózióálló *coil* reaktorban (**R5/H**) biztosítottam a szükséges tartózkodási időt.

A második lépést közvetlenül összekötöttem a következővel. A rendszer további egységeinek összekapcsolását pufferedények tették lehetővé, melyek közül a **BF1**-et a hidrogéngáz feleslegének eltávolítására, míg a **BF2**-t a harmadik lépés kétfázisú reakcióelegyének elválasztására használtam. A fázisválasztás *in-line* tisztítási műveletként is szolgált, ami alkalmas volt a DBU bázis és a korábbi intermedierek maradványainak

eltávolítására. Ezáltal a következő lépésben megelőzhetőek voltak a káros mellékreakciók, és egyszerűsödött a végtermék tisztítása.



7. ábra. A *flibanserin* előállítására szolgáló néglépéses áramlásos folyamat vázlata a részegységek jelölésével (A), és az egyetlen vegyifülkében elhelyezhető rendszer fényképe (B) a részegységek jelölésével. A kék vonal a fő szerves áramot, a zöld vonal pedig a kétfázisú lépésben alkalmazott vizes áramot jelöli. **P5 – P12:** pumpák; **M3 – M5, R5/M:** keverőelemek; **BPR1:** kimentési nyomásszabályozó; **CV1:** savas hulladék gyűjtőedénye; **CV2:** termékelegy gyűjtőedénye; a további fluidikai elemek jelölésének magyarázata a szövegben található.

A teljes rendszer stacioner állapotú működtetésekor állandó összetételű termékelegy gyűjthető. A terméket *off-line* módon történő sóképzést követő szelektív kristályosítással hidroklorid só ($56 \cdot \text{HCl}$) formában izoláltam, a néglépéses reakciósorra számítva 31%-os termeléssel. Ez összemérhető az irodalomban ismertett szakaszos módszerek össztermelésével, miközben az áramlásos reaktorokban a teljes tartózkodási idő kevesebb, mint 20 perc. A szintézis termelékenysége 184 mg/h, ami 24 óra működtetés alatt kb. 44 darab 100 mg *flibanserin*t tartalmazó tablettának megfelelő hatóanyagot szolgáltat.

4. Tézisek

1. Kidolgoztam egy továbbfejlesztett módszert a hagyományos és MW melegítéssel végzett kísérletek precíz összehasonlítására, illetve a MW üreg termikus kondicionálásával javítottam a MW reakciók reprodukálhatóságán. A módszert a 2-es helyzetben szubsztituált piridin származékok két reakciójának segítségével validáltam. [1, 2]

2. A *p*-xilol MW melegítéssel végzett benzilezési reakciójának vizsgálatát a reprodukálhatóságot szem előtt tartva terveztem meg. A reakció mechanizmusának részletesebb értelmezésével magyarázatot adtam a melléktermékek keletkezésére. [2]

3. Megállapítottam, hogy a *p*-xilol MW melegítéssel végzett benzilezési reakciójában megfigyelt reakciósebesség növekedés egy rejtett, makroszkopikus hőmérsékleti inhomogenitás következménye. Azonosítottam egy olyan kísérleti körülményt, amely a hatás visszaszorításával alkalmas volt eme munkahipotézis helyességének igazolására. Eredményeim alapján az irodalomban feltételezett mikroszkopikus termikus MW effektus jelenléte kizárható. [2]

4. Megterveztem és kialakítottam egy karbamid származékok előállítására szolgáló kétlépéses áramlásos reaktorrendszert. *In-line* FTIR spektroszkópia alkalmazásával optimalizáltam a reakciólépéseket és tisztáztam a szokatlan bázis szerepét. Az áramlásos rendszer alkalmazásával kilenc karbamid származékot és a *cariprazine* gyógyszerhatóanyagot állítottam elő. [3]

5. Kidolgoztam egy új, négylépéses szintézisutat a *flibanserin* gyógyszerhatóanyag előállítására, melynek tervezésekor az összekapcsolt áramlásos reaktorokban történő megvalósítás szempontjait vettem figyelembe. A folyamat során egységes oldószerstratégiát alkalmaztam, és az egyes reakciókat a további lépéseket szem előtt tartva optimalizáltam különálló áramlásos reaktorokban. [4, 5]

6. Megterveztem és kialakítottam egy megszakítás nélküli áramlásos reaktorrendszert a *flibanserin* gyógyszerhatóanyag szintézisének megvalósítására, melyben egy integrált *in-line* tisztítási lépés (folyadék-folyadék extrakció), továbbá két gáz-folyadék elválasztási művelet teszi lehetővé a négy reaktor összekapcsolását, és a rendszer emberi beavatkozás nélküli, stacioner állapotú működtetését. [4]

5. Alkalmazási lehetőségek

A MW kémiában kulcsfontosságú, hagyományos melegítésű kísérletekkel történő összehasonlító vizsgálatok reprodukálható kivitelezését segítik az értekezésben bemutatott termikus kondicionálási módszer és kísérleti elrendezések. A vitatott, mérhető hőmérséklettől független MW effektusokkal (mint például a Dudley által bemutatott “MW

működtetésű” reakció esetén) kapcsolatos kérdések tisztázása várhatóan növeli a kutatók bizalmát a MW technikában és segíti a további elterjedését a preparatív laboratóriumokban.

A karbamid származékok előállítására szolgáló kétlépéses áramlásos rendszer felhasználható további változatosan szubsztituált, a széleskörben elérhető Boc-védőcsoporttal ellátott aminokból levezethető karbamid származék gyors szintézisére. Az eljárás alkalmas a *cariprazine* gyógyszerhatóanyag előállítására is. A *flibanserin* gyógyszerhatóanyag szintézisének megvalósítására kidolgozott szintézisút és áramlásos technológia – melyek egy szabadalmi bejelentés alapját képezik – a hatóanyag elejétől-végéig emberi beavatkozás nélküli, zárt rendszerben történő előállítását teszi lehetővé. A laboratóriumi léptékű készülékkel előállított intermedierek vagy végtermékek elegendőek a gyógyszerkémiai kutatások korai szakaszában, illetve távoli, elzárt környezetben élő kis közösségek gyógyszerrel történő ellátására. A közeljövőben a folyamatos technológiák gyógyszeripari térnyerése várható, amihez a méretnövelés lehetőségei már jelenleg is adóttak.

6. Közlemények

6.1. Az értekezés alapját képző tudományos közlemények

- [1] **Bana, P.;** Greiner, I.: Comparison of Conventional and Microwave Heating for Evaluation of Microwave Effects; *Aust. J. Chem.* **69** (8), 865-871 (2016).
[IF: 1,328; szerzői arány: 100%; idézés: 6; független idézés: 5]¹³
- [2] **Bana, P.;** Greiner, I.: Investigation of Selective Microwave Heating Phenomena in the Reactions of 2-Substituted Pyridines; *Aust. J. Chem.* **70** (7), 776-785 (2017).
[IF: 1,059; szerzői arány: 100%; idézés: 2; független idézés: 2]
- [3] **Bana, P.;** Lakó, Á.; Kiss, N. Zs.; Béni, Z.; Szigetvári, Á.; Kóti, J.; Túrós, Gy. I.; Éles, J.; Greiner, I.: Synthesis of urea derivatives in two sequential continuous-flow reactors; *Org. Process Res. Dev.* **21** (4), 611-622 (2017).
[IF: 3,584; szerzői arány: 80%; idézés: 4; független idézés: 3]
- [4] **Bana, P.;** Szigetvári, Á.; Kóti, J.; Éles, J.; Greiner, I.: Flow-oriented synthetic design in the continuous preparation of the aryl piperazine drug flibanserin; *React. Chem. Eng.* **4** (4), 652-657 (2019).
[IF: 3,441; szerzői arány: 90%; idézés: 4; független idézés: 4]

6.2. Az értekezés témájához kapcsolódó szabadalmi bejelentések

- [5] **Bana, P.;** Greiner, I.: Process for the multistep continuous-flow preparation of flibanserin (Eljárás a flibanserin többlépéses folyamatos áramú előállítására); *PCT Int. Appl. WO2020/026162 A1* (2020).

¹³ Az impakt faktor (IF) a megjelenés évére vonatkozik (kivéve a jelezett esetekben). Az idézettségi adatok a Scopus® adatbázison alapulnak (utolsó hozzáférés: 2020. 09. 22.).

6.3. Az értekezés témájában készült összefoglaló közlemények

- [6] **Bana, P.**; Greiner, I.: Interpretation of the Effects of Microwaves; in *Milestones in Microwave Chemistry* (szerk.: Keglevich, Gy.), 77-110, Springer International Publishing (2016). [szerzői arány: 100%]
- [7] Lövei, K.; **Bana, P.**; Örkényi, R.; Túrós, Gy. I.; Éles, J.; Novák, Z.; Faigl, F.: Continuous flow synthesis of heterocyclic scaffolds: Design principles of multistep systems - A review; *Chimica Oggi/Chemistry Today* **34** (4), 18-21 (2016). [IF: 0,597; szerzői arány: 39%; idézés: 1; független idézés: 1]
- [8] **Bana, P.**; Örkényi, R.; Lövei, K.; Lakó, Á.; Túrós, Gy. I.; Éles, J.; Faigl, F.; Greiner, I.: The route from problem to solution in multistep continuous flow synthesis of pharmaceutical compounds; *Bioorg. Med. Chem.* **25** (23), 6180-6189 (2017). [IF: 2,881; szerzői arány: 51%; idézés: 27; független idézés: 23]
- [9] Fülöp, Zs.; Szemesi, P.; **Bana, P.**; Éles, J.; Greiner, I.: Evolution of flow-oriented design strategies in the continuous preparation of pharmaceuticals; *React. Chem. Eng.*, **5** (9), 1527-1555 (2020). [IF: 3,441 (2019); szerzői arány: 30%; idézés: –]

6.4. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

- [10] Ilkei, V.; **Bana, P.**; Tóth, F.; Palló, A.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Sánta, Zs.; Dékány, M.; Szigetvári, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.; Kalas, Gy.: A simple synthesis of bannucine and 5^l-epibannucine from (–)-vindoline; *Tetrahedron* **71** (51), 9579-9586 (2015). [IF: 2,645; szerzői arány: 5%; idézés: 1; független idézés: –]

6.5. Az értekezés témájához kapcsolódó előadások

- [11] **Bana, P.**; Greiner, I.: A mikrohullámú szintézisteknika aktuális kihívásai; Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '13, Herceghalom, 2013. szeptember 30 – október 1.
- [12] **Bana, P.**; Greiner, I.: Nem-termikus effektusok vizsgálata a 2-es helyzetben szubsztituált piridinszármazékok mikrohullámú reakcióiban; Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '14, Herceghalom, 2014. szeptember 18 – 19.
- [13] **Bana, P.**; Greiner, I.: Érdekes tapasztalatok a 2-es helyzetben szubsztituált piridinszármazékok mikrohullámú reakcióiban; Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '15, Herceghalom, 2015. szeptember 17 – 18.
- [14] **Bana, P.**; Lakó, Á.; Greiner, I.: Több lépéses áramlások kémiai rendszerek vizsgálata; Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '16, Herceghalom, 2016. szeptember 15 – 16.
- [15] **Bana, P.**; Éles, J.; Greiner, I.: A flibanserin többlépéses folyamatos áramú szintézise; Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '18, Szeged, 2018. szeptember 6 – 7.
- [16] **Bana, P.**; Éles, J.; Greiner, I.: Gyógyszerhatóanyagok szintézise többlépéses folyamatos áramú rendszerekben; I. Fiala Kémikusok Fóruma Szimpózium, Debrecen, 2019. április 3 – 5.