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

SZERVES KÉMIAI REAKCIÓK MEGVALÓSÍTHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA FOLYAMATOS REAKTOROKBAN

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

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

Köszönetnyilvánítás

Doktori munkámat ***Dr. Hermecz István*** *emlékének ajánlom, akitől a rövid idő alatt mind emberileg, mind szakmailag rengeteget tanulhattam, és akit a kémia iránti elkötelezettség és szenvedély mintaképének tartok.*

Köszönöm…

a volt ***Chinoin K+F dolgozóinak****, különösképpen a* ***Kémiai Fejlesztés*** *minden egyes munkatársának - akik nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre - a sok segítséget, türelmet és azt a rengeteg szakértelmet, amit mindvégig a nehéz időszakban is nagy lelkesedéssel adtak át nekem,*

a témavezetői feladatok ellátását és a támogatást ***Dr. Finta Zoltánnak*** *és* ***Dr. Mizsey Péternek****,*

a konzulensi feladatok ellátását ***Dr. Baán Zoltánnak****, aki még külföldről is rengeteget segített nekem a munkám folytatásában,*

Dr. Timári Gézának*, aki a Chinoin K+F bezárása után ellátta a témavezetői feladatokat, szakmai fejlődésemet elősegítette és segített munkám befejezésében és támogatott céljaim elérésében,*

Dr. Hell Zoltánnak*, akihez a diploma megszerzése után is mindig bizalommal fordulhattam a sok segítséget és támogatást, valamint köszönöm a doktori disszertációval kapcsolatos észrevételeit,*

a rengeteg fáradozást ***Illár Árpádnak****, akivel a mikroreaktor technológia minden nehézségét együtt éltük meg, és akitől nagyon sokat tanultam,*

Dr. Mucsi Zoltánnak *az amidoximképzés mechanizmusának számításaiban és a publikációnk megírásában nyújtott segítségét,*

Kis Lászlónak *a HPLC és a GCMS tanításában,* ***Kelemenné Mikó Máriának*** *az NMR méréseknél a rengeteg türelmet és segítséget,*

Dr. Vlád Gábornak *a kutatásaimban, valamint az NMR méréseknél nyújtott segítséget,*

Sántáné Dr. Csutor Andreának *a doktori értekezéssel kapcsolatos észrevételeit,*

Dr. Szabó Annának *és* ***Futó Katalinnak*** *a Mitsunobu reakcióban nyújtott segítségüket,*

a biztonságtechnikai mérések elvégzését ***Regényi Zsoltnak****,*

a ciklopentadién előállításában nyújtott segítségét ***Havasi Gábornak****,*

Németh Attilának *és* ***Dr. Busa Csillának*** *a Corning AF reaktor használatát és, hogy a Chinoin K+F bezárása után „befogadtak”, és támogatták munkám befejezését, valamint a* ***Sanofi C&BD munkatársainak*** *a hozzám való kedvességüket, és segítségüket,*

a ***227-es irodának,*** *azaz* ***Soósné Kovács Eszternek, Vajó Tamásnak, Fazekas Jánosnak, Regényi Zsoltnak, Vámos Péternek*** *és* ***Makovi Zoltánnak*** *a náluk eltöltött felejthetetlen egy évet, a rengeteg jó tanácsot és a remek hangulatot,*

az analitikai vizsgálatokat, azon belül is a HPLC-ben nyújtott óriási és fáradhatatlan segítségét ***Alattyáni Editnek****, az NMR területén* ***Dr. Halász Juditnak****, a HPLC-MS-ben* ***Koleszár Ilonának*** *és* ***Kazinczy Valériának****, a HR-MS-ben* ***Hudáky Péternek*** *és* ***Dr. Drahos Lászlónak*** *az IR-ben* ***Grosz Lászlónénak****,*

jelenlegi munkahelyemen, a Sanofi PG Termeléstámogatás vezetőjének, ***Lászlófi Istvánnak*** *a munkám befejezéséhez nyújtott támogatását,*

tanáraimnak, kémia tanáraimnak, ***Surányi Ildikó*** *és* ***Dr. Szalay Luca*** *Tanárnőknek,* ***Katona András*** *Tanár Úrnak, hogy elsajátíthattam Tőlük a kémia alapjait,*

nyári hallgatómnak ***Fodor Annának****, valamint hallgatóimnak,* ***Győrffy Péter Ákosnak*** *és* ***Molnár Katalinnak*** *a segítségüket,*

a cikkek angol nyelvű javításában nyújtott fáradhatatlan segítségét ***György Máriának*** *és* ***Charlotte Wilesnak****,*

az anyagi támogatást a ***Sanofi (Chinoin)*** *gyógyszergyárnak,* ***Aradi Mátyásnak, Dr. Juhász Hedvignek, Dr. Kardos Zsuzsának****, a* ***Pro Progressio Alapítványnak*** *és a* ***Varga József Alapítványnak****,*

Végül, de nem utolsó sorban ezúton is szeretném hálámat kifejezni ***Édesanyámnak****, aki mindvégig támogatott, és akire mindig számíthattam, valamint* ***Édesapámnak*** *és* ***Testvéremnek*** *a bíztatást és támogatást. Köszönöm* ***Nagyszüleimnek*** *a sok bíztató szót és a példamutatást. Köszönöm* ***Páromnak****,* ***Csillának*** *a rengeteg türelmet, szeretetet és támogatást.*

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS **5**

2. RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK **6**

3. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ **7**

3.1 MIKROREAKTOR TECHNOLÓGIA ***7***
3.1.1 A mikroreaktor technológia általános bemutatása ***7***
3.1.2 A mikroreaktorok általános felépítése ***8***
3.1.3 A mikroreaktorok jellemző tulajdonságai ***8***

4. SAJÁT EREDMÉNYEK **23**

4.1 MITSUNOBU REAKCIÓ ***23***
4.1.1 A Mitsunobu reakció általános bemutatása ***23***
4.1.2 Biztonságtechnikai vonatkozások ***24***
4.1.3 Az SAR250130-as molekula egyik intermedierének Mitsunobu reakciója ***25***
4.1.4 Különböző alkoholszármazékok reakciója vanillinnel ***30***
4.2 N-OXIDKÉPZÉS ***36***
4.2.1 Az N-oxidképzés általános bemutatása ***36***
4.2.2 Biztonságtechnikai vonatkozások ***37***
4.2.3 Az SAR101099-es molekula egyik intermedierének N-oxid képzése ***38***
4.2.4 Különböző piridinszármazékok reakciója m-CPBA-val ***40***
4.2.5 Különböző piridinszármazékok reakciója 27%-os H_2O_2 oldattal ***42***
4.2.6 Polonovski-átrendeződés vizsgálata ***44***
4.3 HIDROBORÁLÁS ***45***
4.3.1 A hidroborálás általános bemutatása ***45***
4.3.2 Biztonságtechnikai vonatkozások ***46***
4.3.3 Hidroborálás mikroreaktorban ***46***
4.4 CIKLOPENTADIÉN ELŐÁLLÍTÁSA MONOMERKÉPZÉSSEL ***47***
4.4.1 A monomerképzés általános bemutatása ***47***
4.4.2 Biztonságtechnikai vonatkozások ***48***
4.4.3 Monomerképzés mikroreaktorban ***48***
4.5 AMIDOXIMOK ELŐÁLLÍTÁSA BENZONITRILSZÁRMAZÉKOKBÓL ***50***
4.5.1 Az amidoximképzés általános bemutatása ***50***
4.5.2 Biztonságtechnikai vonatkozások ***52***
4.5.3 Az SAR351034-es molekula egyik intermedierének amidoximképzése mikroreaktorban ***53***
4.5.4 Amidoximképzés mikroreaktorban ***62***
4.5.5 Amidoximképzés ionos folyadékban ***68***

5. A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA **88**

5.1 ANALITIKAI MŰSZEREK ÉS MÉRÉSMÓDSZEREK **88**

5.2 A MIKROREAKTOROK RÉSZLETES LEÍRÁSA **88**

5.2.1 Labtrix® S1 (Chemtrix BV) ***88***
5.2.2 Corning Low Flow mikroreaktor ***89***
5.2.3 Corning Advanced Flow mikroreaktor ***89***

5.3 MITSUNOBU REAKCIÓK **89**

5.3.1 AZ SAR250130 MOLEKULA EGYIK INTERMEDIERÉNEK MITSUNOBU REAKCIÓJA ***89***
5.3.2 KÜLÖNBÖZŐ ALKOHOLSZÁRMAZÉKOK REAKCIÓJA VANILLINNEL ***91***

5.4 *N*-OXID KÉPZÉSI REAKCIÓK 93

5.4.1 Az SAR101099 molekula N-oxid képzése batchben 93
5.4.2 Az SAR101099 molekula N-oxid képzése Corning LF reaktorban 94
5.4.3 N-OXID KÉPZÉSI REAKCIÓK BATCHBEN 94
5.4.4 N-OXIDÁLÁSI REAKCIÓK M-CPBA-VAL ÉS 27%-OS H_2O_2 OLDATTAL CORNING LF REAKTORBAN 94
5.4.5 Polonovski-átrendeződés megvalósítása Corning LF reaktorban 95

5.5 HIDROBORÁLÁSI REAKCIÓK 95

5.5.1 Pentenil- (28a), illetve hexenil-katekolborán (28b) előállítása Corning LF reaktorban 95

5.6 CIKOPENTADIÉN ELŐÁLLÍTÁSA MONOMERKÉPZÉSSEL 95

5.7 ÁLTALÁNOS ELŐÍRAT AMIDOXIMSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁHOZ MIKROREAKTORBAN 96

5.7.1 AZ SAR351034 MOLEKULA EGYIK INTERMEDIERÉNEK ELŐÁLLÍTÁSA MIKROREAKTORBAN 97

5.8 ÁLTALÁNOS ELŐIRAT AZ AMIDOXIMKÉPZÉSI REAKCIÓKHOZ IONOS FOLYADÉKBAN 100

5.8.1 AZ SAR351034 MOLEKULA EGYIK INTERMEDIERÉNEK ELŐÁLLÍTÁSA IONOS FOLYADÉKBAN 101

5.9 KÍSÉRLETEK A REAKCIÓMECHANIZMUS VIZSGÁLATOKHOZ 101

6. ÖSSZEFOGLALÁS 102

7. TÉZISEK 105

8. KÖZLEMÉNYEK 107

9. IRODALOMJEGYZÉK 108

1. Bevezetés

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 Kémiai Fejlesztése által veszélyesnek ítélt reakciótípusok esetén. 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 kívántunk megvalósítani, mellyel kiválthatók a korábban használt molekuláris oldószerek.

Célunk olyan reakciótípusok vizsgálata volt, melyek megvalósítása hagyományos reaktorokban biztonságtechnikai szempontból kockázatot jelent egy, a lakókörnyezet szívében elhelyezkedő gyógyszergyárban, és ezek későbbi kiváltása a modern mikroreaktor technológiával esetleg lehetségessé válna.

2. Rövidítésjegyzék

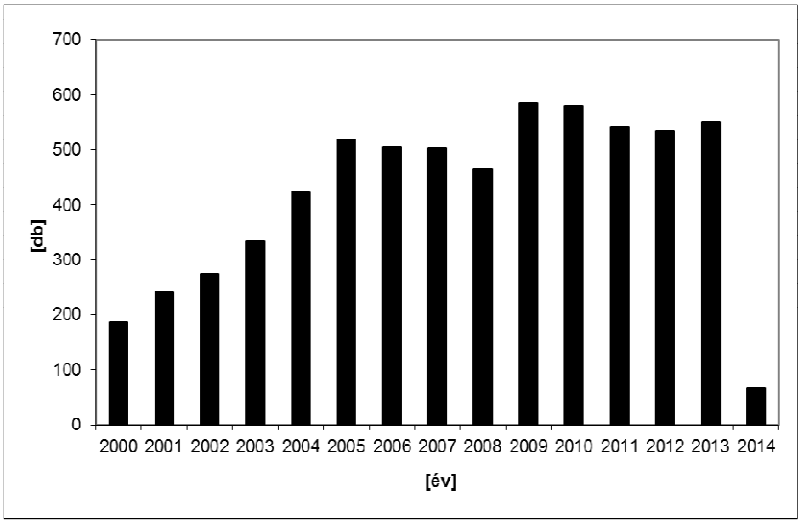
ACN	acetonitril
Ac_2O	ecetsavanhidrid
AD	azodikarboxilát
ADDP	1,1'-(azodikarbonil)-dipiperidin
ADH_2	hidrazin-dikarboxilát
AMMOENG 100	tetraalkilammónium-metilszulfát
BA	benzamid
BAO	benzamidoxim
BCO	*N*-aminobenzolkarboximid
BCOM	*N*,*N*-dimetil-aminobenzolkarboximid
[BMIM][$AlCl_4$]	1-butil-3-metilimidazólium-tetrakloroaluminát
[BMIM][BF_4]	1-butil-3-metilimidazólium-tetrafluorborát
[BMIM][Cl]	1-butil-3-metilimidazólium-klorid
[BMIM][OAc]	1-butil-3-metilimidazólium-acetát
[BMIM][OTf]	1-butil-3-metilimidazólium-trifluoracetát
[BMIM][TFSI]	1-butil-3-metilimidazólium-bisz(trifluormetilszulfonil)imid
[Choline][L]	2-hidroxietil-trimetilammónium L-(+)-laktát
[Choline][OAc]	kolin-acetát
DBAD	dibenzil-azodikarboxilát
DEAD	dietil-azodikarboxilát
DIAD	diizopropil-azodikarboxilát
DKM	diklórmetán
DMHA.HCl	*N*,*N*-dimetilhidroxilamin-hidroklorid
DOE	design of Experiment (Kísérlettervezés)
DSC	differenciális pásztázó kalorimetria
EDA	Etil-diazoacetát
[EMIM][$BuSO_4$]	1-etil-3-metilimidazólium-butilszulfát
[EMIM][Cl]	1-etil-3-metilimidazólium-klorid
[EMIM][$EtSO_4$]	1-etil-3-metilimidazólium-etilszulfát
[EMIM][$HeSO_4$]	1-etil-3-metilimidazólium-hexilszulfát
[EMIM][OAc]	1-etil-3-metilimidazólium-acetát
[EMIM][PF_6]	1-etil-3-metilimidazólium-hexafluorfoszfát
HA	hidroxilamin
HA.HCl	hidroxilamin-hidroklorid
^{15}HA.HCl	hidroxilamin-hidroklorid (^{15}N)
[HMIM][BF_4]	1-hexil-3-metilimidazólium-tetrafluorborát
IL	ionos folyadék
[$N_{4,4,4,4}$][OBz]	tetrabutilammónium-benzoát
[OMIM][BF_4]	1-methyl-3-octilimidazólium-tetrafluorborát
[$P_{4,4,4,4}$][BF_4]	tetrabutilfoszfónium-tetrafluorborát
[$P_{6,6,6,14}$][Cl]	trihexiltetradecilfoszfónium-klorid
[$P_{6,6,6,14}$][BF_4]	trihexiltetradecilfoszfónium-tetrafluorborát
[$P_{6,6,6,14}$][PF_6]	trihexiltetradecilfoszfónium-hexafluorfoszfát
[$P_{i4,i4,i4,1}$][OTs]	triizobutilmetilfoszfónium-tozilát
TFAA	trifluorecetsavanhidrid
THF	tetrahidrofurán
TPP	trifenilfoszfin
UHP	karbamid-peroxid

3. Irodalmi összefoglaló

3.1 Mikroreaktor technológia

3.1.1 A mikroreaktor technológia általános bemutatása

A mikroreaktor technológia alkalmazása napjainkban egyre inkább előtérbe kerül a számos előnyének köszönhetően nem csak az akadémiai vonalon, hanem a finomkémiai-, és gyógyszeriparban is. Ezt szemlélteti a kétezres évektől megjelent közlemények száma (Scifinder), amely jól mutatja a kezdeti növekedést, majd stagnálást (**1. ábra**). A folyadék fázisú mikroreaktorok használata már az 1990-es évek végén megkezdődött.[2]



1. ábra „Mikroreaktor” témakörben megjelent cikkek számának változása (2014. márciusig)

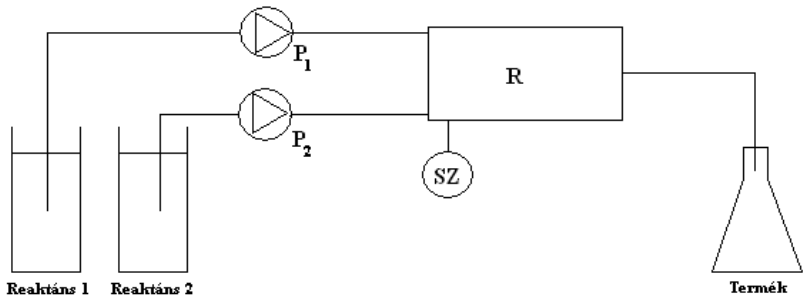
Anastas és mtsai 12 pontban foglalták össze a zöld kémia legfontosabb alapelveit.[3] Három kivételével a mikroreaktor technológia mindegyiknél előnyös. Ezek közül a két fontosabbat említem meg: a kevesebb veszélyes kémiai szintézis végrehajtása, illetve a vegyszerekkel való biztonságosabb munkavégzés előtérbe helyezése. Ez a két pont a mikroreaktorok előnyös tulajdonságainak tekinthető, hiszen bennük biztonságosan végrehajthatók veszélyes anyagokkal is reakciók.[4]

Jiménez-Gonzalez és mtsai közleményükben beszámolnak a 2010. évi Top 10 Zöld kémiai kutatási területről, mely rangsorban a folyamatos eljárások az előkelő 1. helyet foglalják el.[5] Ez az új technika nagyban elősegítheti olyan költségkímélő, környezetbarát szintézisutak alkalmazását, melyek során csökken a géppark mérete, javul a termékek minősége, csökken az energia-, és az oldószerfelhasználás, valamint a hulladék mennyisége. Ebben az esetben az oldószerek mennyiségének csökkentése nem csak az oldószermentes körülményeket, vagy a nagyobb koncentrációjú oldatok használatát jelenti, hanem figyelembe kell venni a mikroreaktorok kis méreteiből és a rendkívül jó és könnyű tisztíthatóságból adódó oldószermennyiség csökkenését a batch technológiához képest. Disszertációmban a hagyományos re-

aktor technológiát sok esetben a magyar ipari nyelvben is használt *batch* technológiával fogom helyettesíteni. A batch reaktor alatt a laborban használt néhány mL-es lombikot, illetve ipari körülmények között több száz literes vagy a m^3-es normál reaktorokat értem.

3.1.2 A mikroreaktorok általános felépítése

A reaktánsokat pumpákkal ($P_{1,2}$) áramoltatjuk a mikroreaktor reaktorterébe (R). A hőmérsékletet, és a nyomást szabályzók segítségével (SZ) lehet beállítani, illetve mérni (**2. ábra**). A mikroreaktorok különböző anyagokból készülhetnek pl. fémből (saválló acél, réz), kerámiából, üvegből, szilikonból, polimerekből (pl. PDMS, polidimetil-sziloxán).[6]



2. ábra Egy mikroreaktor általános felépítése

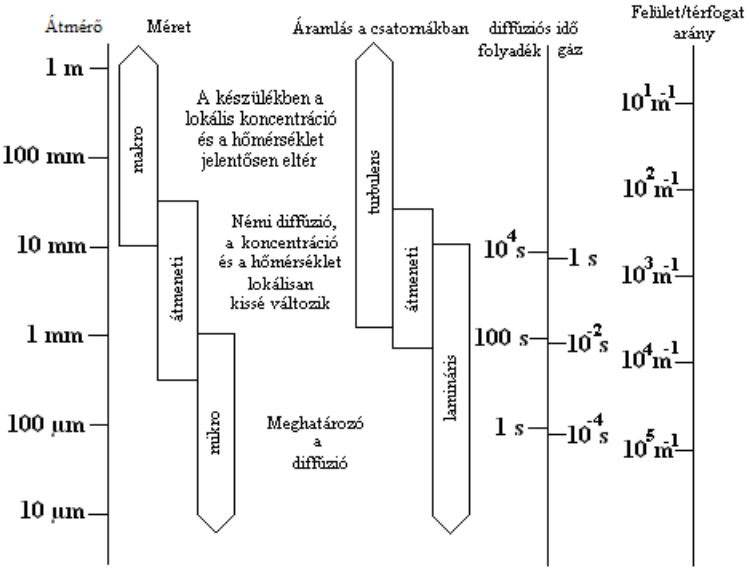
Egy reakciót hagyományos reaktorban végezve az idő folyamán a reaktáns koncentrációja csökken, míg a terméké folyamatosan nő. Ezzel szemben mikroreaktorban a reaktor hosszában változnak a koncentrációk. A mikroreaktor tartózkodási idejét úgy kell beállítani, hogy a termék koncentrációja akkor érje el a maximumát, amikor elhagyja a reaktort. Tehát a reakcióidő batchben hasonló, mint mikroreaktorban a tartózkodási idő ($t_{tartózkodási}$),[7] amely megegyezik a reaktor térfogatának ($V_{mikroreaktor}$) és a folyadékáramoknak ($q_1+q_2\ldots$) a hányadosával (**3. ábra**).

$$t_{tartózkodási} = V_{mikroreaktor}/(q_1+q_2\ldots)$$

3. ábra A tartózkodási idő számítása

3.1.3 A mikroreaktorok jellemző tulajdonságai

A mikroreaktoroknak, vagy más néven folyamatos áramlású reaktoroknak számos előnye van a hagyományos reaktorokkal szemben.

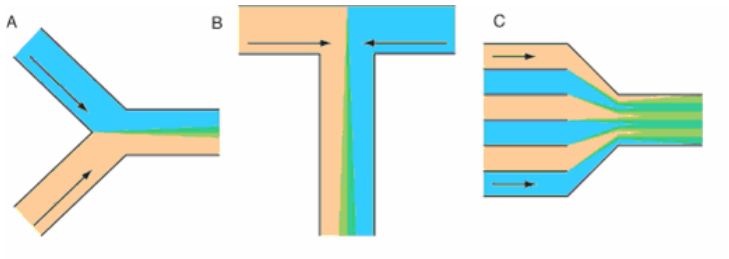


4. ábra A hagyományos-, az átmeneti és a mikroreaktorok tulajdonságai[8]

A **4. ábrán** összefoglalva találhatóak a különböző reaktorok jellemző tulajdonságai. A következőkben ezeket fogom részletesen tárgyalni.

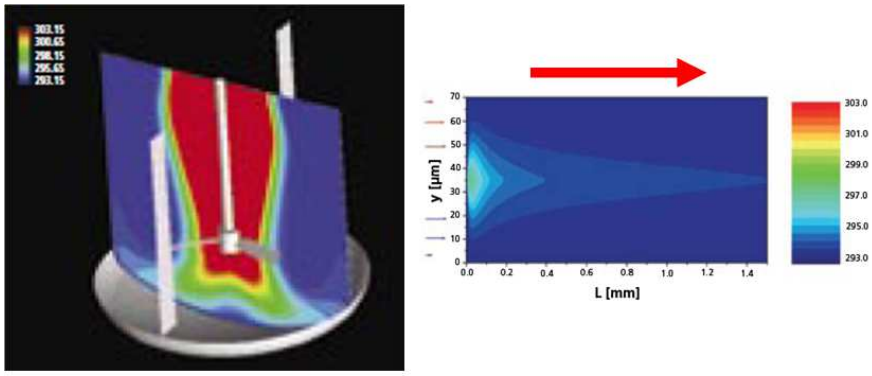
3.1.3.1 Keveredés és hőmérséklet

A folyamatos áramlású reaktorok átmérője 1 mm alatti tartományba esik, míg a hagyományos reaktoroké kb. 10 mm-től a több méterig terjedhet. Ebben a mérettartományban a mikroreaktorokban lamináris, míg batchben turbulens áramlás alakul ki. A hagyományos reaktorban a keveredés jóval több időt vesz igénybe, így 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.[5] Ez még inkább elősegíthető a csőszakaszokba beépített statikus keverőkkel is.[9] A leggyakrabban az **5. ábrán** látható különböző geometriájú statikus keverőket használják: az Y-elágazást (A), a T-idomot (B), illetve bonyolultabb formák is előfordulnak,[10] mint amilyen az ábrán látható C kialakítás, amely 100 µs alatti keveredést tesz lehetővé.[11, 12] Mikroreaktorban a reagensek gyakran sokkal gyorsabban összekeverednek, mint ahogy a reakció elkezdődik, ezt előkevert reakciónak hívják.[13]



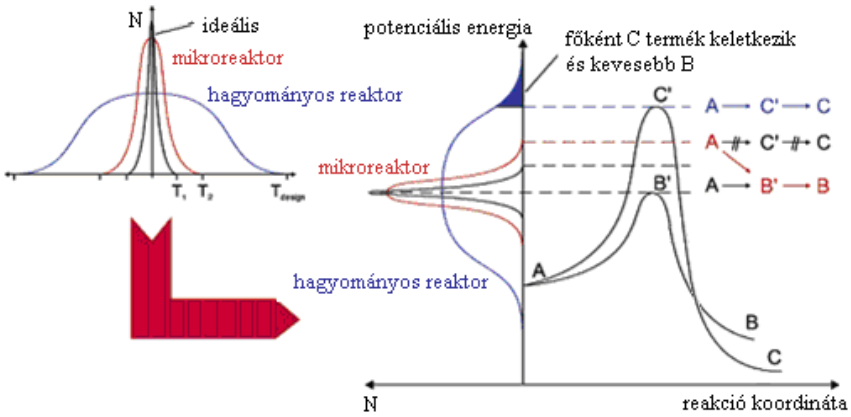
5. ábra Különböző geometriájú statikus keverők

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. A **6. ábrán** jól látható, hogy egy egyszerű semlegesítési reakció során batchben akár 10 °C hőmérsékletkülönbség is kialakulhat a reaktor fala, és belseje között, míg ugyanennél a reakciónál folyamatos áramlású reaktorban a hőmérséklet kb. 0,2 mm csőhossz után homogénné válik.



6. ábra Hőmérsékleteloszlás a HCl és NaOH semlegesítési reakciója során batchben ($5m^3$, 500 rpm) (bal oldali kép) és mikroreaktorban (jobb oldali kép)[4]

Bizonyos esetben a hőmérséklettől, illetve a reakció idejétől függően kinetikus (B termék) és termodinamikus (C termék) is keletkezhet. A **7. ábrán** megfigyelhető, hogy a mikroreaktor ideálishoz simuló hőmérsékletprofilja esetén a kinetikai B termék keletkezése a preferált, míg a hagyományos reaktorok elnyújtott profiljából adódóan kisebb az esély ennek a terméknek a keletkezésére.[14]



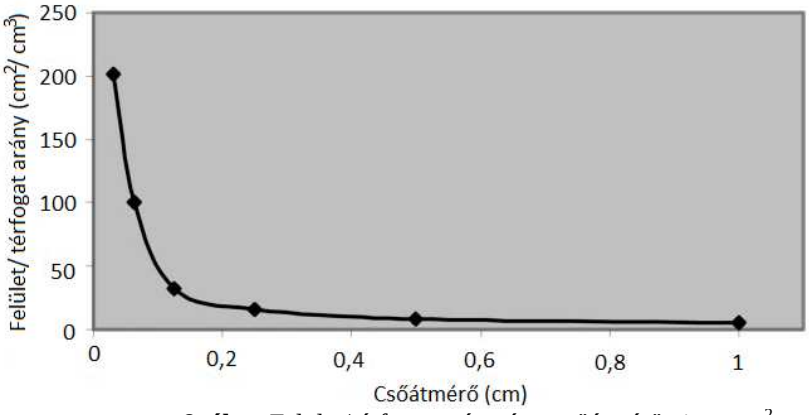
7. ábra Az ideális, a mikroreaktor, és a hagyományos reaktor hőmérsékleteloszlása, valamint a kinetikus és a termodinamikus termékek keletkezésének lehetősége

A mikroreaktorok széles hőmérséklettartományban használhatóak (-89 - + 350 °C), ez a reaktor anyagától függ, és gyártónként változik. A későbbiekben a különböző reaktortípusok részletes tárgyalásánál erre ki fogok térni. Nagy előnyük, hogy az alacsony hőmérsékletű hűtés folyékony N_2 és szilárd CO_2 nélkül valósítható meg.[15]

A hőmérséklet mellett a nyomás is fontos paraméter. Mikroreaktorban a légkörinél magasabb nyomás könnyen megvalósítható, így az oldószer forráspontjánál magasabb hőmérsékleten dolgozhatunk, viszont azt figyelembe kell venni, hogy a felső nyomáshatár a különböző reaktortípusoknál annak anyagától függően különböző. Hagyományos reaktoroknál a nyomás növelése nehezebben megvalósítható, hiszen drága, nyomásálló készülékekre, tömítésekre, biztonsági berendezésekre (pl. hasadótárcsa) van szükség.

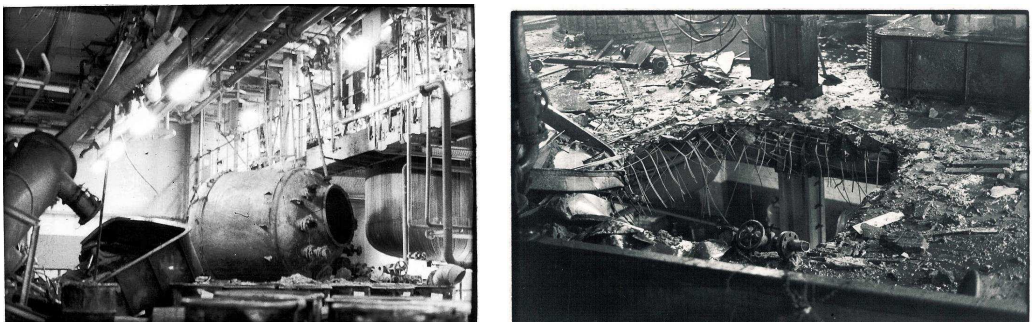
3.1.3.2 Méretnövelhetőség

Nagy jelentőséggel bír a reakciók hűtésénél, fűtésénél a mikroreaktoroknak a hagyományos reaktorokéhoz képest rendkívül nagy felület/térfogat aránya. A **8. ábrán** is megfigyelhető, milyen drasztikus módon csökken a csőátmérő növekedésével a felület/térfogat arány.



8. ábra Felület/térfogat arány és a csőátmérő viszonya[2]

Míg egy átlagosnak mondható, 100 µm átmérőjű mikroreaktor felület/térfogat aránya 200 cm^2/cm^3, addig egy 100 mL-es lombiké 1 cm^2/cm^3, míg egy 1 m^3-es tartályé csupán 0,06 cm^2/cm^3.[16]



9. ábra Az extrém exoterm reakciók sokszor baleseteket okozhatnak

A kedvező felület/térfogat aránynak köszönhetően a hőátadás/hőelvonás sokkal hatékonyabb, így az exoterm reakciók könnyebben szabályozhatók és biztonságosabban végrehajthatók mikroreaktorban, mint batchben. A kis felület/térfogat arányból adódóan a nagy hőfejlődéssel járó reakciók hagyományos reaktorban nehezen kezelhetők, amely balesetekhez vezethet (**9. ábra**).

A hagyományos reaktor méretének növelése során a kis felület/térfogat arány tovább csökken, így a reakcióelegy hűtése-fűtése egyre nehezebb. Az iparban a monofluid hűtési-fűtési rendszer maximálisan 2-4 °C/min hűtési sebességet tesz lehetővé olyan esetben, amikor nincs reakcióhő, ami természetesen a reakcióelegy hűlésével fokozatosan romlik, valamint a hőátadási viszonyok is egyre rosszabbak lesznek.

A fajlagos hőveszteség olyan mértékben csökken a méretnövelés során, hogy egy 10 m^3-es reaktornál és egy 1 L-es Dewar edénynél közel azonosnak tekinthető, ami azt jelenti, hogy az üzemi reaktorok hőveszteségé elenyésző.[17]

A Sanofi Kémiai és Biotechnológiai Fejlesztésén kimérték a hőveszteség miatti hűlési sebességeket 80 °C-on, különböző méretű lombikokban és reaktorokban. Az

1. táblázat adatai azt mutatják, hogy míg ez az érték egy 1 L-es lombiknál 1 °C/min, addig egy 25 m^3-es reaktornál már csak 0,0046 °C/min, tehát a méret növelésével kvázi adiabatikus viselkedés alakul ki.

Kísérlet	Térfogat (L)	Hűlési sebesség (°C/min)
1	1	1
2	100	0,14
3	2500	0,047
4	5000	0,023
5	25000	0,0043

1. táblázat Hőveszteség miatti hűlési sebességek 80 °C-on a különböző méretű lombikokban és reaktorokban

Példaként tekintsünk egy egyszerű, gyors kinetikával rendelkező reakciót, melynek az adiabatikus hőmérsékletváltozása (ΔT_{ad}) 50 °C. 1 literes méretben a hőveszteség miatti hűlési sebessége 60 °C/óra, míg százszoros méretnövelés esetén (100 L-ben) 8,4 °C/órára csökken. Így míg a laboratóriumban az 1 L-es lombikot fűteni kell, addig az üzemi 100 L-es készüléknél erős hűtést kell alkalmazni. Ez óriási különbség már egy százszoros méretnövelésnél is. Ezzel szemben a mikroreaktornál, mivel a reaktorok tulajdonságai egyediek, így nem a reaktor átmérőjét növelik meg, hiszen akkor már nem mikroreaktorról beszélnénk, hanem a reaktortesteket párhuzamosan kapcsolják (**10. ábra**). Ezt az angol szakirodalomban *numbering up*-nak hívják, sok esetben az *external* jelzővel megkülönböztetve az *internal numbering up*-tól, amely a reaktortestek sorba kapcsolásával érhető el.[13] A reaktortestek sorba kapcsolásával, illetve a reakcióelegy recirkuláltatásával pusztán a tartózkodási idő növelhető, viszont a méretnövelés ilyen módon is elvégezhető, ha a sorba kapcsolt reaktortesteknél az áramlási sebességet ehhez megfelelően választják meg, illetve ha a két módszert kombinálják.

10. ábra Mikroreaktortestek sorba és párhuzamosan kötve

3.1.3.3 Áramlás mikroreaktorban

Az áramlást mikroreaktornál hidrodinamikus-, vagy elektrokinetikus technikával biztosítják.[18] A első esetben a mikroreaktor eleje és vége között kialakult nyomáskülönbség, általában túlnyomás hatására áramlik a folyadék, hiszen a reaktor vége a légtérre nyitott. Ennél az esetnél perisztaltikus, fecskendős, HPLC vagy dugattyús pumpát alkalmaznak leggyakrabban. Az utóbbi két pumpafajta használatakor kis áramlási sebességnél gyakran pulzál a folyadék. Mindegyik működésekor ügyelni kell arra, hogy szilárd anyagot ne tartalmazzon, hiszen az nem csak a mikroreaktort dugíthatja el, hanem a pumpát is tönkreteheti. A hidrodinamikus technika szinte mindenféle folyadéktípusra alkalmazható. A folyadék áramlása ekkor parabolikus, tehát a reaktor fala mellett lassabban halad, mint a reaktor közepén. Ez a sebességkülönbség a szelektivitás, illetve a konverzió csökkenéséhez vezethet.

Az elektrokinetikus áramlás esetén a reaktor két vége között potenciálkülönbséget hoznak létre, mely két különböző tulajdonságból adódik. Az egyik az ionok közvetlen mozgása az ellentétes töltés felé, hasonlóan a gélelektroforézishez, a másik az elektrozmotikus áramlás, mely a töltéssel rendelkező kapilláris falain kialakuló elektromos kettősréteg következtében alakul ki. Az elektromos potenciálkülönbség hatására a mobilis pozitív ionok vándorolni kezdenek a negatív elektród felé. Az elektroozmotikus áramlás sebessége egyenesen arányos a feszültséggel.[19] Mivel ez a folyamat az energia direkt küldésén alapul, így pulzálásmentes áramlást biztosít. Nem tartalmaz mozgó alkatrészt, ami elősegíti, hogy alacsony áramlási sebességgel is megbízhatóan működjön.[2] A sebességprofil a hidrodinamikussal ellentétben közel egyenletes, ezáltal kiküszöbölhető a szelektivitás, illetve a konverzió csökkenése. Nagy hátránya viszont, hogy csak poláros oldószerekkel használható (H_2O, MeOH, ACN, DMF, THF).[20]

A dugószerű áramlás (plug flow) elősegíti, hogy a reakció során ne legyen visszakeveredés, így minden áramló részecske ugyanannyi időt tölt a reaktorban.[21] Ezekben a rendszerekben alacsony áramlási sebességeknél, vagy nagyobb átmérő esetén magasabb áramlási sebességeknél előnyös ez a tulajdonság.[22]

3.1.3.4 Reakciók mikroreaktorban

Mikroreaktorokban számos reakciótípust valósítottak már meg, ezek közül mutatok be néhányat a teljesség igénye nélkül a **2. táblázat**ban.

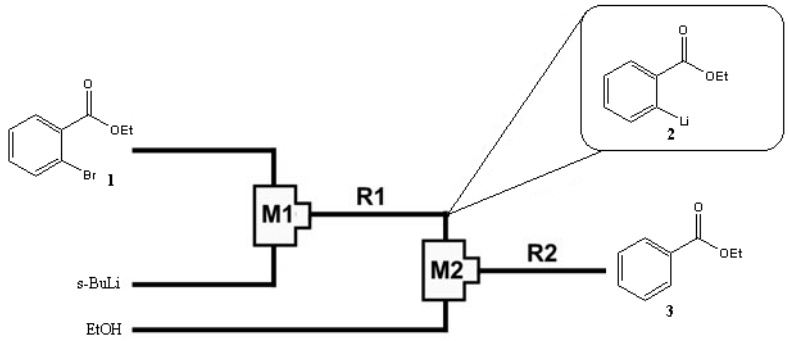
A hagyományos reaktorok gyakran túl nagyok ahhoz, hogy a reakció környezete megvizsgálható legyen molekuláris szinten. A kisebb reaktorok, így a mikroreaktorok a gyors tömegáramnak[23] és a hőátadásnak[24] köszönhetően egy sokkal jobb molekuláris környezetet biztosítanak.

Sor	Reakció típusa	Reaktor anyaga	Hivatkozások
1	Heck	polimetil-metakrilát	[25]
2	Suzuki	üveg	[26]
3	Kumada kapcsolás	polipropilén	[27]
4	Click	Cu	[28]
5	Friedel-Crafts alkilezés	fém	[29]
6	Fluorozás	Ni vagy Cu	[30, 31]
7		szilikon/ Pyrex	[32]
8	Nitrálás	üveg	[33]
9	Hidrogénezés	szilikon	[34]
10	Ózonizálás	szilikon	[35]
11	Oxidáció	Al	[36]
12	Fotokémiai reakció	szilikon/ kvarc	[37]
13		üveg	[38]
14	Fotocianálás	polimer	[39]
15	Dehidratálás	üveg/ PDMS	[40]
16	Észterképzés	üveg/ PDMS	[41]
17	Enolképzés	üveg	[42]
18	Glikolizálás	szilikon	[43]
19	Enamin képzés	üveg	[44]
20	Diazo kapcsolás	üveg	[45]
21	Amino-karbonilezés	szilikon	[46]
22	Fázistranszfer katalízis	üveg	[47]

2. táblázat Mikroreaktorban végrehajtott reakciótípusok

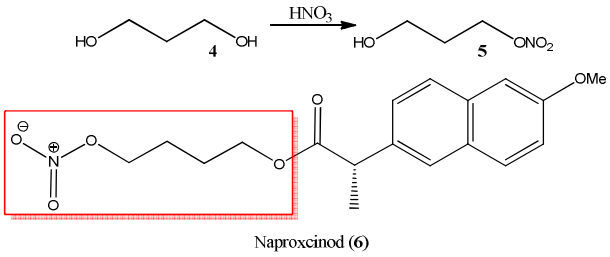
A kémiai átalakítások lombikban leggyakrabban néhány perctől a több órás időtartamig tartanak, viszont ha a vizsgálandó reakció reakcióideje pl. 0,5s, és a kívánt termék 1s reakcióidőnél már túlreagált, akkor ezt a terméket hagyományos reaktorban lehetetlen izolálni. Ezzel szemben a mikroreaktorban akár olyan reakciók is elvégezhetők és preparatív méretben előállíthatók, melyek reakcióideje ms-os tartományban van. *Yoshida* professzor előállította a **11. ábrán** látható benzoesavetilésztert (**3**) bróm-lítium cserével a 2-bróm-benzoesavmetilészterből (**1**) két mikroreaktor rendszer segítségével (M1, M2). A Br-Li csere rendkívül gyorsan ment végbe (0,06s), valamint megfigyelte, hogy a **3** vegyület mennyisége 0,25s tartózkodási idő után jelentősen csökken, egészen 50%-ig (6,3s), ami feltehetőleg a **2** arillítium vegyület bomlása miatt történik. A reakciót megvizsgálva az optimális tartózkodási időt 0,03s és 0,25s között találta. Ezt a reakcióidőt batchben lehetetlen

előállítani, míg mikroreaktorban könnyedén megvalósítható. A kémiának ezt az ágát Flash kémiának hívják, melyben gyors reakcióidejű, rövid élettartamú molekulákat állítanak elő. Gyors, konszekutív reakciók esetén óriási jövő elé néznek a mikroreaktorok.[7]



11. ábra A benzoesav-etilészter (**3**) előállítása mikroreaktorok segítségével

Számos, mikroreaktorban már alkalmazott ipari eljárás található az irodalomban. Ezek közül csak néhányat mutatnék be részletesebben. A mikroreaktor jó reakciókontrollját és a biztonsági tényezőket kihangsúlyozva a DSM bemutatta az elért eredményeit a Naproxcinod (**6**) gyógyszeripari hatóanyag előállítása során.[48] Az ipari méretű szelektív nitrálást Corning üvegreaktorban valósította meg,[49] amely biztonsági szempontból nehéz reakciónak számít, bár ebben az esetben a reakció entalpiája mérsékelt volt, viszont a termék bomlása során erős exotermiát figyeltek meg. Egy reaktor térfogata 150 mL volt, így a Naproxcinodot 13 kg/h térfogatárammal lehetett előállítani. Ezt a reakciót méretnövelve 100 kg/h termelést tudtak biztosítani minden kockázat nélkül, ami éves szinten 800 tonnás kihozatalt jelent. Nagy könnyebbség volt az is, hogy a reakciót nem kellett újraoptimálni. A mikroreaktor bevezetésével a korábbi veszélyes, 10 m^3-es reaktorban végzett technológiát cserélték le egy 3 L össztérfogattal rendelkező reaktorcsoportra (96 db reaktortest), melyben cGMP körülmények között, biztonságosan meg tudták valósítani a reakciót (**12. ábra**).[50]



12. ábra A Naproxcinod egyik intermedierének szelektív nitrálása

A Johnson and Johnson kutatói exoterm reakcióban állítottak elő *N*-tercier-butoxikarbonil-5-etoxikarbonil-4-perhidroazepinont mikroreaktorban, és méretnö-

velték azt klinikai vizsgálatokhoz.[51]

Murray és mtsai egy NK1 antagonista kulcslépését, az azidálást végezték el mikroreaktorban, melynek méretnövelése a robbanásveszély miatt batchben nagyon kockázatos lett volna.[52]

A Neurocine Biosciences Inc. az Irix Gyógyszergyárral közösen egy H1 antagonista lítiálási lépését végezték el, melynek méretei batchben limitáltak lettek volna.[53]

Ezeken kívül megvalósítottak még iparban brómozást,[54] Swern oxidációt magasabb hőmérsékleten,[55, 56] illetve hidrogénezést katalizátor szuszpenzióval is folyamatos áramlásos reaktorban.[57]

3.1.3.5 Reakcióoptimálás, analitika

A folyamatos áramlású reaktorok nagy előnye a batch technológiával szemben, hogy bennük a reakcióparaméterek sokkal könnyebben, gyorsabban megváltoztathatóak, hiszen a különböző paramétereket (T, p, c, q) gyorsabban, esetleg számítógép segítségével előre beprogramozva lehet megvizsgálni (DOE terv).[13] Így a mikroreaktoroknak ezt az előnyét kihasználva a vizsgálatok (*screen*ek) segítségével kevesebb anyaghasználattal, olcsóbban optimálhatóak a reakciók. A mikroreaktorral történő optimálás nagy előnye lehet, ha kombinálják *on-line* (valós idejű) analitikai technikával. A leggyakrabban az UV, UV-VIS, UV-NIR, [58] Raman;[59] ATR-IR;[60] röntgen[61] és az NMR használatosak.[62]

Az eredményes és gyors reakcióoptimálás automata, folyamatos áramlású reaktor rendszerrel még inkább tökéletesíthető.[63] Egy automata rendszer ideális az előre meghatározott kísérleti körülmények vizsgálatára. Egy gyors optimáló rendszer fejleszthető, ha a mikroreaktort egy *on-line* analitikai vizsgálati módszerrel, valamint egy reakcióoptimáló programmal kapcsolnak össze. Az irodalomban ezekre több példa is található. *Krishnadasan és mtsai* száloptikás spektrofotométerrrel vizsgálták CdSe előállítását.[64] *Jensen és mtsai* egy szilikonból készült reaktort használtak, melybe hat fecskendős pumpával áramoltatták a komponenseket és a quenchelő (higító) oldószert. Ezeket egy központi számítógéppel valamint egy *on-line* HPLC-vel kapcsolták össze. A reakció során változtatták a tartózkodási időt és a hőmérsékletet, valamint különböző optimalizáló algoritmusokat teszteltek.[65]

3.1.3.6 Reakciók feldolgozhatósága mikrotechnika segítségével

A mikroreaktor technológia nagy előnye az is, hogy újabban már nem csak a reakció lejátszódása oldható meg folyamatos áramlással, hanem a reakció feldolgozása is. *Jensen és mtsai* folyamatos áramlásban mikro körülmények között valósítottak meg desztillációt.[66] A desztilláció során nitrogén gázt használtak és egy integrált folyadék-gáz membrán segítségével választották el egymástól a folyadékot és a kondenzálandó gőzt.[67] *Kitamori és mtsai* ellenáramú mikroáramlásos extrakciót végeztek el, melyben a különböző reaktorrétegeket hidrofil, illetve hidrofób anyagokkal módosították, így téve megvalósíthatóvá az extrakciót.[68, 69, 70] A vegy-

ipari műveletek szinte bármely feldolgozási lépése megvalósítható a később még bemutatandó Ehrfeld reaktorokkal is.[71]

3.1.3.7 A mikroreaktor korláta(i)

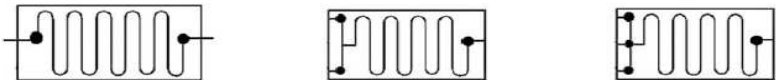
A mikroreaktoroknál fontos szempont, hogy a reakció során nem történhet anyagkiválás, tehát a reakcióelegynek végig homogénnek kell lennie, hiszen az anyagkiválás duguláshoz vezethet.

Nagyon fontos szempont természetesen a költség. Egy hagyományos reaktor ára csak töredéke, mindössze kb. 15%-a a teljes berendezés árának. Egy mikroreaktor ára a hozzá tartozó egységekkel (pumpa, áramlásmérő/szabályozó, szelepek stb.) együtt több, mint egy hagyományos reaktoré. A batchek kis méretnövelési koefficienssel rendelkeznek, így térfogatának növekedése nincs olyan nagy hatással az árnövekedésre. Tehát befektetési költségben, illetve a méretnövelés során várható költségben még nincs előnye a mikroreaktor használatának.[72]

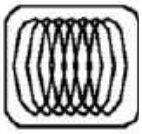
3.1.3.8 A mikroreaktorok fajtái

A mikroreaktorok négy nagy csoportra oszthatók:[73]

a. Chip reaktorok



b. Feltekercselt reaktorok



c. Töltött reaktorok

d. Kapilláris, vagy csőreaktorok

3.1.3.9 Reaktortípusok

A kereskedelemben sokféle gyártó reaktortípusa kapható, ezek közül csak a legjelentősebbeket mutatom be.

A ThalesNano ZRt. hidrogénező (H-Cube (**13. ábra**), H-Cube Midi), oxidáló (O-Cube) és egyéb reakciókra alkalmas reaktorokat (X-Cube, X-Cube Flash, Phoenix) fejlesztett ki.

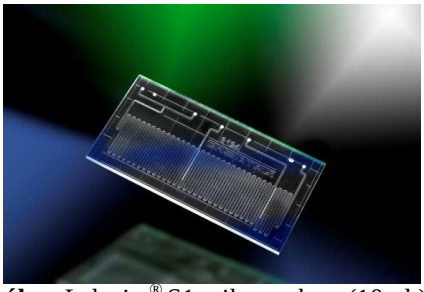
13. ábra H-Cube reaktor

Ez a reaktortípus nem tekinthető klasszikus mikroreaktornak, hiszen azok mérettartományának felső határán helyezkedik el a maga 1 mm-es csőátmérőjével. A reaktorok HPLC alkatrészekkel működnek. Az áramlást HPLC pumpák biztosítják, a kapillárisok méretei a HPLC-nél alkalmazottakkal megegyezők. Ezek PEEK (poli-(éter-éterketon)), vagy saválló acélcsövek. A reaktorok érintőképernyőn vezérelhetők, illetve itt lehet figyelemmel kísérni a reakció paramétereit is. Az H-Cube és Midi készülékben a hidrogént vízbontással nyerik, amely a reakcióelegybe keverve áramlik át a fűthető katalizátorágyon. Így kiküszöbölhető a gázpalackok alkalmazása, és az egyszerre jelenlévő csekély H_2 mennyisége miatt a reakció kivitelezése biztonságtechnikai szempontból is előnyös. Az H-Cube készülék 100 °C-ig és 100 bar nyomásig, a nagyobb méretű H-Cube Midi készülék 150 °C-ig és 100 bar nyomásig üzemeltethető. Az előbbi készülék automata mintaadagolóval és katalizátorváltóval is felszerelhető, így teljesen automatává tehető. A gázmodul használatával pedig az eddig használt hidrogént további gázokra lehet cserélni, pl. CO, etilén, nitrogén-oxidok. Oxidáláshoz a reaktorban zárt rendszerben fejlesztett O_3-t használnak, biztonságosan -25 °C és szobahőmérséklet között. Az X-Cube reaktorban szintén katalizátorágyon keresztül áramlik át a reakcióelegy. E reaktornál maximálisan 200 °C és 150 bar nyomás érhető el. A Flash reaktort 350 °C-ig és 200 barig lehet üzemeltetni, a tartózkodási idő a cserélhető 4, 8 és 16 mL-es feltekercselt reaktorterek alkalmazásával is növelhető. A Phoenix reaktoruk szintén cserélhető reaktorterekkel rendelkezik, annak anyagától függően egészen 450 °C-ig üzemeltethető és összekapcsolható az H-Cube reaktorokkal.[74]

A Vapourtec régebbi reaktortípusa (R-sorozat) 250 °C-ig, 50 bar nyomáson használható. A feltekercselt reaktortestek cseréjével megoldható az alacsony hőmérsékleten történő munka is egészen -70 °C-ig előhűtéssel. A vezérlés a ThalesNano készülékéhez hasonlóan érintőképernyővel történik. Az újabb reaktortípus az E-sorozat, amely az előző verzió továbbfejlesztett változata, és gáz bevezetésére is alkalmas.[75]

A klasszikus mikroreaktoroknál üvegbe maratják a néhány száz mikrométeres csatornákat, így a felület/térfogat arány tovább növelhető. Ilyen a Sigma-Aldrich reaktora, amely -70 és 150 °C között maximálisan 6,5 bar nyomáson működtethető.[76]

A mikroreaktor technológia jelentős képviselője a Chemtrix. A reaktorokhoz fecskendős pumpát használnak. Legkisebb reaktoruk a kizárólag analitikai minták előkészítésre használható Labtrix® S1 (**14. ábra**), mely 1, 5, 10, 15 és 19,5 µL térfogattal és különböző csatornakialakítással kapható. -20 – 195 °C-os hőmérséklettartományban 25 barig használható. Létezik olyan reaktortestük is, melynél a felszuszpendált katalizátort külön erre a célra kialakított helyre kell befecskendezni. A méretnövelt reaktor (Kiloflow) 0,8 mL vagy 6,5 mL térfogattal rendelkezik reaktortestenként. -10-től 150°C-ig és 20 bar nyomásig használható. Az ipari méretű gyártásra is alkalmas Plantrix már nagyobb átmérővel rendelkezik, ezért ez sem tekinthető klasszikus mikroreaktornak. Hőmérséklet-, és nyomástartománya megegyezik a Chemtrix egyéb reaktoraival, térfogata viszont reaktortestektől függően 31,2 mL és 201,6 mL.[77]



14. ábra Labtrix ® S1 mikroreaktor (10 µl)

A Corning az előzőeknél nagyobb méretű és különböző csatornakialakítású reaktorokat készít. Ezek széles hőmérséklettartományban (-60 – 230 °C) 18 barig, az újabb modellek viszont már -80 – 250 °C-ig és 45 bar nyomásig használhatóak. A térfogatuk néhány mL-től 23 mL-ig terjed. A folyadékáram a kisebb reaktorban vízre megadva 100 mL/perc, a nagyobban pedig 450 mL/perc, amely jelentősen nagyobb kapacitás az előzőekben említettekhez képest. A laborméretű készülék (Corning LF, **15. ábra**) térfogata 4,5 mL. Maximálisan 10 mL/perc folyadékáram érhető el, -25 - 200 °C hőmérséklettartományban a nyomás 9 barig terjedhet. A Corning reaktorai gáz bevezetésére is alkalmasak.[78]

15. ábra Corning LF reaktor

A svéd Alfa Laval cég szétszedhető, könnyen tisztítható reaktorai fémből készülnek, ezért a hőátadás sebessége (20-30 °C/s) jobb, mint az üvegreaktoroknál. Egy-egy reaktorcsoportot sorba, vagy párhuzamosan kötnek, és ezek mellé egy hőátadó lemezpárt tesznek. A Plate Reactor 37 (PR37, **16. ábra**) egy reaktortestének térfogata 3,2 mL, a maximális áramlás 40 L/óra, a nyomás 20 bar, és a hőmérséklettartomány -40-200 °C-ig terjed.

16. ábra Alfa Laval PR37 egy reaktorteste

A nagyobb reaktoruk a Plate Reactor 49 (PR490), ahol az áramlási sebesség 500 L/óra is lehet -60 és 200 °C hőmérséklettartományban 20 bar nyomásig. 2013. szeptemberében együttműködési szerződést kötöttek az Ehrfeld céggel, így e reaktorok kizárólagos forgalmazói lettek.[79]

Az Ehrfeld lapra szerelve készítette el mikroreaktor rendszerét (**17. ábra**), amelyek az iparban jól ismert eljárások miniatűr változatai. Ugyanez a cég árausítja a Lonza labormérettől (0,4-1,5 mL) az ipari méretig (6,8-33,2 mL) terjedő reaktorait is, amellyel cGMP körülmények között is lehet dolgozni, és akár még 40 kg/órás anyagáramra is képes.[80]

17. ábra Ehrfeld reaktor

A Syrris kétféle reaktortípussal, az Africa-val és az Asia-val jelent meg a piacon. Az Asia készüléke - 15- 250 °C-ig, 20 bar nyomásig, 62,5 µL-16 mL-ig alkalmazható. Üvegreaktor, töltött oszlop és feltekercselt reaktor is megtalálható benne, amely automata mintaadagolóval is kiegészíthető. Az Africa 0 – 150 °C-ig, és 40- 250 °C-ig használható.[81]

A Uniqsis készülékeknél is több cserélhető reaktortípus található. A feltekercselt reaktorok többféle anyagból (perfluoropolimer, saválló acél, Hastelloy) készülhetnek, ettől függően maximálisan 260 °C-ig alkalmazhatók. A 0,27 és 2 mL térfogatú üveg mikroreaktorok -40 és 150 °C hőmérséklettartományban 70 barig használhatók. A Polar Bear készülékük 20 mL-es térfogattal rendelkezik, és -89 °C-ig hűthető,[82, 83] így gyakorlatilag a szerves kémiai reakciók egész palettája megvalósíthatóvá vált a hőmérsékletet tekintve, kivéve talán az extrém nagy hőmérsékletet igénylő krakkolást.

A közelmúltban megjelentek olyan folyamatos áramlású reaktorok is, melyek fűtése mikrohullám segítségével történik. Ilyen típusú reaktorokat két cég gyárt, az egyik a CEM.[84] A másik gyártó a Milestone, mely 1600W teljesítményű mikrohullámú reaktora maximálisan 230 °C hőmérsékleten, 30 bar nyomáson használható, pumpája 10-200 mL/min áramlást biztosít, ami ipari méretű gyártásokhoz kiválóan alkalmas.[85, 86]

A mikrohullámú reakciók térfogata kb. 2 mL. Klasszikus méretnövelése ipari méretekben nem megoldott, a méretnövelést multimode mikrohullámú reakciókkal végzik, így kb. 1 L térfogat érhető el. Kappe és munkatársai összehasonlították mikrohullámú (2 mL), multimode mikrohullámú és folyamatos áramlású reaktorok eredményeit három különböző reakcióban: pirazol, benzimidazol előállításában és Diels-Alder reakciókban. A reakcióidő mikrohullámú reaktor használatakor a batchhez képest néhány másodpercre, vagy percre csökkent, az 1 literre méretnövelt reakcióban viszont ezt az előnyét elvesztette, míg folyamatos áramlású reaktorban (ThalesNano X-Cube) 350 °C-on és magas nyomáson ismét elérhető volt a rövid tartózkodási idő. Kappe szerint ezek a példák jól bizonyítják, hogy a mikrohullámú reaktor méretnövelése a klasszikus módon problémákba ütközik, míg folyamatos áramlású reaktorban végezve a méretnövelést ugyanazok az eredmények érhetők el, mint kisméretű mikrohullámú reaktorban, így annak méretnövelt változatának is tekinthetők.[87]

4. Saját eredmények

Doktori munkám során célul tűztük ki olyan, a Sanofi (Chinoin) gyógyszergyár K+F Kémiai Fejlesztése által veszélyesnek ítélt reakciótípusok megvalósítását 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. Célunk volt megvizsgálni a Sanofi Kémiai Fejlesztésére került reakciótípusokat, majd a reakciók jobb megismerése miatt kiterjeszteni a reakciókat a vizsgálandó vegyületcsaládra. A reakciókat minden esetben először batchben végeztük el a homogenitás vizsgálata céljából, majd ezután tértünk át a mikroreaktorok használatára. Doktori munkám során főként kétféle reaktortípust használtam, a Labtrix® S1 reaktort, amely főként analitikai minták előállítására, valamint a Corning LF reaktort, ami grammos tételek előálítására alkalmas. Egy-egy esetben azonban használtam a Corning AF, illetve az X-Cube Flash reaktorokat, ezeket minden esetben jelöltem a megfelelő reakciónál.

Munkám utolsó részében az amidoximképzést kívántuk megvizsgálni a kutatócsoport korábbi eredményeit figyelembe véve egy másik környezetbarát technológiával, az ionos folyadékokkal is. Az ionos folyadékok alkalmazásával olyan, a környezetre kevésbé káros, szelektív technológiát kívántunk megvalósítani, mellyel kiválthatók lennének a korábban használt molekuláris oldószerek.

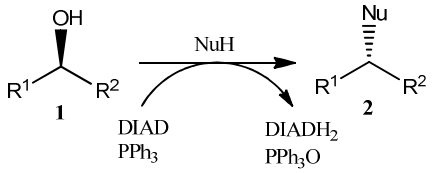
A kémiai reakciókkal kapcsolatos információkat minden egyes reakciótípusnál a fejezet elején külön tárgyalom a jobb beláthatóság érdekében, elkerülve a bemutatni kívánt téma tördelését.

A vegyületek számozását **4. fejezet**től újrakezdtem. A táblázatokban szereplő eredmények több kísérlet átlagai, szórásuk minden esetben kisebb volt, mint 5%, amit az SPSS Statistica programmal számoltunk ki.

4.1 Mitsunobu reakció

4.1.1 A Mitsunobu reakció általános bemutatása

A reakciót Oyo Mitsunobu professzor fedezte fel 1967-ben,[88] és 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. A reakció során melléktermékként a TPP-ból trifenilfoszfin-oxid (TPPO) keletkezik, míg az azodikarboxilátból (AD) hidrazindikarboxilát (ADH_2) (**18. ábra**).



18. ábra A Mitsunobu reakció

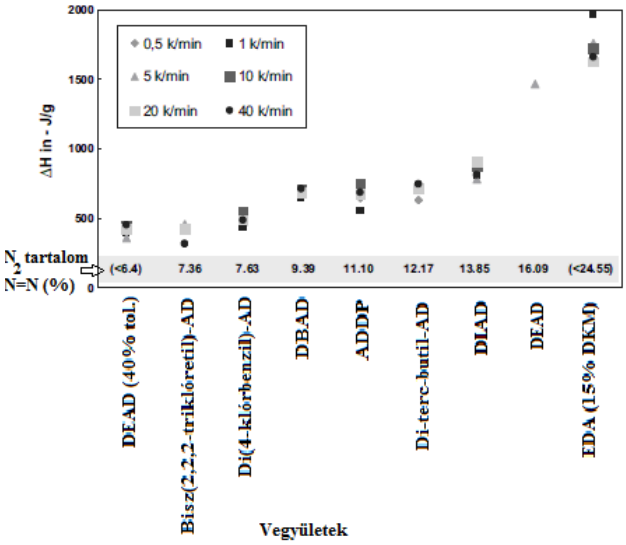
Leginkább primer, vagy szekunder alkoholok és savas protont tartalmazó nukleofil reagens reakciójával állíthatók elő a kívánt termékek. Királis szekunder alkoholok esetében minden esetben inverzióval megy végbe a reakció. Tercier alkoholok reakcióira ritkán alkalmazzák, mivel azok kevésbé reaktívak, de az irodalomban erre is található példa.[89] A nukleofil (Nu) reagensek egy relatív savas csoportot tartalmaznak (-OH, -SH, -NH, -CH), melyek pK_a értékének kisebbnek kell lennie 15-nél, de inkább 11-nél. Az intramolekuláris Mitsunobu reakció laktámok, laktonok, ciklikus éterek, aminok kialakulásához vezetnek. 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) valósítottak meg Mitsunobu reakciót.[90, 91]

4.1.2 Biztonságtechnikai vonatkozások

Az azodikarboxilátok robbanásveszélyes anyagok. A DEAD rázkódásra érzékeny, instabil vegyület.[92] Az azodikarboxilátok közül reakcióink során a DIAD-ot használtuk, így főleg annak biztonságtechnikai tulajdonságait tanulmányoztam. *Berger* és *Wehrstedt* Koenen teszttel vizsgálták a DIAD-ot és a DEAD-ot. [93] A teszt során az anyagokat különböző átmérőjű próbatestbe töltik, a DIAD-nál 1, míg a DEAD esetében 20 mm-t használtak, majd négy propán gázégővel melegíteni kezdik. Ezt követően a próbatest darabokra robban szét, mely alapján kategorizálják az anyagokat. A DIAD 7, míg a DEAD esetén 9 db-ra robbant, így az előbbi a gyengén, míg az utóbbi a hevesen robbanásveszélyes kategóriába sorolható (**19. ábra**).

19. ábra Koenen teszt

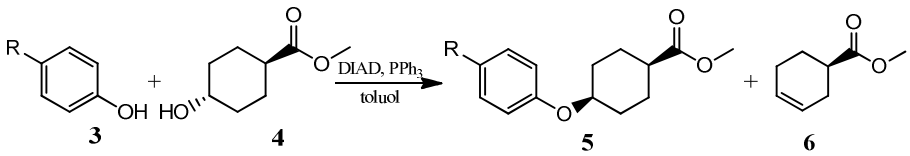
A kutatók DSC méréseket is végeztek különböző azodikarboxilátokkal. A **20. ábrán** megfigyelhető, hogy a növekvő nitrogéntartalommal együtt nő a bomláshő is, illetve, hogy a DIAD bomláshője (748 J/g; 5 K/min-cel mérve) jóval az 500 J/g-os elszállási határon túl, már az elszállási zónában (*runaway zone*) található, ami azt jelenti, hogy veszélyesnek tekinthető a reakció.



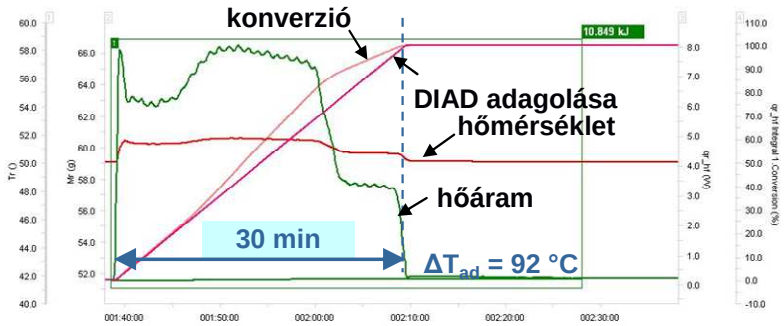
20. ábra A nitrogéntartalom és a bomláshő összefüggése

4.1.3 Az SAR250130-as molekula egyik intermedierének Mitsunobu reakciója

A Sanofi Kémiai Fejlesztésén az SAR250130-as DGAT-1 inhibítor molekula előállítása során biztonságtechnikai szempontból kritikus lépésnek egy Mitsunobu reakció bizonyult (**21. ábra**). A Sanofi Safety Laboratóriumában a hőáramgörbéből reakció során kaszkád exoterm hőfejlődést figyeltek meg, ami nagyobb volt, mint 50 °C (ΔT_{ad}=92°C) (**22. ábra**, zöld vonal).[94]



21. ábra Mitsunobu reakció az SAR250130 szintézisében



22. ábra Mitsunobu reakció vizsgálata a Sanofi Safety Laboratóriumában

A Kémiai Fejlesztésen lombikban kísérleteket végeztünk a reakció optimálására különböző hőmérsékleteken, oldószerekben, illetve vizsgáltuk a transz-4-hidroxiciklohexánkarbonsav-metilészter (**4**) és a DIAD/TPP felesleget, illetve ezek arányát is. Alacsonyabb hőmérsékleten (10 °C-on) elvégezve a reakciót, 4 óra alatt 75% termék keletkezett toluolban. Megfigyeltük, hogy ha a reakció hőmérsékletét a korábban említett GSK szabadalomban található 50-60°C-ra emeltük,[90, 91] rövidebb idő alatt jobb konverzió (82%, **3. táblazat**, 1. sor) volt elérhető a korábbi francia laborelőirathoz képest, amely szobahőmérsékletű körülményt írt elő. A **3. táblázat**ban látható oldószerek hatását vizsgáltuk 50 °C-on.

Sor	Oldószer	**5** (HPLC terület %)
1	toluol	82
2	Me-THF	73
3	THF	76,5
4	DKM	75
5	DMF	63
6	ACN	70

3. táblázat Mitsunobu reakció az SAR250130 szintézisében 1,5 ekv. **4**-gyel 50 °C-on

A reakció során a **4** transz-4-hidroxiciklohexánkarbonsav-metilészterből párhuzamosan képződik az **5** várt termékkel a **6** dehidratált melléktermék. Vizsgáltuk a mellékreakció visszaszorításának lehetőségét különböző oldószerekben, ami sikertelen volt. Szerves bázis hozzáadásával akartuk elérni a teljes konverziót, így a reakció során Hünig bázist (iPr_2EtN) alkalmaztunk 1 ekv. mennyiségben, és ebben az esetben 87,5% terméket kaptunk, tehát így sem értünk el kiugróan jobb eredményt. Ebben az esetben a DIAD és a TPP még 1,5-1,5 ekv.-ben volt jelen a reakcióban. Ezek csökkentése a fejlesztés későbbi szakaszában következett be, mivel nagy konverziónövekedést nem okoztak, így a továbbiakban 1,1 ekv. **4** észtert, DIAD-ot és TPP-t használtunk.

Ezután pusztán az adagolás sorrendjét változtattuk meg, a reakció paramétereit (50 °C, 30 perces adagolás, majd 1 órás kevertetés) nem módosítottuk. Toluolban feloldottuk a TPP-t, majd hozzáadtuk a DIAD-ot, így sűrű szuszpenzió keletkezett, amihez először a **3** fenolszármazékot, majd a transz-4-hidroxi-ciklohexán-karbonsav-metilésztert (**4**) adtuk, miközben a reakcióelegy homogénné vált. Ebben

az esetben HPLC szerint 60% termék keletkezett. Az adagolás sorrendjét vizsgáltuk még úgy, hogy a reakcióelegyhez a **4** észtert adagoltuk, de így csak 44% terméket kaptunk HPLC szerint.
Az adagolást úgy is elvégeztük, hogy a **4** toluolos oldatához először a DIAD-ot (ekkor nem tapasztaltunk melegedést), majd ezután a TPP-t és a **3** vegyületet adtuk hozzá több részletben. HPLC vizsgálat alapján nem volt termékképződés, így GC-MS vizsgálatot is végeztünk. A spektrumon kizárólag a **4** dehidratált formája, a **6** melléktermék volt megfigyelhető. Ez a vegyület (**6**) az **5** kívánt termékkel párhuzamosan keletkezik a fejlesztés során, tehát a várt terméket nem sikerült szelektíven előállítani.

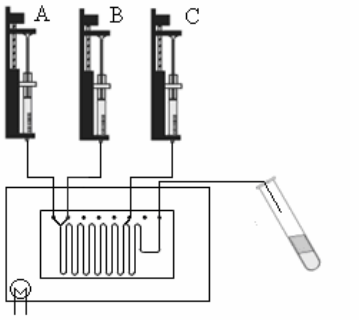
Ezeket a tapasztalatokat felhasználva kezdtünk hozzá a reakció mikroreaktorban való megvalósításához. A mikroreaktorban végzett munka kritériuma, hogy a reakció során a reakcióelegy végig homogén legyen. Ezt a megfelelő adagolási sorrenddel, illetve a reakcióelegyek előszűrésével, 45 µm-es szűrő használatával lehetett megvalósítani.

Elsőként előkísérleteket végeztünk Easymaxban, hogy megismerjük a reakció lefutását. Az **3**, **4** vegyületet, valamint a TPP-t tartalmazó elegyet 50 °C-ra melegítettük, majd ehhez csepegtettük hozzá a DIAD toluolos oldatát, ami nagy hőfejlődéssel járt. Az Easymaxban Peltier elem segítségével könnyen lehetett tartani az előiratban jelölt ± 2-3 °C-ot. A reakciót HPLC segítségével, 254 nm-es UV detektálással követtem, bár az alkalmazott HPLC módszer nem volt alkalmas sem a **4**, sem a **6** származékok detektálására. A reakció követésére GC vagy GC-MS mérés lett volna indokolt, de az összehasonlíthatóság kedvéért az optimálás során az eredeti francia előirat szerinti HPLC körülményeket használtam. Az egy óra reakcióidő után vett mintában 82%-ban keletkezett az **5** várt termék.

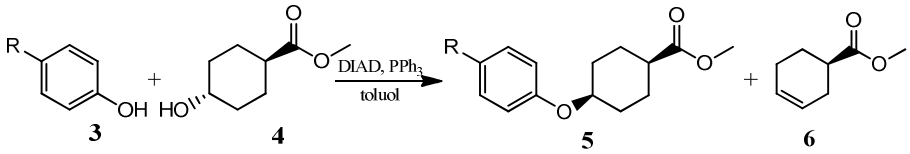
Ezt követően mikroreaktorban először egy gyors paramétervizsgálatot végeztünk el, hogy megfigyeljük azok jelentőségét, így vizsgáltuk a hőmérséklet, a tartózkodási idő, valamint a **4** származék feleslegének hatását a konverzióra.
Célunk volt, hasonlóan a batch reakcióhoz, hogy **4** felesleg, valamint a DIAD/TPP arány csökkentésével érjünk el jobb konverziót.
A Labtrix® S1 mikroreaktorban 10 µL-es reaktortestet használtunk, melynél nem alkalmaztunk előmelegítést, hanem kihasználva a tökéletes hőátadást, a két reakciópartnert együtt melegítettük a kívánt hőfokra. A mikroreaktor egy T-keverővel van ellátva, ami a jobb homogenitást segíti elő, illetve a reakciók hűtése/fűtése egy Peltier elem segítségével történik, ami rendkívül gyorssá és precízzé teszi a készüléket. Ez a reaktor alkalmas arra, hogy benne gazdaságos módon, néhány µL anyag felhasználásával elvégezzük a különböző paraméterek vizsgálatát. Ez a mennyiség a mikroreaktor kis térfogatából adódóan csupán analitikai minták előállítására alkalmas, nagyobb mennyiségek termelésére nem.[77] A **23. ábrán** jól látható, hogy az A jelű fecskendős pumpával adagoltuk a **3**, **4** és TPP vegyületeket toluolban oldva, míg a B jelű fecskendővel a DIAD toluolos oldatát, a C jelűt pedig higításra (quenchelésre) használtuk.

Elsőként 60°C-on végeztük a reakciót, és vizsgáltuk a tartózkodási idő hatását,

amit 2 percről (89%, **4. táblázat**, 1. sor) fél percre (68%, **4. táblázat**, 4. sor) csökkentettünk.



23. ábra Mitsunobu reakció kivitelezésére szolgáló mikroreaktor elrendezése



24. ábra Mitsunobu reakció az SAR250130 szintézisében

Sor	Tartózkodási idő (s)	HPLC (terület %)	
		3	**5**
1	120	11	89
2	60	11,5	88,5
3	45	16	84
4	30	32	68

4. táblázat A 60 °C-on, 25 bar nyomáson, Labtrix® S1 reaktorban, 1,5 ekv. **4;** 1,5 ekv. DIAD/TPP jelenlétében végrehajtott reakció eredménye

A konverzió a fél perces tartózkodási időnél csökkent nagyobb mértékben (84%-ról 68 %-ra). A reakciót megismételtük 70 °C-on is, és hasonló eredményeket kaptunk (**5. táblázat**), így feltételezhető, hogy a reakciónak 50°C fölött elhanyagolható a hőfokfüggése.

Sor	Tartózkodási idő (s)	HPLC (terület %)	
		3	**5**
1	60	12	88
2	45	13	87
3	30	34	66

5. táblázat A 70 °C-on, 25 bar nyomáson, Labtrix® S1 reaktorban 1,5 ekv. **4**; 1,5 ekv. DIAD/TPP jelenlétében végrehajtott reakció eredménye

A 60°C-on elvégzett reakciókat megvizsgáltuk a fejlesztés során már bevált 1,1 ekv. **4** felesleggel, hogy összehasonlítható legyen a két eljárás. Batchben HPLC szerint 84% terméket kaptunk, így a további reakciók során ezt az arányt használtuk. Mikroreaktorban ennél a reakciónál is vizsgáltuk a tartózkodási idő hatását. Míg a 60, illetve 45 másodperces tartózkodási idő közel azonos eredményt hozott

(63, illetve 66%), addig 30 másodperc esetén a korábbiakhoz hasonlóan konverzió csökkenés következett be 66%-ról 57,5%-ra (**6. táblázat**).

Sor	Tartózkodási idő (s)	HPLC (terület %)	
		3	**5**
1	60	37	63
2	45	34	66
3	30	42,5	57,5

6. táblázat A 60 °C-on, 25 bar nyomáson, Labtrix® S1 reaktorban, 1,1 ekv. **4;** 1,5 ekv. DIAD/TPP jelenlétében végrehajtott reakció eredménye

Az előkísérletek után tértünk át a nagyobb méretű (4,5 mL) Corning LF reaktorra, melynél elsőként a reakcióelegyet előmelegítettük, majd ehhez adtuk hozzá a DIAD toluolos oldatát. Az első esetben 1 mL térfogaton (2 reaktortest) végeztük az előmelegítést, majd ezután adtuk hozzá a DIAD toluolos oldatát. A hagyományos reakció fejlesztése során áttértek az 1,1 ekv. TPP/DIAD arányra, így a mikroreaktorban kivitelezett reakció esetén is ezt a felesleget használtuk. A reakciókat elvégeztük 30, 60, 70 és 100 °C-on. 30 °C-on alacsonyabb konverziót (64%) kaptunk, míg a többi kísérletnél közel azonos mennyiségű termék keletkezését tapasztaltuk (**7. táblázat**, 2-4. sor).

Sor	Hőmérséklet (°C)	HPLC (terület %)	
		3	**5**
1	30	36	64
2	60	24	76
3	70	26	74
4	100	23	77

7. táblázat 1 bar nyomáson, 60 s tartózkodási idő alatt, Corning LF reaktorban 2 reaktortesten előmelegítve 1,1 ekv. **4;** 1,1 ekv. DIAD/TPP jelenlétében végrehajtott reakció eredménye

A reakciót 100 °C-on elvégezve vizsgáltuk a tartózkodási idő hatását, de magasabb konverziót nem tudtunk elérni a tartózkodási idő növelésével (**8. táblázat**, 74-78%). A reakció előmelegítését 1 reaktortestben végeztük, de az 1 perces tartózkodási időket összehasonlítva sem tapasztaltunk változást.

Sor	Tartózkodási idő (s)	HPLC (terület %)	
		3	**5**
1	120	26	74
2	90	23,5	76,5
3	60	22	78

8. táblázat A 100°C-on, 1 bar nyomáson, Corning LF reaktorban 1 reaktortesten előmelegítve; 1,1 ekv. **4;** 1,1 ekv. DIAD/TPP jelenlétében végrehajtott reakció eredménye

Két esetben az előmelegített reaktortestek számát lecsökkentettük egyre, de így is közel azonos eredményeket kaptunk a 2 reaktortestben történő előmelegítéshez képest. A 60 °C-os reakcióknál megfigyelhető néhány %-os eltérés az 1 (71%), illetve 2 perces (74%) tartózkodási idő között feltehetőleg abból adódik, hogy a

reakcióelegy nem melegszik fel a kívánt hőmérsékletre 1 perc alatt (**9. táblázat**).

Sor	Előmelegítésre használt reaktortestek (db)	Tartózkodási idő (s)	HPLC (terület %)	
			3	**5**
1	2	60	24	76
2	1	60	29	71
3	1	120	27	74

9. táblázat A 60°C-on, 1 bar nyomáson, Corning LF reaktorban 1 reaktortesten, 1,1 ekv. **4;** 1,1 ekv. DIAD/TPP jelenlétében végrehajtott reakció eredménye

Mivel a reakciókat a folyamatos reaktorban oldódási problémák miatt nagyobb higításban végeztük, mint a korábbi batch reakciókat, ezért célszerű volt megvizsgálni, hogy a nagyobb higítás-e az oka a folyamatos reaktorban elért rosszabb konverziónak. A hígabb reakciót Easymax készülékben elvégezve hasonló eredményt kaptunk (83%), mint a korábbi batch méréseknél, így ezt a lehetőséget elvetettük.

A Kémiai Fejlesztésen megvalósították a reakció első méretnövelését, ugyanis a toxikológiai vizsgálatokhoz szükség volt az ún. *resynthesis batch* előállítására (kb. 300g). A Mitsunobu reakció batchben a beadagolással együtt 2 órát vett igénybe, ezután 48 órás 0-5 °C-os kevertetés következett, majd a kivált TPPO/hidrazin szűrése, majd mosása után további 5 óra hidrolízis, végezetül pedig a reakcióelegy feldolgozása. Hagyományos úton előállítva 417,5g tömegű nyersterméket kaptak (84%), melynek izolált tömege a hidrolízis után 316,3g volt, amely 76%-os termelést jelent.

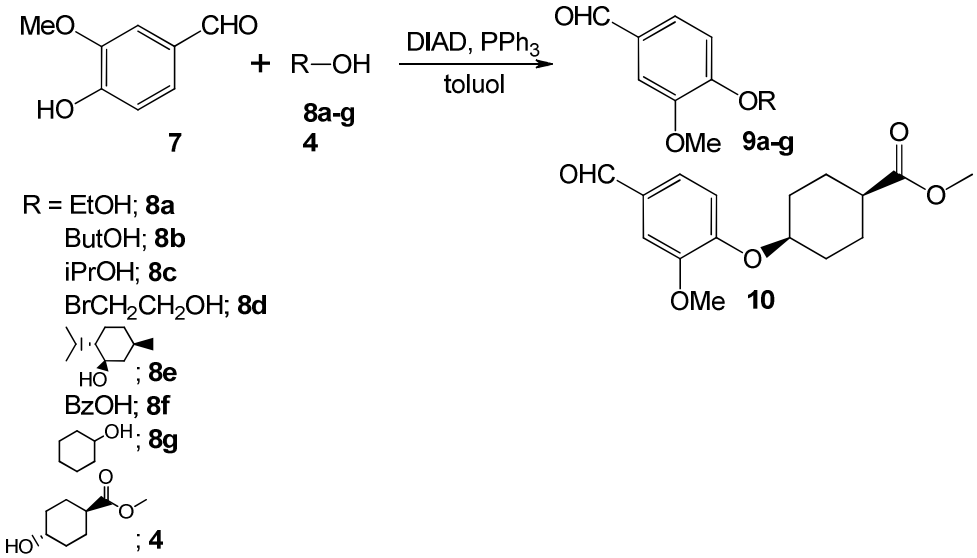
A hidrolízis és a feldolgozás a mikroreaktorral történő reakcióelegy előállításakor ugyanúgy történt, mint a batch esetében, tehát ugyanannyi időt vett igénybe. A reakció megvalósításához ugyanolyan mennyiségekből indultunk ki. A reakcióidő 19 óra volt, 1 perces tartózkodási idővel. A reakciót 80 °C-on végeztük, valamint egy reaktortestet használtunk előmelegítésre, azért, hogy a megfelelő hőmérsékletet elérjük már az előmelegítési szakaszban. A reakció során óránként vettünk mintákat, melyeket HPLC segítségével vizsgáltunk. A 1 órás mintákat összeöntöttük, és az elegyet 48 órán át 0-5 °C-on kevertettük. Így 380,2g terméket állítottunk elő, ami 76,5%-os konverziót jelent, közel 8%-kal kevesebbet (84%), mint a hagyományos reaktorban, és lényegesen hosszabb idő alatt. A reakciót folyamatos áramlású reaktorban elvégezve biztonságtechnikai szempontból viszont előnyösebb lehet a nagy exotermitás miatt. Amennyiben rendelkezésünkre állt volna a **4.5.3.fejezet**ben leírt 72 mL térfogatú Corning AF reaktor, akkor abban elvégezve a reakciót, a 19 óra helyett (4mL reaktortérfogat+0,5 mL előmelegítésre), átszámítva kb. 72 percre lett volna szükség, így viszont már jóval előnyösebb lett volna ez a technológia. Ez a Mitsunobu reakció az első mikroreaktorban végzett *resynthesis batch* volt a Chinoin történetében.

4.1.4 Különböző alkoholszármazékok reakciója vanillinnel

A Mitsunobu reakciók kiterjesztését kívántuk megvalósítani több példareakció vizsgálata segítségével különböző alifás és aromás alkoholszármazékokra, amelyek

alapján a Mitsunobu reakció tulajdonságai, paraméterfüggése sokkal inkább megfigyelhető lenne. Néhány esetben olyan származékokat is előállítottunk, melyek más úton sokkal gazdaságosabban, környezetkímélőbb módon előállíthatók pl. az etil-, és butilszármazékok, de ezekben az esetekben pusztán a reakció szélesebb körű vizsgálata volt a célunk.

A reakciókat Labtrix® S1 mikroreaktorban, illetve lombikban az előző fejezetben bemutatott SAR250130-as molekula reakciójához hasonló paraméterekkel végeztük el, és szintén TPP-DIAD redox rendszerrel dolgoztunk. Alapmolekulának a vanillint választottuk, és ehhez adtuk hozzá a kiválasztott alkoholszármazékokat (**25. ábra**). A reakciókat minden esetben GC-MS segítségével követtük.



25. ábra Alkoholszármazékok Mitsunobu reakciója vanillinnel

Elsőként az etilalkohol (**8a**) reakcióját vizsgáltuk. A reakció során 1,1 ekv. alkoholfelesleget és 1,5 ekv. TPP-DIAD aránnyal dolgoztunk, majd csökkentettük a reakcióidőt és a hőmérsékletet is, de mindvégig teljes konverziót értünk el (**10. táblázat**), így a következőkben 1,1 ekv. TPP-DIAD aránnyal is elvégeztük a reakciót, 15s tartózkodási idővel. A **11. táblázat**ban (4. sor) látható, hogy 100 °C-on 96%-os konverziót értünk el. A teljes konverzió a hőmérséklet további növelésével nem érhető el, így a tartózkodási időt növeltük meg 30 másodpercre előbb 25, majd 50°C-on elvégezve a reakciót (**12. táblázat**). Az utóbbi esetben (2. sor) már elértük a 100%-os konverziót. Összehasonlításképpen elvégeztük a reakciót batchben is (**12. táblázat**, 3. sor), és a 30 perces adagolási idő után mintát vettünk. A várt terméket 97%-os konverzióval kaptuk meg.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	GC-MS (terület %)	
			7	**9a**
1	50	60	0	100
2	50	30	0	100
3	50	15	0	100
4	25	15	0	100

10. táblázat Mitsunobu reakció etanollal (**8a**) (1,5 ekv. DIAD-TPP)

Sor	Hőmérséklet (°C)	GC-MS (terület %)	
		7	**9a**
1	25	21	79
2	50	6	94
3	75	7	93
4	100	4	96
5	150	4	96

11. táblázat Mitsunobu reakció etanollal (**8a**) (15s, 1,1 ekv. TPP-DIAD)

Sor	Hőmérséklet (°C)	GC-MS (terület %)	
		7	**9a**
1	25	14	86
2	50	0	100
3	50	3	97*

*batchben 30 min adagolással

12. táblázat Mitsunobu reakció etanollal (**8a**) (30s, 1,1 ekv TPP-DIAD)

A butilalkohollal (**8b**) végzett reakció esetén szintén vizsgáltuk a tartózkodási idő (15s-60s) és a hőmérséklet hatását (25-150 °C) a konverzióra. A legjobb eredményt 50 °C-on, 60 s tartózkodási idővel értük el (**13. táblázat**, 6. sor, 96%), míg lombikban hasonló mennyiségben keletkezett a várt termék a 30 perces adagolást követően (**13. táblázat**, 9. sor).

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	GC-MS (terület %)	
			7	**9b**
1	25	15	11	89
2	50	15	19	81
3	100	15	14	86
4	50	30	21	79
5	100	30	6	94
6	50	60	4	96
7	100	60	5	95
8	150	60	5	95
9	50	1800	3	97*

*batchben végeztünk a reakciót

13. táblázat Reakció butilalkohollal (**8b**) (1,1 ekv TPP-DIAD)

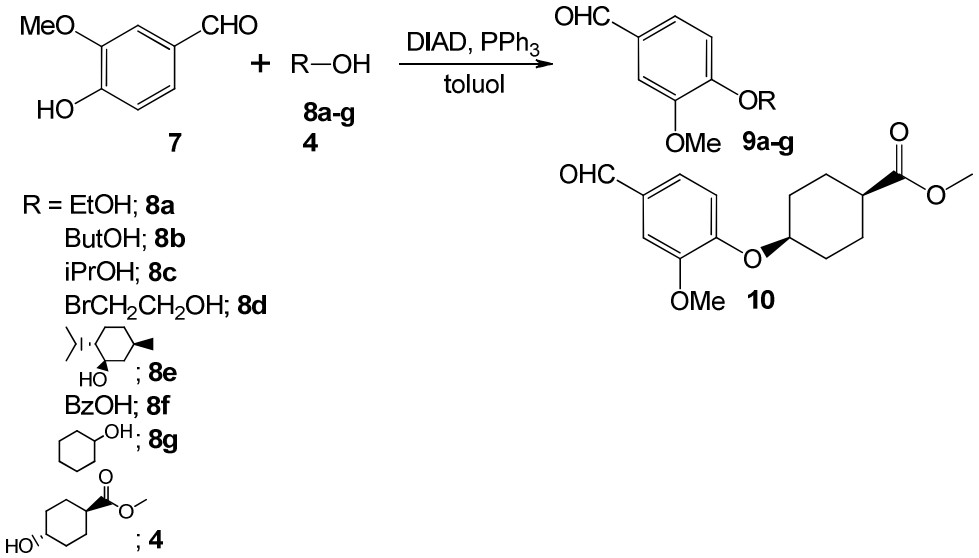
Izopropilalkohol (**8c**) esetén a butilalkoholhoz (**8b**) hasonlóan 1 perces tartózkodási idővel, 50 °C-on értük el a legjobb eredményt (**14. táblázat**, 5. sor, 97%), és ebben az esetben is közel ugyanolyan konverziót kaptunk, mint lombikban (94%).

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	GC-MS (terület %)	
			7	**9c**
1	50	15	18	82
2	100	15	15	85
3	50	30	2	98
4	100	30	5	95
5	50	60	3	97
6	100	60	6	94
7	50	1800	6	94*

*batchben végeztünk a reakciót

14. táblázat Reakció izopropilalkohollal (**8c**) (1,1 ekv TPP-DIAD)

2-Brómetanollal (**8d**) is elvégeztük a reakciót (**15. táblázat**), ugyanis a Sanofi Kémiai Fejlesztésén egy másik fejlesztési témában (SAR290721) felmerült egy alternatív útvonal lehetősége is, ezért megvizsgáltam ezt a reakcióutat is. A 30, illetve 60 másodperces tartózkodási idő esetén 100 °C-on (96%), valamint az 50 °C-os reakciónál (94%) is hasonló eredményeket értünk el, mint batchben (97%).



26. ábra Alkoholszármazékok Mitsunobu reakciója vanillinnel

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	GC-MS (terület %)	
			7	**9d**
1	50	15	20	80
2	100	15	6	94
3	50	30	9	91
4	100	30	4	96
5	50	60	6	94
6	100	60	4	96
7	50	1800	6,5	97*

*batchben végeztünk a reakciót

15. táblázat Reakció 2-brómetanollal (**8d**) (1,1 ekv TPP-DIAD)

L-mentol (**8e**) esetén 63-66% konverziót értem el 100 °C-on mikroreaktorban 1,1 ekv. TPP-DIAD aránnyal, míg batchben a 30 perces adagolás után 56%-ot (**16. táblázat**).

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	GC-MS (terület %)	
			7	**9e**
1	50	15	61	39
2	100	15	43	57
3	50	30	52	48
4	100	30	42	58
5	50	60	41	59
6	100	60	37	63
7	50	120	40	60
8	100	120	34	66
9	50	1800	44	56*

*batchben végeztünk a reakciót

16. táblázat Mitsunobu reakció L-mentollal (**8e**) (1,1 ekv TPP-DIAD)

Benzilalkohollal (**8f**) végezve a reakciót 50 és 100 °C-on a legjobb eredményt magasabb hőfokon kaptuk 1 perces tartózkodási időnél (98%). Ugyanilyen mennyiségben keletkezik a **9f** benzilszármazék is batchben (**17. táblázat**).

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	GC-MS (terület %)	
			7	**9f**
1	50	15	15	85
2	100	15	16	84
3	50	30	16,5	83,5
4	100	30	19,5	80,5
5	50	60	6,5	93,5
6	100	60	2	98
7	50	1800	2	98*

*batchben végeztünk a reakciót

17. táblázat Mitsunobu reakció benzil-alkohollal (**8f**) (1,1 ekv TPP-DIAD)

Ciklohexanollal (**8g**) elvégezve a reakciót 2 perces tartózkodási időnél 100 °C-on 70,5%-kal, míg batchben 76%-kal kaptuk meg a **9g** várt terméket (**18. táblázat**).

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	GC-MS (terület %)	
			7	**9g**
1	50	15	38	62
2	100	15	38	62
3	50	30	42	58
4	100	30	38	62
5	50	60	42	58
6	100	60	37	63
7	50	120	32,5	67,5
8	100	120	29,5	70,5
9	50	1800	24	76*

*batchben végeztünk a reakciót

18. táblázat Mitsunobu reakció ciklohexanollal (**8g**) (1,1 ekv TPP-DIAD)

Az SAR250130 fejlesztése során a Mitsunobu reakcióban kiindulási anyagként használt **4** transz-4-hidroxiciklohexánkarbonsav-metilésztert is reagáltattuk **7** vanillinnel, ennek során **10** kapcsolt terméket inverzióval kaptuk. 50°C-on, 2 perces tartózkodási idővel 88%, míg lombikban a DIAD beadagolása után 92% terméket mutattunk ki (**19. táblázat**, 7., illetve 9. sor).

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	GC-MS (terület %)	
			7	**10**
1	50	15	20	80
2	100	15	16	84
3	50	30	17	83
4	100	30	15	85
5	50	60	15	85
6	100	60	14	86
7	50	120	12	88
8	100	120	13,5	86,5
9	50	1800	8	92*

*batchben végeztünk a reakciót

19. táblázat Mitsunobu reakció **4**-gyel **(**1,1 ekv. TPP-DIAD)

Az alkoholszármazékokkal végzett reakciók eredményét a **20. táblázat**ban foglaltam össze. Jól megfigyelhető, hogy hasonló eredményeket értünk el batchben, mint mikroreaktorban. A **8a-8d** alkoholokkal a termékeket kiváló konverzióval kaptuk, míg L-mentol (**8e**) esetén feltehetőleg a sztérikus gátlásnak köszönhetően közepes konverziót értünk el (**9e**, 56, ill. 59%). A benzilezett (**8f**), illetve a **4** transz-4-hidroxiciklohexánkarbonsav-metilészterrel végzett reakció során is közel teljes konverziót kaptunk, 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]

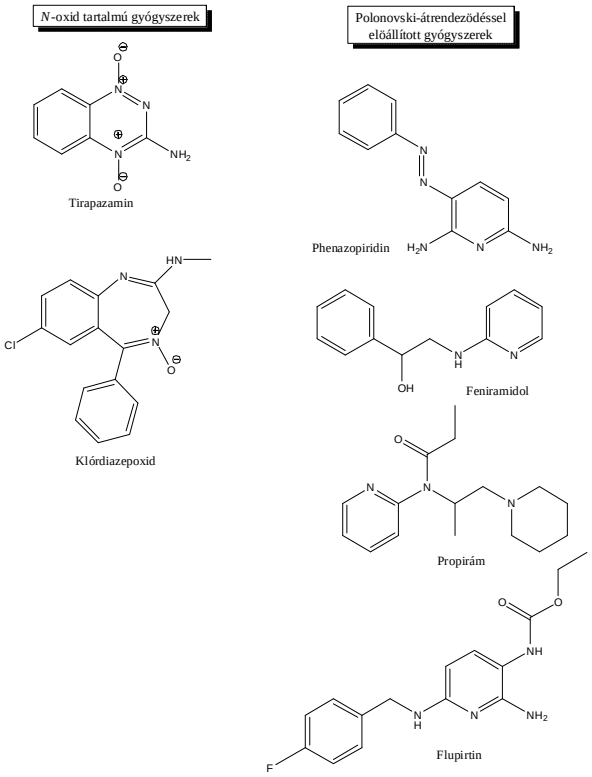
[a]30s; [b]120s, 100 °C; [c]120s

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

4.2 N-oxidképzés

4.2.1 Az *N*-oxidképzés általános bemutatása

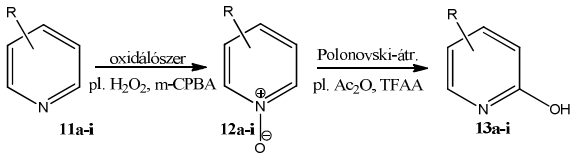
Az *N*-oxidképzés gyakran használt reakció a vegyiparban. Sok gyógyszermolekulában található *N*-oxid típusú molekularész, vagy az *N*-oxidból Polonovski-átrendeződéssel kapott, majd továbbalakított heterociklusos molekula. Ezek közül néhány a **27. ábrán** látható: a nyugtató hatású Klórdiazepoxid,[95] a rákellenes Tirapazamin,[96] a fájdalomcsillapító Fenazopiridin,[97] Flupirtin,[98] Propirám,[99] és az izomlazító Feniramidol.[100] Az *N*-oxid tartalmú molekulák előállítása azért is fontos, mert a tercier-amin tartalmú gyógyszermolekulák az emberi szervezetben *N*-oxidokká alakulnak át, így szintézisük a metabolitvizsgálatokhoz a gyógyszerfejlesztés során minden tercier-amin tartalmú gyógyszer esetében szükséges.[101]



27. ábra *N*-oxid tartalmú, illetve Polonovski-átrendeződéssel előállított gyógyszermolekulák

A piridin aromás szubsztitúciós reakciói erélyes körülmények között valósíthatók meg, ennek során *meta* szubsztituált termékek keletkeznek. Az *N*-oxidok jelentősége abban áll, hogy reakciói során főleg az *orto* szubsztituált termékek keletkeznek, de *para* izomerek is nyerhetők. Ezt követően az oxid könnyen redukálható PCl_3,[102, 103] PPh_3,[104] Raney Ni/H_2 vagy Pd/C,[105] Fe/AcOH,[106] Zn/vizes NH_4Cl,[107] $NaBH_4/AlCl_3$,[108] NH_4COOH-Pd/C ,[109] $TiCl_3$,[110] AlI_3 [111] használatával, így megkaphatók a piridin *orto* és *para* szubsztituált származékai.

Az *N*-oxid típusú vegyületek további jelentősége, hogy továbbalakíthatók Polonovski-átrendeződéssel 2-hidroxi-piridinszármazékokká trifluorecetsav-anhidriddel (TFAA), vagy ecetsavanhidriddel (Ac_2O) magas hőmérsékleten (**28. ábra**). [112, 113] A 2-hidroxi vegyület szintén továbbalakítható különböző *orto*-szubsztituált származékká.[114, 115, 116, 117, 118, 119]



28. ábra Aromás *N*-oxid (**12a-i**) előállítása, majd a 2-hidroxi-piridinszármazék (**13a-i**) kialakítása Polonovski-átrendeződéssel

4.2.2 Biztonságtechnikai vonatkozások

Az *N*-oxidok előállítására szolgáló vegyszerek jól ismertek az irodalomban. Doktori munkámban főleg az általam használt két oxidálószer tulajdonságaival foglalkozom részletesebben.

A *m*-klór-perbenzoesav (*m*-CPBA) az oxidálószerek között drága vegyületnek számít. A Sanofi piackutatása szerint 1 tonna piridinre számolt ára kb. 62 $/kg. A *m*-CPBA robbanásveszélyes, rázkódásra érzékeny vegyület, ezért *m*-klórbenzoesavval stabilizálják, így tisztasága kb. 70-77%-os.[120] Veszélyessége ellenére a *m*-CPBA ipari méretben történő felhasználása gyakori.[121, 122] A kb. 30% *m*-klórbenzoesav tartalom miatt - ami nem vesz részt a reakcióban - zöld kémiai szempontból nem ideális a vegyület.

A másik nagy jelentőségű, általam is használt vegyület a H_2O_2. Az *N*-heterociklusos vegyületek nem reagálnak tisztán a hidrogén-peroxiddal, ezért sav hozzáadásával *in situ* persavat képeznek, ami már egy reakcióképes, könnyen kezelhető vegyület. A H_2O_2 olcsó, kb. 0,5 $/kg az 1 tonna piridinre becsült ára. Könnyen kezelhető, de erélyes oxidálószer, így nagy méretben csak megfelelő biztonsági óvintézkedések mellett használható. A peroxidok nagy mennyiségű hő képződése mellett oxigénre és vízre bomlanak. A H_2O_2 bomlása lassú és folyamatos, de 20 és 100 °C között a sebessége 2,2-szeresre növekszik 10 °C-onként.[123] Fémek, pl. az ozmium, palládium, platina, irídium, arany, ezüst, mangán, kobalt, réz, ólom és azok sói katalizálják az exoterm bomlást.[92] A hidrogén-peroxid acetonnal, alkoholokkal, karbonsavakkal, nitrogéntartalmú bázisokkal, szerves vegyületekkel nem vegyíthető, mert azokkal szerves peroxidokat képez, amik rendkívül robbanásveszélyesek.[124] A mikroreaktor fémet nem tartalmaz, így használata megkönnyítheti a peroxidos reakciók kezelését.

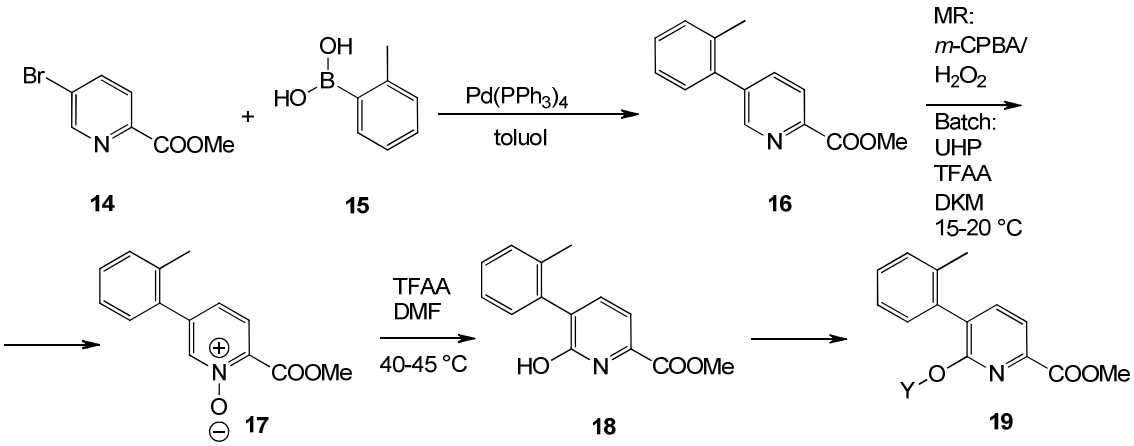
Az ipari méretben is megvalósítható biztonságos eljárások jól ismertek az irodalomban.[121] A H_2O_2-dal végzett *N*-oxidálás környezetbarát eljárás, hiszen a reakció során víz keletkezik.

Más ismert oxidálószert is használnak *N*-oxidálásra, többek között a perftálsavakat (pl. a magnézium-monoperftálsavat (MMPP)),[125] perhangyasavat,[126]

pertrifluorecetsavat,[127,128] peroximonokénsavat,[129] bromátot, fém oxidálószereket, pl. a krómsavat, permanganátot,[130] perfoszforsavat,[131] permaleinsavat [132, 133, 134] és a karbamid H_2O_2-ot.[135]

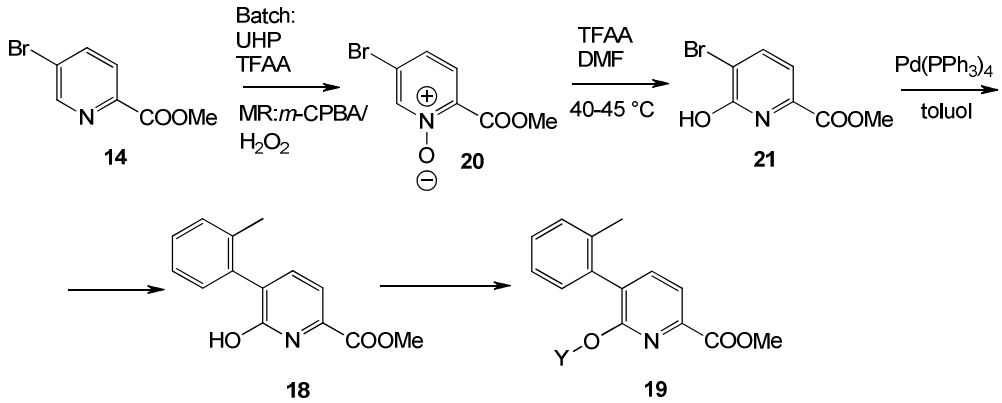
4.2.3 Az SAR101099-es molekula egyik intermedierének *N*-oxid képzése

A Sanofi Kémiai Fejlesztésén az SAR101099-es molekula - amely egy nem fehérje alapú urotenzin II (UT II) receptor antagonista - egyik intermedierét a **19** Triphepyrate nevű molekulát a korábbiakban egy külső beszállító cégtől vásárolták rendkívül drágán, 7000 €/kg áron. A magas ár miatt felmerült ennek belső előállítása is, melynek egyik kritikus lépése egy *N*-oxidálás, amely biztonságtechnikai okokból nem preferált (**29. ábra**).



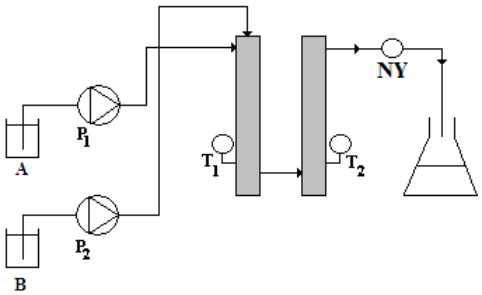
29. ábra A Triphepyrate (**19**) szintézise

A munkám célja az volt, hogy megvizsgáljuk lombikban az *N*-oxidálási lépést *m*-CPBA és H_2O_2/ecetsav oxidálószerekkel, kiváltva ezzel a hagyományos reaktorban végzett UHP/TFAA-del végzett *N*-oxidálást. Fontos volt, hogy a lombikban végzett reakció során homogénné tegyük azt a mikroreaktorban történő reagáltatáshoz. A reakciók során egy fordított reakcióutat is vizsgáltunk, amely szerint a Suzuki reakció előtt végeznénk el az *N*-oxidálást (**30. ábra**), majd a Polonovski-átrendeződést (**21**) követően reagáltatnánk *o*-tolil-boronsavval.



30. ábra A fordított reakcióút vizsgálata

Először a homogenitás vizsgálata céljából elvégeztem batchben a **14**, illetve a **16** *N*-oxidálását, majd ezután tértem át a Corning LF mikroreaktor használatára. A reakció során két reaktortestet használtunk (2x0,45 mL), az áramlást Encynova Novasync pumpával biztosítottam, melynek A ágában a piridinszármazékok DKM-os oldata (P_1: 1-es pumpa), míg a B-ben az oxidálószer DKM-os oldata volt (P_2: 2-es pumpa) (**31. ábra**). A reakcióelegyet 10%-os nátrium-piroszulfit oldatba csepegtettem, így biztosítottam a reakció befagyasztását. A reakciót HPLC és HPLC-MS segítségével követtem.



31. ábra Corning LF reaktor két reaktortesttel (A) **14,** illetve **16** vegyület DKM-ban; (B) *m*-CPBA DKM-ban NY: nyomásszabályozó szelep

Vizsgáltuk mikroreaktorban a hőmérséklet és a tartózkodási idő hatását. Az oxidálószer felesleget végig 1,1 ekv.-en, míg a nyomást 2 baron tartottuk, így elkerülve a DKM forrását a reakciók során (**23. táblázat**). Megfigyelhető, hogy 50 °C-on elvégezve a reakciót 5 perces tartózkodási időnél érjük el a maximális konverziót (85%). A tartózkodási idő a hőmérséklet 100 °C-ra történő növelésével nem csökkenthető. A legjobb eredményt tehát 50 °C-on, 5 perces tartózkodási idővel értük el.

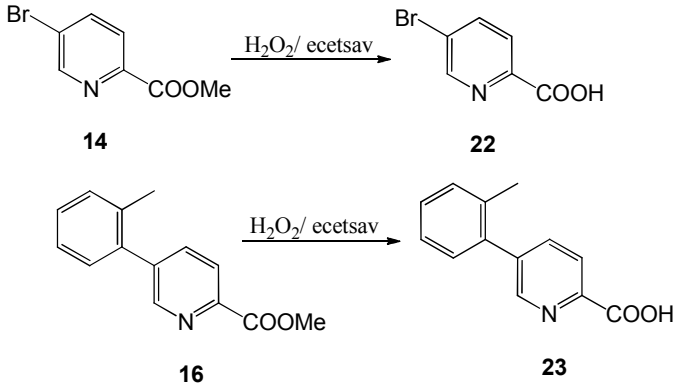
Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %)	
			17	**20**
1	50	2	74	74
2	50	3	78	82
3	50	4	79	84
4	50[a]	5	82	85
5	50	6	82	85
6	100	2	80	82
7	100	3	80	82
8	100	4	80	82

[a] batchben a reakciót szobahőmérsékleten elvégezve **17** 80%; **20** 85%

23. táblázat A **14**, ill. **16** piridinszármazékok *N*-oxidálása (2 bar)

A reakciókat elvégeztem batchben is szobahőmérsékleten, és hasonlóan a mikroreaktorhoz 5 perc után mintát vettem. A **14** vegyület esetén szintén 85% **20**, míg a **16** *o*-tolilszármazéknál 80%-kal kaptam a **17** várt terméket. A **23. táblázat**-ban található, illetve a batch és a mikroreaktorban elért eredmények között szignifikáns különbség nem fedezhető fel. Mivel a reakció hagyományos körülmények között is gyors lefutású, a mikroreaktor a biztonságtechnikai vonatkozáson kívül más előnnyel nem rendelkezik.

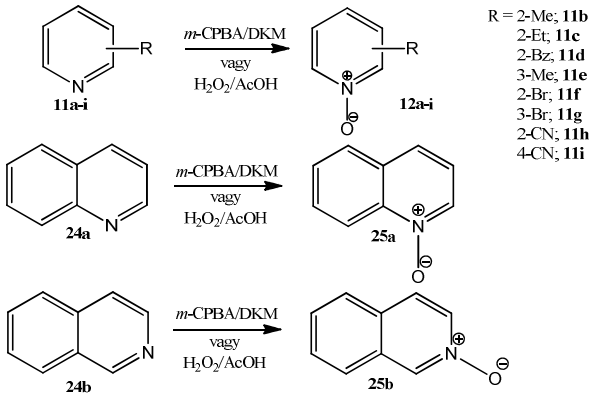
Vizsgáltam a reakciókat H_2O_2/ecetsav oxidálószerrel is (**32. ábra**), de ebben az esetben HPLC-MS alapján a metilészterek (**14**, **16**) teljesen elhidrolizáltak (**22**, illetve **23**). Terméket nem sikerült kimutatni a reakcióelegyben, így ezt a reakcióutat a továbbiakban nem vizsgáltam.



32. ábra A **14** és a **16** vegyületek hidrolízise

4.2.4 Különböző piridinszármazékok reakciója *m*-CPBA-val

A Triphepyrate szintézisének vizsgálata során szerzett korábbi tapasztalatokat alapul véve különböző piridinszármazékokra, kinolinra, illetve izokinolinra kívántuk kiterjeszteni az *N*-oxidálást (**33. ábra**).



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

Elsőként lombikban vizsgáltam a reakció homogenitását **11a** piridinnel, majd ezután tértem át a Corning LF mikroreaktor használatára. A reakció során a **4.2.3 fejezet**ben leírt módon, azaz az A ágon a piridin ill. piridinszármazékok, valamint kinolin, illetve izokinolin DKM-os oldatát, míg a B ágon 1,1 ekv. *m*-CPBA DKM-os oldatát két reaktortesten (2x0,45 mL) Encynova Novasync pumpa segítségével reagáltattuk. A mintákat szintén 10%-os nátrium-piroszulfit oldatba való csepegtetéssel fagyasztottam be.

A Triphepyrate reakciójához hasonlóan vizsgáltuk meg mikroreaktorban a hőmérséklet és a tartózkodási idő hatását a konverzióra, miközben az oxidálószer felesleg végig 1,1 ekv., a nyomás 2 bar volt (**24. táblázat**). A teljes konverziót 50 °C-on, 3 perces tartózkodási időnél értük el (**24. táblázat**, 5. sor). Vizsgáltuk még, hogy a tartózkodási idő a hőmérséklet növelésével (100 °C-ra) csökkenthető-e, de a Triphepyratehoz hasonlóan ebben az esetben sem jártunk sikerrel. Teljes konverziót tehát a 3 perces reakcióval értük el 50 °C-on, így a további származékokkal az optimált paramétereken vizsgáltuk a reakciókat.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %)	
			12a	**11a**
1	50	0,25	89	11
2	50	0,5	94	6
3	50	1	95	5
4	50	2	98	2
5	50	3	100	0
6	100	0,25	94	6
7	100	0,5	94	6
8	100	1	94	6

24. táblázat Piridin (**11a**) *N*-oxidációja mikroreaktorban

A reakciókat batchben szobahőmérsékleten elvégezve 3 perc reakcióidővel a **25. táblázat**ban látható eredményeket kaptam.

Heterociklus					
Sor	Piridinszármazékok	HPLC (terület %, batch) RT		HPLC (terület %, µreaktor) 50 °C, 2 bar	
1	piridin	96 (**12a**)	4 (**11a**)	100 (**12a**)	0 (**11a**)
2	2-metil	95 (**12b**)	5 (**11b**)	95(**12b**)	5 (**11b**)
3	2-etil	97 (**12c**)	3 (**11c**)	99,5 (**12c**)	0,5 (**11c**)
4	2-benzil	92 (**12d**)	8 (**11d**)	92,5 (**12d**)	7,5 (**11d**)
5	3-metil	96 (**12e**)	4 (**11e**)	97 (**12e**)	3 (**11e**)
6	2-bróm	90 (**12f**)	10 (**11f**)	92 (**12f**)	8 (**11f**)
7	3-bróm	80,5 (**12g**)	19,5 (**11g**)	84 (**12g**)	16 (**11g**)
8	2-ciano	54 (**12h**)	46 (**11h**)	56 (**12h**)	44 (**11h**)
9	4-ciano	47 (**12**i)	53 (**11**i)	60 (**12**i)	40 (**11**i)
10	kinolin	87 (**25a**)	13 (**24a**)	90 (**25a**)	10 (**24a**)
11	izokinolin	85 (**25b**)	15 (**24b**)	92 (**25b**)	8 (**24b**)

25. táblázat Piridinszármazékok (**11a-i**), kinolin (**24a**), illetve izokinolin (**24b**) *N*-oxidációja batch-ben és mikroreaktorban

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.

4.2.5 Különböző piridinszármazékok reakciója 27%-os H_2O_2 oldattal

Célunk egy olyan biztonságos és környezetbarát szintézisút kidolgozása volt, amely segítségével jobb eredmény érhető el mikroreaktorban, mint lombikban. Elsőként, hasonlóan a korábbi sémához egy lombikkísérletet végeztünk el 27%-os H_2O_2 oldattal ecetsavban, hogy vizsgáljuk a homogenitást, majd mikroreaktorban változtattuk a tartózkodási időt, a H_2O_2 felesleget és a hőmérsékletet.

Az optimálást 1,1 ekv H_2O_2 felesleggel, 50 °C-on kezdtem el úgy, hogy növeltem a tartózkodási időt 1 percről 5 és 10 percre (**26. táblázat**, 1-5. sor). HPLC szerint nem keletkezett oxidált termék a reakcióelegyben, így továbbra is a 10 perces tartózkodási időt alkalmazva a hőmérsékletet 100 (4. sor), majd 150 °C-ra (5. sor) emeltem. Az előbbi esetben már kis mennyiségben keletkezett a piridin *N*-oxid (12%), majd az utóbbinál (150 °C) a konverzió már 34%-ra nőtt.

Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (min)	H_2O_2 felesleg (ekv.)	HPLC (terület %)	
			12a	**11a**
50	1	1,1	0	100
50	5	1,1	0	100
50	10	1,1	0	100
100	10	1,1	12	88
150	10	1,1	34	66
100	30	5	51	49
110	30	5	67	33
120	30	5	88	12
130	30	5	91,5	8,5
140	30	5	87	13
150	30	5	67	33
130	18	5	85	15
130	24	5	88	12
130	30	5	91,5	8,5
130	36	5	83,5	16,5
130	30	4	89	11
130	30	5	91,5	8,5
130	30	6	95	5
130	30	7	100	0

26. táblázat Piridin (**11a**) *N*-oxidációja mikroreaktorban

Logikusnak tűnt a kezdeti 1,1 ekv H_2O_2 felesleg és a tartózkodási idő további növelése, így azokat 5 ekv.-re, illetve 30 percre változtattam, és elvégeztem egy vizsgálatsorozatot 100 és 150 °C között, 10 °C-ként emelve a hőmérsékletet (**26. táblázat**, 6-11. sor). Látható hogy 130 °C-ig emelkedik a konverzió (91,5%), ezután pedig feltehetőleg az *N*-oxid bomlása miatt csökken, így a tartózkodási idő hatását 130 °C-on vizsgáltam (**26. táblázat**, 12-15. sor).

Megfigyelhető, hogy a tartózkodási idő további növelése, illetve csökkentése sem hozott pozitív változást a konverzióra nézve. Így a következőkben már 30 perc tartózkodási idővel dolgoztam, 130 °C-on, és a H_2O_2 felesleget változtattam a teljes konverzió eléréséhez (**26. táblázat**, 16-19. sor).

Látható, hogy 7 ekv. H_2O_2 felesleg esetén érhető el a teljes konverzió (**26. táblázat**, 19. sor), így a továbbiakban a piridinszármazékokat már az optimált paraméterekkel vizsgáltam.

A perecetsav 110 °C-on robbanhat,[92] így a peroxiddal történő munkavégzést batchben alacsonyabb hőmérsékleten végzik. *Ochiai E. és mtsai* 70 °C-on hajtották végre az *N*-oxidképzést,[102] így mi is ezen a hőfokon állítottuk elő a különböző *N*-oxid származékokat. Ezen a hőmérsékleten batchben mindössze 34%-os, míg mikroreaktorban 130 °C-on teljes konverziót értem el a **11a** piridin esetén. Elvégeztem tehát a reakciókat a piridinszármazékokkal, kinolinnal és az izokinolinnal is 27%-os H_2O_2 oldatot alkalmazva. Az eredményeket a **27. táblázat**ban foglaltam össze. Jól látható, hogy minden esetben jobb konverziót értünk el mikroreaktorban, mint batchben. A 2-, és 3-szubsztituált piridinszármazékok *N*-oxidjainak előállítása során mikroreaktorban jobb koverzió érhető el, mint batchben, viszont a 2-

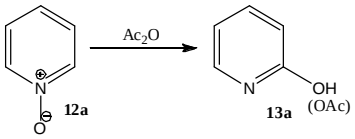
brómpiridin (**11f**) mind hagyományos (2%), mind mikroreaktorban (15%) alacsonyabb konverziót ad (**27. táblázat**, 6. sor).

Heterociklus					
Sor	Piridinszármazékok	HPLC (terület %, batch) 70 °C		HPLC (terület %, µreaktor) 130 °C, 2 bar	
1	piridin	34 (**12a**)	66 (**11a**)	100 (**12a**)	0 (**11a**)
2	2-metil	16 (**12b**)	84 (**11b**)	62 (**12b**)	38 (**11b**)
3	2-etil	15 (**12c**)	85 (**11c**)	78 (**12c**)	22 (**11c**)
4	2-benzil	19 (**12d**)	81 (**11d**)	66 (**12d**)	34 (**11d**)
5	3-metil	28 (**12e**)	72 (**11e**)	80 (**12e**)	20 (**11e**)
6	2-bróm	2 (**12f**)	98 (**11f**)	15 (**12f**)	85 (**11f**)
7	3-bróm	9 (**12g**)	91 (**11g**)	65 (**12g**)	35 (**11g**)
8	2-ciano	41 (**12h**)	59 (**11h**)	79 (**12h**)	21 (**11h**)
9	4-ciano	30 (**12**i)	70 (**11**i)	92 (**12**i)	8 (**11**i)
10	kinolin	37 (**25a**)	64 (**24a**)	74 (**25a**)	26 (**24a**)
11	izokinolin	26 (**25b**)	74 (**24b**)	64 (**25b**)	36 (**24b**)

27. táblázat Piridinszármazékok, kinolin, illetve izokinolin *N*-oxidációja batchben és mikroreaktorban

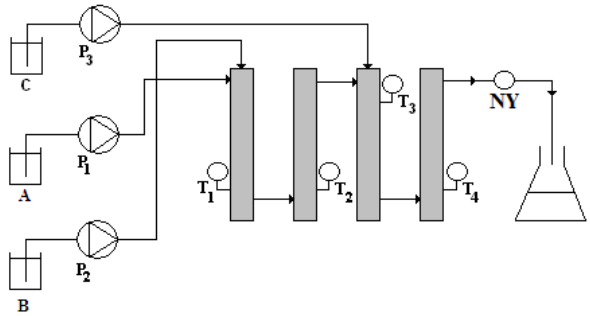
4.2.6 Polonovski-átrendeződés vizsgálata

A 2-hidroxipiridin (**13a**) előállítható piridin *N*-oxidból Polonovski-átrendeződéssel. Ac_2O hozzáadásával 2-8 órás 130-160 °C-os forralás során állítható elő a 2-acetát származék, melyet hidrolízissel lehet a kívánt termékké alakítani.[113] Emellett TFAA is használható a Polonovski-átrendeződéshez (**34. ábra**).[136, 137]



34. ábra Polonovski-átrendeződés a **12a** piridin-*N*-oxid esetén

Ezt a reakciót csak az alapmolekulával, a piridin *N*-oxiddal végeztem el. A **13a** vegyületet 130 °C-on 33%-os konverzióval sikerült előállítani lombikban, 30 perc alatt, míg mikroreaktorban ugyanennyi idő alatt, de 170 °C-on 43%-os konverziót értünk el a reakcióelegy ^{1}H NMR spektruma szerint. A reakciót nem optimáltuk, pusztán arra voltunk kíváncsiak, hogy a Polonovski-átrendeződés megvalósítható-e mikroreaktorban. Miután az Encynova Novasync pumpa két folyadékággal rendelkezik, a két lépést csak egymás után tudtam elvégezni. Ha lett volna egy harmadik ág is, akkor a **35. ábrán** látható módon a kétlépéses reakció megvalósítható lenne mikroreaktorban.

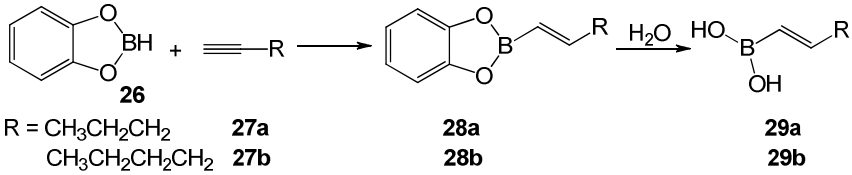


35. ábra Az *N*-oxidképzés és a Polonovski-átrendeződés megvalósítása mikroreaktorban

4.3 Hidroborálás

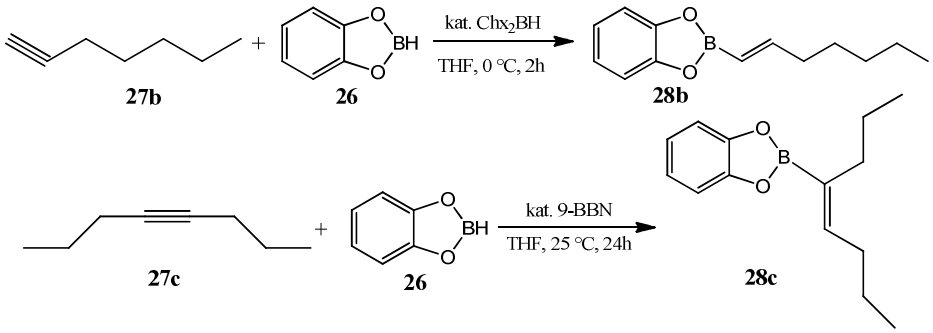
4.3.1 A hidroborálás általános bemutatása

Munkám során vizsgáltam hidroborálási reakciók megvalósíthatóságát is mikroreaktorban. A katekolboránt (**26**) reagáltattam alkinekkel, a reakció terméke **28** alkenil-katekolborán. Ezt elhidrolizálva alkenil-boronsavszármazékokhoz juthatunk, melyek Suzuki-kapcsolás kiindulási anyagai lehetnek (**36. ábra**).



36. ábra Alkenil-boronsavak előállítása

A hidroborálás nagyon lassú reakció, különösen oldószer jelenlétében, így alkenil-boronsavszármazékok előállításához erélyesebb körülményeket kell alkalmazni.[138] *Brown* és *Gupta* beszámoltak róla, hogy katekolboránt 1-hexinnel reagáltatva 25 °C-on, oldószermentes közegben 24h alatt 85%-os, míg THF-ban 58%-os, 3-hexin esetén THF nélkül 60%-os konverziót értek el.[139] A hőmérsékletet 68°C-ra emelve oldószer nélkül mindkét származéknál 90%, míg THF-ban 95, illetve 80% volt a várt 1-hexinből és 3-hexinből képződött termékek mennyisége. Ezekből az eredményekből is jól látható, hogy az oldószermentes közeg és a magasabb hőmérséklet kedvez a reakciónak. Bizonyos származékok előállítása során azonban a magas hőmérsékleten történő munka az acetilénszármazék alacsony forráspontja miatt légköri nyomáson nem valósítható meg, ilyen pl. a 2-metil-1-butén-3-in (32 °C), az 1-pentin (40 °C), a ciklopropilacetilén (51 °C) és a 2-pentin (56-57 °C).
Számos esetben a hidroborálást katalizátorok segítségével gyorsítják. *Arase és mtsai* dialkilboránokat alkalmaznak katalizátorként, például a 9-bórbiciklo[3,3,1]nonánt (9-BBN) a 4-oktin (**27c**) reakciójában, vagy diciklohexilboránt (Chx_2BH) az 1-hexin (**27b**) reakciójában (**37. ábra**).[140]



37. ábra Reakciók Chx_2BH és 9-BBN katalizátorokkal

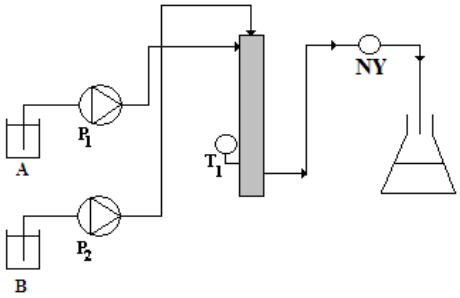
4.3.2 Biztonságtechnikai vonatkozások

A reakció kiválasztása nem biztonságtechnikai okok miatt történt, mint az előző fejezetekben bemutatott reakciók esetén, mivel ez a szintézis nem tartozik a kimondottan kockázatosak közé. A kiindulási acetilénszármazék tűzveszélyes, de 160 °C alatt stabil. A reakció THF-ban megy végbe. Számos ipari eljárás során használnak THF-t oldószerként, így az ezzel való munka a megfelelő munkavédelmi és biztonságtechnikai szabályok betartása mellett nem jelent semmi extra kockázatot. A Sanofi Safety laborjának mérései alapján a reakció során nem történik nagy mennyiségű hőfejlődés sem (ΔT_{ad}=15 °C fémszennyezés jelenlétében).

4.3.3 Hidroborálás mikroreaktorban

Munkám során egy gyógyszermolekula jelölt, az SAR126984-es csontizületi gyulladással összefüggő izületi fájdalomcsillapító egyik intermedierének, a **29a** pentenil-boronsavnak az előállítását vizsgáltam. A szintézis során hagyományos körülmények között a katekolborán (**26**) THF-os oldatához adagolják 30 perc alatt az 1-pentint (**27a**), majd 5 órás 30 °C-os kevertetés után kapják a **28a** pentenilkatekolboránt. A reakcióelegyet vízzel elhidrolizálva, 1 órán át 50 °C-on kevertetve 60-65%-os izolált termeléssel jutnak a **29a** pentenil-boronsavhoz. A reakciót a vegyület mikroreaktorban történő könnyű és gyors előállíthatóságának reményében kívántuk megvizsgálni, ugyanis a molekula ára 4850 €/kg. Mikroreaktorban a reakció gyorsítását a hőmérséklet emelésével könnyen meg lehet valósítani, míg az 1-pentin alacsony forráspontja (40,2 °C) miatt batchben ez nehézkes.

Elsőként a reakció homogenitását vizsgáltam batchben, majd áttértem a Corning LF reaktor használatára. Előkísérletként a reakció paraméterfüggésének megállapításához 1-pentin (**27a**) helyett 1-hexint **(27b**) használtam. Az áramlást Encynova Novasync pumpa segítségével valósítottam meg. A reakció nehézsége volt, hogy a **26** katekolborán levegőre érzékeny vegyület, ezért annak oldatát N_2 atmoszféra alatt kellett tartani. A készülék kialakítását a **38. ábra** szemlélteti.



38. ábra Hidroborálás mikroreaktorban (A: hexin, B: katekolborán THF-es oldata)

A reakció során vizsgálni kívántuk az 1-hexin felesleg és a tartózkodási idő hatását. A reakcióelegy összetételét NMR segítségével határoztam meg. A **28. táblázat**ban szereplő eredményekből jól látható, hogy a tartózkodási idő növelése nem kedvez a reakciónak, viszont amennyiben az 1-hexin felesleget 1,2 ekv.-re növeljük, akkor már 1 perc alatt teljes konverzióval megkapjuk a várt terméket (3. sor). 9 perces reakcióidővel 1 ekv. **27b** jelenlétében végezve a reakciót, feltehetőleg a katekolborán bomlásának következtében a konverzió 93-ról (1. sor) 33%-ra csökken (2. sor). Az optimális körülményekkel, azaz 1,2 ekv. **27a** alkalmazásával 60 °C-on, 1 perces tartózkodási idővel elvégezve a reakciót a fejlesztés során célul kitűzött **28a** pentenilkatekolboránt teljes konverzióval sikerült előállítani (6. sor).

Sor	Előállítandó vegyület	Tartózkodási idő (min)	**27** felesleg (ekv.)	NMR (%)
1	**28b**	1	1	93
2	**28b**	9	1	33
3	**28b**	1	1,2	100
4	**28b**	9	1,2	58
5	**28b**	5	1,1	86
6	**28a**	1	1,2	100

28. táblázat Az 1-hexin (**27b**), illetve 1-pentin (**27a**) reakciója katekolboránnal (**26**) mikroreaktorban 60 °C-on, 2,7 bar nyomáson

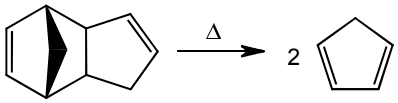
A katekolborán víznyomokra történő bomlása miatt a reakció megvalósítását a dugattyús pumpák rendszeres meghibásodása és az inertizálás nehézségei miatt a jövőben nyomásálló fecskendős pumpákra cseréléssel lehetne megoldani. A Sanofi Kémiai Fejlesztésén erre nem volt módunk, így a reakció további vizsgálatát nem tudtuk elvégezni.

4.4 Ciklopentadién előállítása monomerképzéssel

4.4.1 A monomerképzés általános bemutatása

A Corey-féle prosztaglandinok szintézisének kiindulási anyaga a ciklopentadién (CPD, **31**) gyűrű, melyet diciklopentadiénből (DCPD, **30**) állítanak elő monomerizálással (**39. ábra**). A monomerizálást úgy végzik, hogy a DCPD-t magas hőmérsékletű, 195 °C-os gőzhengerolajba csepegtetik, majd a főpárlatot -20

°C-ra hűtött szedőben kondenzálják. Ezt a reakciót másnéven retro Diels-Alder reakciónak is nevezik az irodalomban. A főpárlat kb. 97%-ban tartalmazza a terméket, amit célszerű azonnal tovább reagáltatni, mivel gyorsan polimerizálódik. A nem megfelelő minőségű CPD elegy nem monomerizálható újból, mivel hő hatására dimerizálódik, ami a hirtelen forrás következtében robbanáshoz vezethet.[141]



30 **31**

39. ábra DCPD monomerizálása CPD-né

4.4.2 Biztonságtechnikai vonatkozások

A higítatlan **31** polimerizációja robbanásveszélyessé válhat 0-40 °C között, ami 2300 bar nyomásnövekedéssel jár.[142]
Egy, az elmúlt években történt ipari baleset során a nem megfelelő oldószerben elvégzett polimerizáció reakciómegfutáshoz és robbanáshoz vezetett, amely 3 munkás halálát okozta, és 300 m-en belül elpusztította az épületeket.[143] A **31** monomerizációja és tárolása nagyon veszélyes művelet. A DCPD 170 °C felett erősen exoterm, nyomásnövekedéssel járó bomlást szenved.[144] A CPD 100 °C felett, katalizátor nélkül is tri-, tetra-, és magasabb tagszámú polimerekké alakulhat,[145] ami ha egy tartályban következik be, annak törésével végződhet.[146] A Sanofi Safety laboratóriumában megállapították, hogy a ciklopentadién már 10 °C alatt is heves hőfejlődéssel polimerizálhat. A mért maximum hőfejlődés 1000 °C/min (210 °C-on), a maximum nyomásnövekedés pedig 45 bar/min (185 °C-on) volt a zárt mérőcella eltöréséig. Pontos biztonságos tárolási hőmérsékletet nem lehet megadni, mivel nem állt rendelkezésre olyan eszköz a laboratóriumban, amivel ez alatt a hőmérséklet alatt a mérést el lehetett volna végezni. A reakciómegfutás kockázata nagymértékben csökkenthető a CPD hideg toluolba való kidesztillálásával, vagy annak hideg toluolos oldatban való tárolásával.[147]

4.4.3 Monomerképzés mikroreaktorban

A Sanofi PG Fejlesztéssel közösen olyan technológiát kívántunk kidolgozni a DCPD (**30)** monomerizálására, amellyel a korábbi eljárásnál gazdaságosabban és könnyebben tudnánk előállítani a kívánt molekulát. A reakció egyszerűsége miatt vetődött fel a kérdés, hogy mikroreaktor használatával biztonságosan és gyorsan megvalósítható-e a reakció. A folyamatos áramlás segítségével pedig nagy mennyiségben, és tisztán kaphatnánk a terméket.

Az első kísérleteket *o*-xilolban végeztük Labtrix® S1 10 µl térfogatú üveg mikroreaktorban. A reakció hőmérsékletének a batchhez hasonlóan 200 °C-ot, a készülék maximális üzemi hőmérsékletét választottuk, tartózkodási időnek pedig a 3 percet. Elkészítettünk két különböző töménységű oldatot (10, 22%), hogy megfigyeljük, van-e valamilyen hatása a koncentrációnak a reakció lefutására. A reak-

cióelegyet *o*-xilollal higítottuk. A reakció során gyenge konverziókat kaptunk (**29. táblázat**, 1-2. sor). A mintákat a PG Analitika GC segítségével vizsgálta.

A következőkben az *o*-xilolt ásványi olajra cseréltük, de ekkor sem értünk el jobb eredményeket. A reakciót elvégeztük egy közel 50%-os **30** oldattal is. Az ásványi olaj nagyobb viszkozitása miatt a nyomás a reakció során a 30 bart is elérte (**29. táblázat**, 3-5. sor).

Sor	**30** m/m%	Tartózkodási idő (min)	Oldószer	GC (terület %)	
				30	**31**
1	10	3	*o* -xilol	83,5	16,5
2	22	3		87	13
3	10	3	ásványi olaj*	82	18
4	22	3		82	18
5	53	3		84	16
6	10	10	o-xilol	82	18
7	25	10		82	18
8	10	20		78	22
9	50	50		82	18

***** 30 bar nyomáson

29. táblázat DCPD (**30**) reakciója Labtrix® S1 mikroreaktorban (25 bar)

Mivel kiugróan jobb eredményt nem tudtunk elérni, újból az *o*-xilolt használtuk oldószerként. Vizsgáltuk a tartózkodási idő növelését 10, 20, illetve 50 percre, és a töménységet is növeltük, de magasabb konverziót egyik esetben sem értünk el (**29. táblázat**, 6-9. sor).

A kísérletek során tehát egyetlen esetben sem sikerült 22%-nál jobb konverziót elérni (**29. táblázat**, 8. sor). Az utolsó vizsgált paraméter a hőmérséklet volt. Mivel a Labtrix® S1 reaktor maximális hőmérsékletén dolgoztunk, így a Thalesnano X-Cube Flash reaktorát érdemes volt kipróbálni, hiszen ez a típusú reaktor 350 °C-ig használható. A Labtrix® S1 raktorhoz képest viszont hátránya, hogy a reaktor kapillárisa fémből készült. Korábbi tapasztalatok alapján már bebizonyosodott, hogy néhány esetben ez a reaktor nem minden esetben alkalmas magas hőmérsékleten való munkavégzésre, mert az üvegreaktorban nem tapasztalható mellékreakciókat, bomlásokat katalizálhat a reaktor anyaga. Az első reakciót 300 °C-on 16 mL-es térfogatban, 5%-os toluolos oldattal végeztük, és ebben az esetben már nagy mennyiségben (87%) keletkezett a **31** CPD. A reakciót megismételtük ásványi olajban is, amelyben hasonló mennyiségben, 93%-ban kaptuk a monomert (**30. táblázat**).

Sor	Hőmérséklet (°C)	GC (terület %)	
		30	**31**
1	300	13	87
2	300	7	93

30. táblázat Reakció X-Cube Flash reaktorban (5%-os oldat, 100 bar, 10 min)

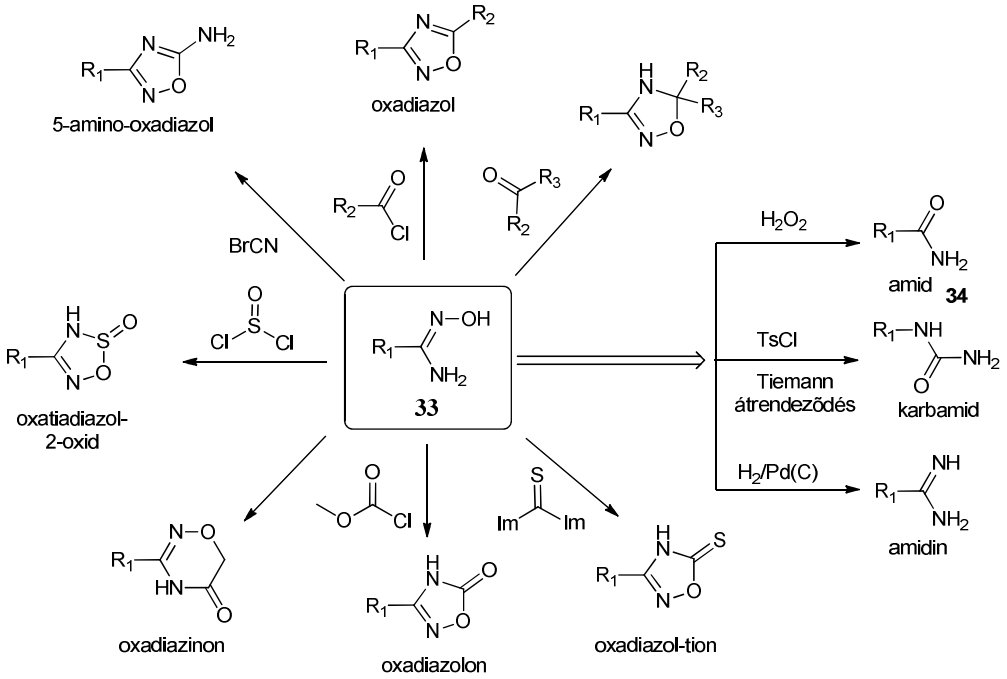
Mivel a reakcióelegy így nagyon híg volt, ezért a töménységet 25%-ra kívántuk növelni, de ebben az esetben a CPD (**31**) polimerizált, feltehetőleg a fém hatására, így a reaktor eldugult. További kísérleteket nem tudtunk elvégezni, az viszont bi-

zonyossá vált, hogy a hőmérséklet növelése jótékony hatással van a konverzióra, a reaktor anyaga viszont kritikus, így a további reakciók során kerülni kell a fémek jelenlétét ilyen magas hőmérsékleten. A reakció 300-350 °C-on feltehetőleg megvalósítható lenne fémmentes mikroreaktorban.

4.5 Amidoximok előállítása benzonitrilszármazékokból

4.5.1 Az amidoximképzés általános bemutatása

Az amidoxim típusú molekulák fontos építőkövei, intermedierjei számos heterociklusos vegyületnek (**40. ábra**),[148] melyek között sok gyógyszermolekula található, többek között az 1,2,4-oxadiazol,[149, 150, 151, 152] illetve amidin típusúak (**41. ábra**).

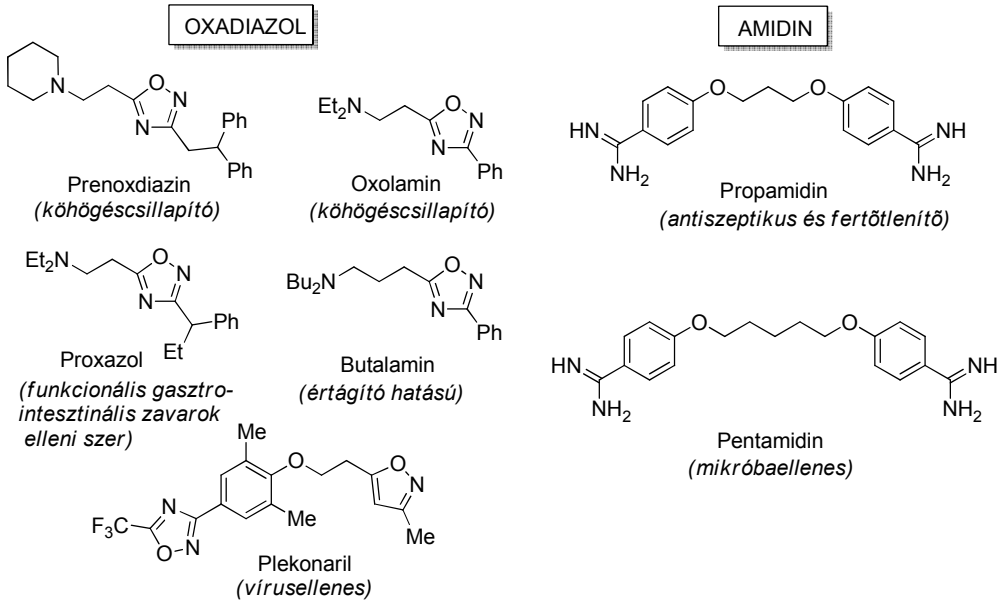


40. ábra Amidoximból kiindulva számos heterociklusos vegyület alakítható ki

Az 1,2,4-oxadiazol típusú gyógyszermolekulák sokféle hatással rendelkeznek, ilyenek például a különböző muszkarin agonisták,[153] parciális benzodiazepin receptor agonisták,[154] dopamin transzporterek,[155] vírusellenes szerek,[156] növekedési hormon termelését fokozó szerek,[157] 5-HT agonisták,[158] valamint karbamid bioizoszter β_3 adrenerg receptor agonisták.[159]

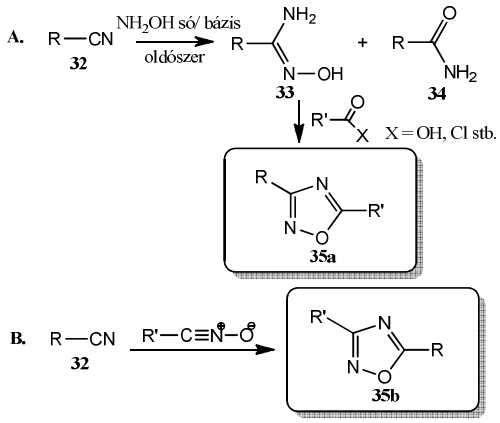
Az amidin típusú molekulák egyik lehetséges előállítási módja az ismert Pinner reakció, a másik pedig az amidoxim intermedieren keresztül vezet.[160] Ebben az esetben az amidoximot transzfer hidrogénezéssel alakítják a kívánt amidinné (**40. ábra)**. Ezek a vegyületek szintén nagy gyógyászati jelentőségűek, mikrobaellenes szerként,[161] nitrogén-oxid,[162] és tirozin kináz inhibitorként alkalmazhatók.[163]

A **41. ábrán** látható néhány jelentős 1,2,4-oxadiazol, valamint amidin csoportot tartalmazó gyógyszerhatóanyag. Az 1,2,4-oxadiazol típusúak közül a legjelentősebbek a Prenoxdiazol és az Oxolamin, melyek köhögéscsillapítók, a Proxazol, mely funkcionális gasztrointesztinális zavarok elleni szer, vagy a Butalamin, amely értágító hatású. Az amidin típusúak közül megemlítendő az antiszeptikus és fertőtlenítő hatású Propamidin, illetve a mikróbaellenes Pentamidin.



41. ábra 1,2,4-Oxadiazol és amidin típusú molekulák a humán gyógyászatban

Az 1,2,4-oxadiazoloknak (**35**) számos előállítási módja ismert az irodalomban,[164, 165, 166, 167, 168, 169, 170] de a leggyakrabban a hidroxilamint, amit *in situ* szabadítanak fel sójából bázis segítségével, addícionáltatják a megfelelő nitrilszármazékra prótikus oldószerben (**42. ábra**, A.) amit egy karbonsavszármazékkal történő gyűrűzárási lépés követ.[171]



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

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 előállítójának.

Az 1,2,4-oxadiazolok (**35**) másik, igen gyakori előállítási módja az 1,3-dipoláris-cikloaddíció, amely során a nitrilvegyület egy nitril-oxiddal reagál (**42. ábra**, B.).[172]

4.5.2 Biztonságtechnikai vonatkozások

A hidroxilamin (HA) széles körben használt, mérgező és veszélyes reagens a finomkémiai-, és gyógyszeriparban. A HA a United Nations 12th Ed. (UN) javaslata alapján a veszélyes anyagok szállítása terén a korrozív osztályba tartozik (Class 8). A 100%-os HA kristályos anyag, 70%-os vizes oldata robbanásveszélyes, amit két tragikus esemény is mutat. Az egyik az USA-ban történt 1999-ben,[173] amit egy évvel követett a japán baleset.[174] Ezek az események a HA feldolgozása közben történtek, több emberéletet követeltek, szennyeződtek a vizek, illetve az anyagi kár is jelentős volt.

A HA stabil só formában használatos, vagy vizes oldatában stabilizálva, ami nagyon előnyös, de elővigyázatos kezelést és tárolást igényel az irodalomból jól ismert hőinstabilitása és katalitikus bomlása miatt.

A reakció-megfutás kezdeti hőmérséklete (T_{onset}) és a bomláshője függ a koncentrációtól és a katalizáló fémion minőségétől. A T_{onset} értékét 136 ± 5 °C-ban határozták meg DTA arany cellában mérve. Az érték független a koncentrációtól. Saválló acélban 10 és 50% közötti HA tartalomnál lecsökken 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, a titánionok pédául egészen szobahőmérsékletre. [175, 176]

A 100%-os tisztaságú HA bomláshője 4,3-4,6 kJ/g, hasonló a TNT-hez (5,1 kJ/g).[92, 175] A felszabadulási hője koncentrációfüggő, 50%-os oldat esetén például 2,2 kJ/g. [177] Töményebb oldata (>70%), vagy a kristályos HA felrobbanhat.[175] Szerves oldószerek alkalmazása esetén az 50%-os HA oldat kb. 20-szoros higítása szükséges, ami nem túl kedvező a produktivitás szempontjából.

Egy ipari eljárás közben gyakran lehetnek jelen nyomokban fémionok a rendszerben, különösen a vasion, ugyanis a reaktorok nagy része vasból (saválló acél, vagy Hastelloy) készül, de potenciális vasforrás lehet még a rozsda is. Ezeket figyelembe véve ipari körülmények között valójában nem érhetők el a teljesen fémmentes körülmények. A HA és 50%-os vizes oldatának viselkedését különböző hőmérsékleteken rozsda jelenlétében részletesen vizsgálták. Az 50%-os HA oldat autokatalitikus bomlási hőmérséklete (SADT) kevesebb, mint 1 ppm vas hatására 80 °C-ra és minden további ppm Fe^{3+} hatására további 5-10 °C-kal csökken.[176] Ezen okból kifolyólag a Class 4 csoportba sorolták, ami az önreaktív kategóriát jelenti.[176] Az 50%-os vizes HA oldat bomlását vasnyomok jelenlétében a Sanofi Safety laboratóriumában is kimérték. Az anyagot 50 °C-ról melegítve annak bomlása 60 °C-on 2100 °C/min hőmérséklettel és 330 bar/min nyomással indul meg. A

termikusan instabil HA kezelhetőségi és tárolási nehézségei miatt előszeretettel használják annak só formáját. A hidroklorid és a szulfát sója meglehetősen stabil hosszú tárolási idő alatt is.[178]

Az amidoxim előállítását két módon lehet végrehajtani. Az egyik esetben a reakció előtt, míg a másikban a reakció közben, *in situ* szabadítják fel a HA-t. A bázissal történő felszabadítás során azonban figyelembe kell venni, hogy a T_{onset} KOH vagy KCl jelenlétében szintén lecsökken. Ez az érték 46± 2°C 6 mL 50%-os HA oldat és 2mL 8N KOH esetén. A HA oldatokat savakkal kezelve a bázisokhoz hasonlóan szintén növekszik a bomláshő.[179] A bomlási reakció során gázfejlődés tapasztalható, miközben a nyomás a reaktorban folyamatosan növekszik a bomlás sebességének függvényében (**43. ábra**).[180]

$$3\ NH_2OH \longrightarrow 2\ H_2O + NH_3 + N_2$$

43. ábra A hidroxilamin bomlása

Heterogén körülmények (*in situ* HA felszabadítás) alkalmazásával elkerülhető a reakció közben az erőteljes hőfejlődés, bár 50%-os oldatkoncentrációig a HA oldatként történő felhasználása elterjedt, de ebben az esetben a fémmentes körülmények fokozottan javasoltak.[176]

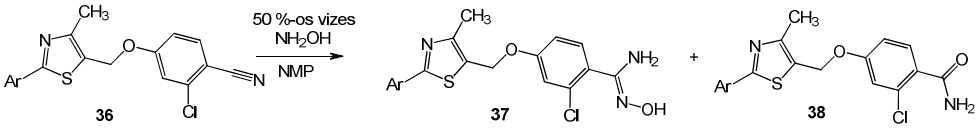
A HA-nal történő munka általában megkívánja a magasabb hőmérsékletet, amely fémszennyezés esetén gyakran a HA bomlási hőmérsékletével azonos, vagy afölötti érték is lehet. A reakció elszállása esetén a HA potenciális energiájának köszönhetően a reakció hőmérséklete rövid ideig az oldószer forráspontja fölé emelkedik.

Az előbb említett tényeknek köszönhetően a HA-nal végrehajtott reakció a biztonságtechnikailag kockázatos reakciók közé tartozik, mert a felszabaduló hőenergia nagyon nehezen kezelhető egy hagyományos reaktor hűtőrendszerével.

A teljes konverzió eléréséhez általában 1-4 ekv. HA-t használnak,[181, 182] ami még bonyolultabbá teszi az ipari méretű szintéziseket. A végső reakcióelegy a nagy HA feleslegnek köszönhetően nagy mennyiségben tartalmaz reagálatlan, felszabadított HA-t, ami további feldolgozást, vagy tárolást igényel. A végső termék elválasztása után a hulladékot speciális figyelemmel kell kezelni, aminek az egyik lehetséges módja a reakcióelegy savanyítása az égetés előtt.

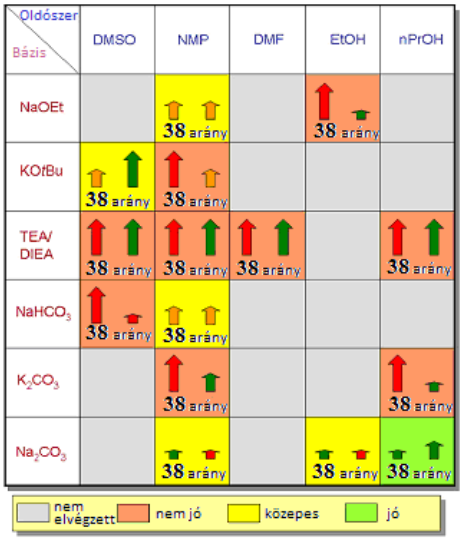
4.5.3 Az SAR351034-es molekula egyik intermedierének amidoximképzése mikroreaktorban

Az amidoxim-képzési reakcióban nagyobb mennyiségben, akár 2-35%-ban is keletkezhet amid melléktermék, amely elválasztása gyakran problémát okozhat. A koleszterinszint-csökkentő és a 2-es típusú diabétesz ellen fejlesztett SAR351034-es gyógyszermolekula jelölt utolsó intermedierének előállítása során (**44. ábra**) a felhasznált HA.HCl biztonságtechnikai kockázata mellett a keletkezett melléktermék (**38**) nagyobb mennyiségével is számolni kellett, és mivel ez a reakció a szintézis utolsó intermediere, a tisztasága kulcskérdés volt.



44. ábra Az SAR351034-es molekula utolsó intermedierének (**37**) előállítása

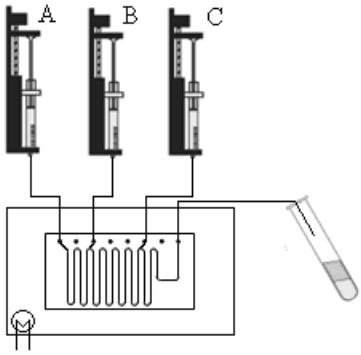
A méretnövelés során problémát okozott, hogy a reakció nem volt robosztus, a melléktermék változó mennyiségben keletkezett. A **45. ábrán** összefoglalva láthatók a különböző oldószer-, és báziskombinációkkal a fejlesztés során elért eredmények. A laborkísérletek alapján a legjobb eljárásnak Na_2CO_3 használata bizonyult n-propanolban, ekkor ugyanis mindössze 2% melléktermék keletkezett, viszont méretnövelve mennyisége több esetben is elérte a 12%-ot. A reakciót NMP-ben végezve nagyobb mennyiségben keletkezett az amid (**38**) melléktermék, viszont a technológia robosztusnak bizonyult, ellentétben a n-propanolos reakcióval.



45. ábra Az amid (**38**) előállítása különböző oldószer-bázis párok jelenlétében, illetve **38** aránya az amidoximhoz (**37**) képest[183]

Biztonságtechnikai szempontból, illetve a melléktermék képződésének visszaszorítása miatt célszerű volt megvizsgálni a reakció megvalósíthatóságát mikroreaktorban. A kísérletek célja a teljes konverzió elérése volt minél kevesebb amid (**38**) képződése mellett.

Elsőként a Labtrix® S1 mikroreaktorral végeztünk el egy gyors paramétervizsgálatot, mely során egy olyan kialakítású reaktortestet használtunk, melynél a reaktortest első 2 µL térfogatában előmelegítettük a **36** NMP-s oldatát (A fecskendő), majd ehhez adtuk hozzá az 50%-os vizes HA-t (B fecskendő) (**46. ábra**) és a C fecskendőből végeztük a reakcióelegy higítását. A reakció a maradék 8 µL térfogaton ment végbe.



46. ábra Reakció Labtrix® S1 mikroreaktorban (2 µL előmelegítés+8 µL reakció)

Először meghatároztuk a három változtatni kívánt paramétert, ami a hőmérséklet, higítás/töménység és a HA felesleg volt. A negyedik paramétert, a tartózkodási időt kívántuk először meghatározni, hogy a továbbiakban azt állandó értéken tartsuk. Így 100 °C-on elvégeztem a reakcióidő vizsgálatát, 4 ekv. HA-nal és 14-szeres higítással. A **31. táblázat**ban megfigyelhető, hogy a még reprodukálhatóan megvalósítható 30 perces tartózkodási idővel értük el a legjobb eredményt, így a továbbiakban azt nem változtattuk.

Sor	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %)		
		37	**38**	**36**
1	1	1	1	98
2	5	10	1	89
3	10	28	1	71
4	20	42	1	57
5	30	59	1	40

31. táblázat Tartózkodási idő meghatározása Labtrix® S1 mikroreaktorban, 100 °C, 4 ekv. HA felesleg és 14-szeres higítás esetén

Megvizsgáltuk a különböző paraméterek, így a higítás (14x, 22x), a HA felesleg (1 ekv., 7 ekv.), és a hőmérséklet (100, 150 °C) hatását a konverzióra. A nyomást 18 barra állítottuk be.

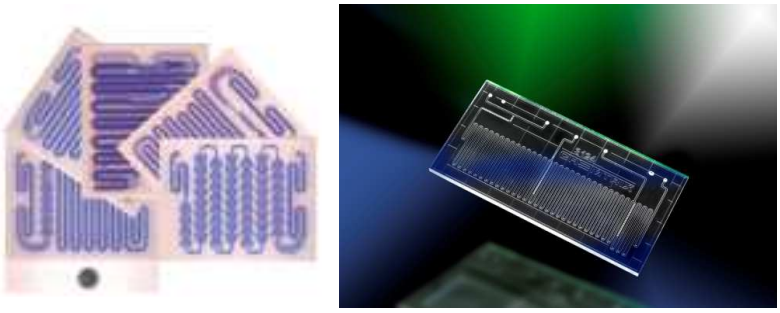
Sor	Hőmérséklet (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	HPLC (terület %)		
				37	**38**	**36**
1	100	14	7	76	2	22
2	150	14	7	91	2	7
3	150	14	1	23	5	72
4	100	22	7	67	1	32

32. táblázat Amidoxim-képzés Labtrix® S1 mikroreaktorban 30 perces tartózkodási idővel

Az eredmények a konverzió jelentős változását mutatták (**32. táblázat**), így ezeket a tartományokat elfogadhatónak találtuk, ennek alapján elvégeztük a méretnövelést, amihez a reaktortestenként 0,45 mL-es térfogattal rendelkező Corning LF

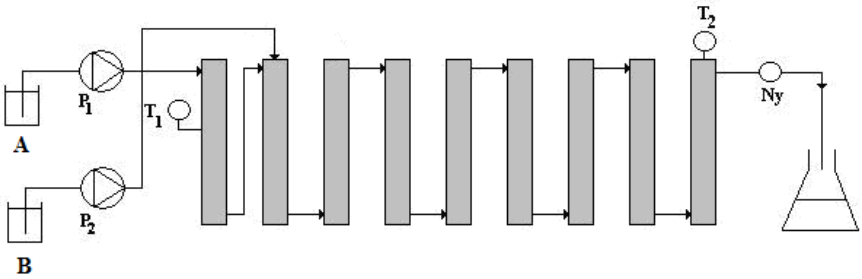
üvegreaktort használtunk. Ez a reaktortípus a korábban használt Labtrix® S1-hez hasonlóan szintén nem tartalmaz fémet, könnyen sorba, illetve párhuzamosan is köthető, így a több reaktortest együttes használatával tovább növelhető a reakció mérete. A hűtést/ fűtést termosztát segítségével valósítottuk meg.
A Corning rendszer használatának további előnye, hogy ipari szintű méretnövelést (Corning AF reaktor) is lehetővé tesz a fő méretnövelési paraméter, a reaktortestek geometriai hasonlóságának változtatása nélkül.

A Corning LF egy reaktortestének használatával egy 45-szörös méretnövelést valósítottunk meg. Mivel a Labtrix® S1 és a Corning reaktorok eltérő alakkal rendelkeznek (**47. ábra**), így nem volt egyértelmű, hogy a méretnövelés sikeres lesz-e, hiszen a különböző keveredés és a diszperziós képesség hatással van a reakcióra, így feltételezhető volt a további optimálás szükségessége.



47. ábra Corning reaktortestek [77, 78, 184]

A Corning LF reaktor első reaktortestét szintén a reakcióelegy előmelegítésére használtuk (**48. ábra**), míg a további nyolcat (4,0 mL) a reagáltatásra, ami 450-szeres méretnövelést jelent. A reakcióelegyeket továbbra is Encynova Novasync pumpával (P_1 segítségével a nitrilvegyületet, míg P_2-vel az 50%-os HA oldatot) áramoltattuk. A nyomást 2,7-3,0 barra állítottuk. A koncentráció megegyezett az előzőleg használt reakcióelegyével.



48. ábra Reakció Corning LF reaktorban $P_{1,2}$: pumpák; $T_{1,2}$: hőmérők; Ny: nyomásszabályozó szelep

Egy kísérlettervezési módszerrel (Central Composite Design) vizsgáltuk a robosztusságot, valamint a keletkező melléktermék mennyiségét a három változtatott

paraméter függvényében. Így 17 kísérletet végeztünk el, ezek közül három mérést ismételtünk, amivel a reprodukálhatóságot vizsgáltuk (**33. táblázat**, 6., 8., 10. sor), amit megfelelőnek találtunk. A legjobb eredményt a 150 °C-on elvégzett reakció esetén értem el 7 ekv. HA felesleg esetén (**33. táblázat**, 3. sor).

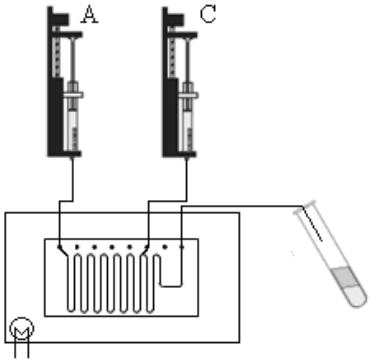
Sor	Hőmérséklet (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	HPLC (terület %)		
				37	**38**	**36**
1	100	14	1	4	4	92
2	150	14	1	15	5	80
3	150	14	7	86	9	5
4	100	14	7	59	3	38
5	125	14	4	54	9	37
6	125	18	4	46	7	47
7	100	18	4	31	4	65
8	125	18	4	47	10	43
9	150	18	4	56	12	32
10	125	18	4	43	10	48
11	125	18	7	72	7	21
12	125	18	1	12	5	82
13	100	22	1	3	5	92
14	150	22	1	9	9	82
15	150	22	7	77	9	15
16	100	22	7	42	6	52
17	125	22	4	40	7	53

33. táblázat Eredmények Corning LF mikroreaktorban (30 min, 2,7-3,0 bar)

Terveztük a reakció méretének további növelését egy szintén 9 reaktortestből álló, egyenként 8 mL térfogattal rendelkező a Corning LF reaktorhoz geometriájában és csatornakialakításában is hasonló Corning AF reaktorban (72 mL), de a méretnövelést nem tudtuk elvégezni, mivel csak egy megfelelő teljesítményű Prominent pumpa állt rendelkezésünkre, amivel a 30 perces reakcióidővel a két ágból történő adagolást meg tudtuk volna valósítani.

Megvizsgáltuk annak a lehetőségét, hogy a folyadékbeadagolást egy pumpaágon valósítsuk meg. A reakcióelegyet előre összeöntöttük, és HPLC alapján kimutatható volt, hogy szobahőmérsékleten nagyon lassan játszódik le a reakció, mivel 1 órával az összeöntés után is 97%-ban volt jelen a **36** benzonitril vegyület. Így a reakcióelegyet előre elkészítettük, és együtt melegítettük fel a mikroreaktorban.

Újból elvégeztük a kísérleteket a Labtrix® S1 mikroreaktorban. A reakcióelegy beadagolását az A ágon keresztül, míg a higítást a C fecskendővel (NMP) végeztük (**49. ábra**).



49. ábra Reakció Labtrix® S1 mikroreaktorban

Az egy fecskendőből betáplált reakcióeleggyel megismételtem a tartózkodási idő vizsgálatot (**34. táblázat**), majd azután a további négy kísérletet a kiválasztott paraméterekkel (**35. táblázat**). A paraméterek hatása hasonló volt mindkét esetben, ezért, hogy teljes képet kapjunk az egy ágon történő betáplálás méretnövelhetőségéről, célszerű volt a korábbi kísérlettervet megismételni a Corning LF reaktorban.

Sor	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %) Betáplálás két ágon			HPLC (terület %) Betáplálás egy ágon		
		37	**38**	**36**	**37**	**38**	**36**
1	1	1	1	98	4	1	95
2	5	10	1	89	12	2	87
3	10	28	1	71	22	3	75
4	20	42	1	57	40	3	57
5	30	59	1	40	51	3	46

34. táblázat Az előre összekevert és a külön-külön betáplált oldatok reakciói

Sor	Hőmérséklet (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	HPLC (terület %) Betáplálás két ágon			HPLC (terület %) Betáplálás egy ágon		
				37	**38**	**36**	**37**	**38**	**36**
1	100	14	7	76	2	22	64	2	34
2	150	14	7	91	2	7	96	3	1
3	150	14	1	23	5	72	10	6	84
4	100	22	7	67	1	32	38	3	58

35. táblázat Az előre összekevert és a külön-külön betáplált oldatok vizsgálata Labtrix® S1 mikroreaktorban

A Corning LF reaktor reakcióinál is hasonló hatások figyelhetők meg mind a két külön ágon, mind az egy ágon történő betáplálás esetén (**36. táblázat**). A sikeres méretnövelés után így célszerű volt a reakciót a legnagyobb méretű, 72 mL térfogatú Corning AF reaktorban is kipróbálni.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	HPLC (terület %) Betáplálás két ágon			HPLC (terület %) Betáplálás egy ágon		
				37	**38**	**36**	**7**	**38**	**36**
1	100	14	1	4	4	92	3	5	92
2	150	14	1	15	5	80	11	7	82
3	150	14	7	86	9	5	90	7	2
4	100	14	7	59	3	38	59	2	39
5	125	14	4	54	9	37	65	7	29
6	125	18	4	46	7	47	47	9	45
7	100	18	4	31	4	65	30	4	66
8	125	18	4	47	10	43	49	6	45
9	150	18	4	56	12	32	65	8	27
10	125	18	4	43	10	48	49	6	45
11	125	18	7	72	7	21	82	5	13
12	125	18	1	12	5	82	5	6	89
13	100	22	1	3	5	92	1	3	96
14	150	22	1	9	9	82	5	6	90
15	150	22	7	77	9	15	88	5	7
16	100	22	7	42	6	52	48	2	50
17	125	22	4	40	7	53	32	6	62

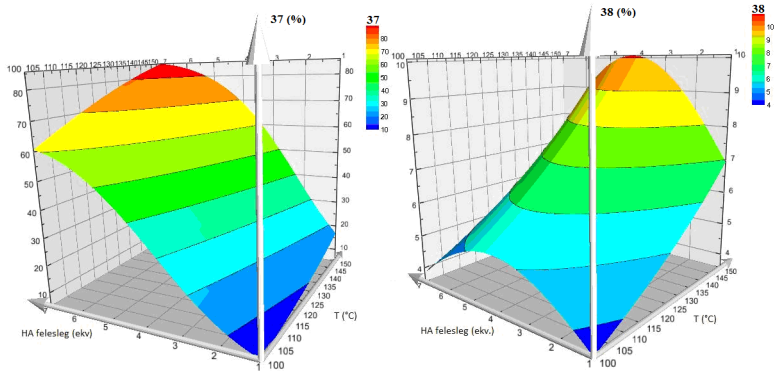
36. táblázat Az egy, illetve a két ágon történő betáplálás összehasonlítása a Corning LF reaktorban

Az áramlást a Corning AF reaktor esetén Prominent pumával oldottuk meg. Ebben az esetben pulzálást tapasztaltunk, így a tartózkodási idő 30-36 perc volt. Ennél a reaktornál is ugyanazokat a hatásokat figyeltük meg (**37. táblázat**), mint a többi reaktornál, tehát a középső méretű reaktort (Corning LF) így ki is lehetne hagyni a méretnövelési sorból. A teljes konverziót 150 °C-on, 7 ekv. HA, 14x higítás esetén értük el (**37. táblázat**, 3. sor).

Sor	Hőmérséklet (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	HPLC (terület %)		
				37	**38**	**36**
1	100	14	1	5	0	95
2	150	14	1	22	6	72
3	150	14	7	94	6	0
4	100	14	7	80	2	19
5	125	14	4	73	7	20
6	125	18	4	58	8	34
7	100	18	4	39	2	59
8	125	18	4	58	8	35
9	150	18	4	72	13	14
10	125	18	4	58	7	35
11	125	18	7	83	7	10
12	125	18	1	7	1	93
13	125	22	4	48	6	46
14	100	22	1	1	0	99
15	150	22	1	5	2	93
16	150	22	7	87	10	3
17	100	22	7	51	1	48

37. táblázat Kísérletterv Corning AF reaktorban
(30-36 perces tartózkodási idő, 3-3,5 bar nyomás)

A kísérletekből jól megfigyelhető, hogy a hőmérséklet emelése pozitív hatással van mind az amidoxim (**37**), mind pedig a savamid (**38**) képződésére, míg a higítás csak a **37** mennyiségét befolyásolta. A HA felesleg viszont az amidoxim képzésére lineáris, míg a melléktermék képződése egy maximum görbe szerint változik. A MODDE 9.0 program segítségével a kísérletterv eredményeit felhasználva a hatásokat vizualizáltuk. (**50. ábra**).



50. ábra A HA felesleg és a hőmérséklet hatása a **37** amidoxim (bal oldali ábra) és a **38** benzamid képződésre (jobb oldali ábra) 14-szeres higításnál

Teljes konverziót tehát 150 °C-on, 14-szeres higítással és 7 ekv. 50%-os HA oldattal értünk el. Célszerű volt megvizsgálni, hogy magasabb folyadék áramokkal (20, 15, 10, 5 mL/min) növelhető-e a hatékonyság, de ezekben az esetekben az amidoxim mennyisége csökkent (**38. táblázat**).

Sor	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %)		
		37	**38**	**36**
1	30-36	94	6	0
2	14,4	92	4	4
3	7,2	83	4	13
4	4,8	75	3	23
5	3,6	66	2	32

38. táblázat A tartózkodási idő változtatása
(150 °C, 14-szeres higítás, 7 ekv. HA felesleg esetén)

A továbbiakban a HA felesleg változtatását vizsgáltuk (**39. táblázat**). A 10 ekv. HA esetén 18-szoros higítást kellett alkalmazni (3. sor), a **36** nitril oldhatósága ugyanis ezt kívánta. Megfigyelhető, hogy a **38** amid mennyisége 10 ekv. HA esetén 4%-ra csökken, míg 4 ekv.-nél 8%-ra nő.

Sor	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	HPLC (terület %)		
			37	**38**	**36**
1	14	4	87	7	6
2	14	7	94	6	0
3	18	10	96	4	0

39. táblázat A HA felesleg változtatása
(30-36 min tartózkodási idő, 150 °C)

A hőmérséklet csökkentésének hatását (130, 140 °C) is vizsgáltuk. 140 °C esetén majdnem teljes konverziót (99%) értünk el, valamint a melléktermék mennyisége is csökkent (**40. táblázat**).

Sor	Hőmérséklet (°C)	HPLC (terület %)		
		37	**38**	**36**
1	130	94	4	2
2	140	95	4	1
3	150	94	6	0

40. táblázat A hőmérséklet változtatása
(14-szeres, 30-36 min, 7 ekv. HA)

A paraméterek finomítása után egy 1 órás mintavételt végeztünk a Corning AF reaktorral az optimális reakciókörülményeken, mely 145 °C, 7 ekv. HA és 14-szeres higítás voltak. Ez idő alatt 127 g NMP-s oldatot kaptunk, és teljes konverziót értünk el 5% amid melléktermék keletkezése mellett. A feldolgozás után 8,79 g terméket kaptunk, melynek 5,5%-a volt a melléktermék. Meg kell jegyezni, hogy a reakciók során a keletkezett melléktermék mennyisége azonos volt, szemben a batch reakciónál, mely nem volt robosztus. Vizsgáltuk továbbá a maradék HA mennyiségét is származékképzéssel HPLC segítségével, ami 1,2 ekv. volt.

Összehasonlításképpen elvégeztem a reakciókat 50 mL-es lombikban 4; 7 és 10 ekv. HA mennyiséggel, a gyártási laborelőirat szerinti 95 °C-on (**41. táblázat**). 4 ekv. esetén 6 óra reagáltatás után is csak 95% konverziót sikerült elérni (3. sor), míg 7 ekv. esetén közel teljes (5. sor), míg 10 ekv. esetén teljes konverziót értem el 4 óra alatt (7. sor). Így produktivitás szempontjából a Corning AF reaktor alkalmazása előnyösebb, hiszen használatával több anyag állítható elő ugyanennyi idő alatt, mint lombikban.

Sor	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	Reakcióidő (min)	HPLC (terület %)		
				37	**38**	**36**
1	14	4	120	67	6	27
2	14	4	240	82	9	9
3	14	4	360	85	10	5
4	14	7	120	87,5	6	6,5
5	14	7	240	93	6,5	0,5
6	18	10	120	93	5	2
7	18	10	240	95	5	0

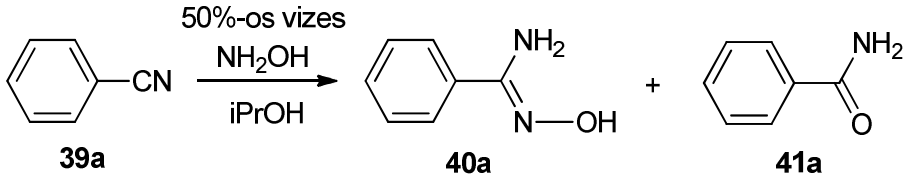
41. táblázat Reakciók lombikban 95 °C-on

A reakció Labtrix® S1 reaktorban automata, előre beprogramozott kísérletek segítségével, kevés reaktáns felhasználásával könnyen optimálható. A kiválasztott, optimális paraméter a méretnövelt reaktorban kevesebb anyagfelhasználással finomhangolható. Így pénzt és időt lehet megtakarítani, valamint a vegyszerek mennyisége is csökkenthető.

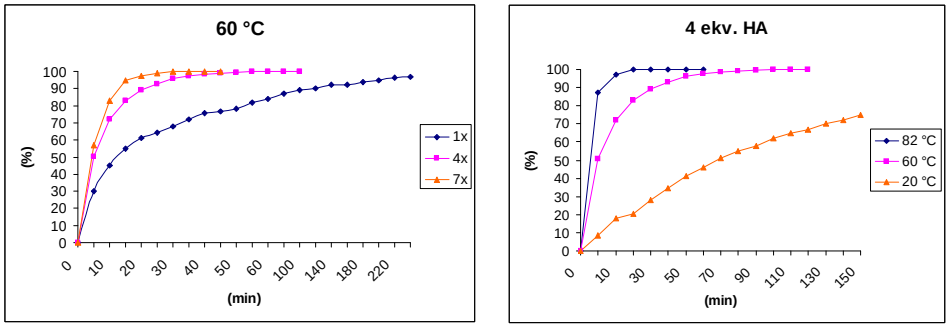
4.5.4 Amidoximképzés mikroreaktorban

A korábbi reakciókhoz hasonlóan a mikroreaktorban történő munkavégzés alapkövetelményét teljesítendő a reakciót homogén körülmények között szükséges elvégezni, így a reakció során 50%-os vizes HA oldattal dogoztunk a heterogén batch módszerrel ellentétben. Minden esetben elvégeztünk egy próbareakciót lombikban HA oldattal, hogy kiválasszuk a megfelelő oldószert, melyben a reakció végig homogén lesz, így kerülve el a HA instabil kristályképződését és a dugulást mikroreaktorban.

Elsőként megvizsgáltam a benzonitril (**39a**) reakcióját HA oldattal lombikban izopropil-alkoholban (**51. ábra**). Vizsgáltuk batchben a hőmérséklet, a HA felesleg és a reakcióidő, mint fő befolyásoló paraméterek hatását a konverzióra. Ezek a következők voltak: a hőmérséklet (20, 60, 82 °C; 4 ekv. HA felesleg esetén) és a HA felesleg (1, 4, 7 ekv.; 60 °C-on) (**52. ábra**).



51. ábra Benzamidoxim előállítása

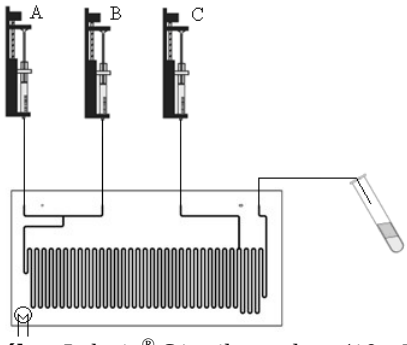


52. ábra Benzonitril (**39a**) reakciója lombikban

Az eredményekből jól látható, hogy a reakcióidő mind a hőmérséklet, mind a HA felesleg növelésével csökkenthető. Minthogy a T_{onset} 136±5°C, míg az izopropil-alkohol forráspontja csak 82 °C, fémmentes körülmények között ez nem okoz problémát, de amint fém kerül a reakcióelegybe, a T_{onset} értéke drasztikusan lecsökkenhet akár szobahőmérsékletre is.[175] A HA felesleg növelése tehát limitáló tényező mind biztonságtechnikai okból, mind a hulladék kezelése szempontjából. A választott paraméterek erős hatással vannak a reakcióra, így a teljes konverzió elérhető a mikroreaktorok alkalmazásával.

A batch reakciók után egy gyors vizsgálatot végeztünk Labtrix® S1 mikroreaktorban. A reakció során az A jelű fecskendőből a nitril komponenst adagoltuk a megfelelő oldószerben, a B jelűből a HA 50%-os vizes oldatát, a C jelűt

pedig a reakció higítására (quenchelésre) használtam (**53. ábra**).



53. ábra Labtrix® S1 mikroreaktor (10 µL)

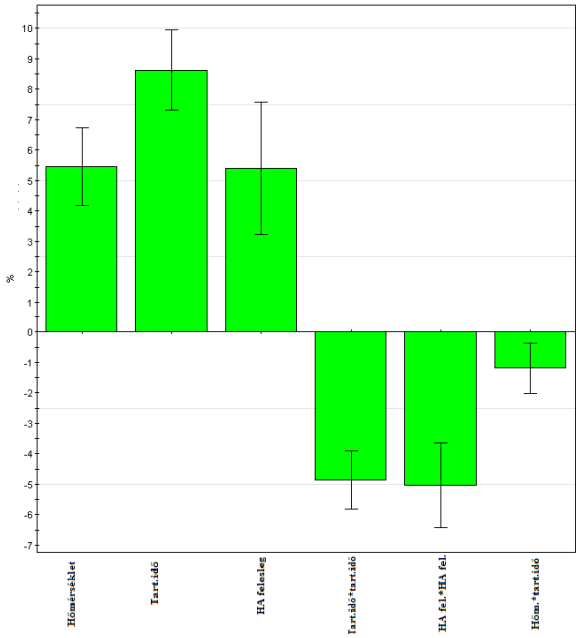
Ugyanazokat a paramétereket választottuk ki, mint a batch kísérleteknél, viszont szélesebb tartományban végeztük azok vizsgálatát, így az értékek közelebb estek a biztonságtechnikailag kritikus területhez. A hőmérséklet felső értéke kicsivel a HA T_{onset} értéke (136± 5°C) alatt volt és nagy feleslegben alkalmaztuk a HA-t is.[175] A kísérletek során három fő paramétert változtattunk: a hőmérsékletet (75 – 125 °C), a HA felesleget (1-7 ekv.) és a tartózkodási időt (1-9 perc) (**42. táblázat**).

Sor	Hőmérséklet (°C)	HA felesleg (ekv.)	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %)	
				40a	**39a**
1	75	1	1	14	86
2	125	1	1	32	68
3	100	1	5	60	40
4	75	1	9	48	52
5	125	1	9	78	22
6	100	4	1	56	44
7	100	4	5	97	3
8	75	4	5	74	26
9	100	4	5	88	12
10	125	4	5	100	0
11	100	4	5	91	9
12	100	4	9	98	2
13	75	7	1	37	63
14	125	7	1	89	11
15	100	7	5	100	0
16	75	7	9	96	4
17	125	7	9	100	0

42. táblázat Kísérletterv Labtrix® S1 mikroreaktorban

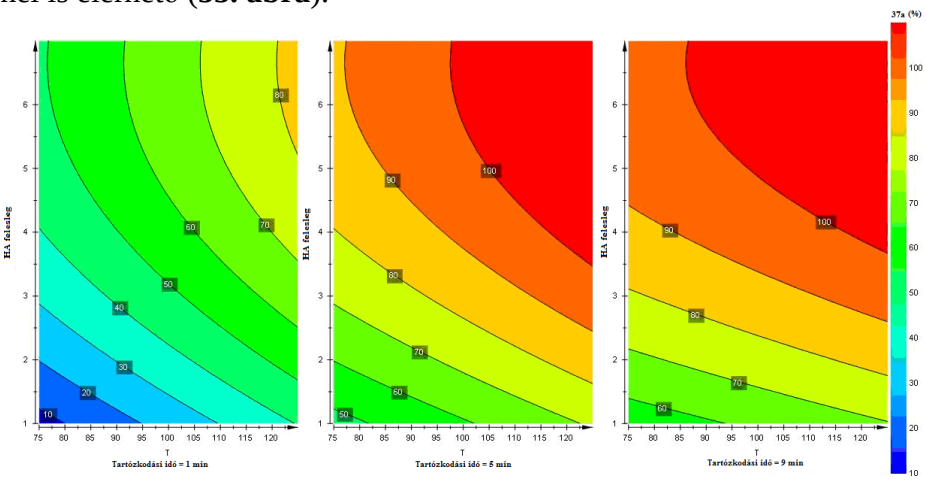
A mikroreaktor rendkívül jó hőcseréjét kihasználva, valamint, hogy a reaktor nem tartalmaz fémet, így a T_{onset} csökkenésétől sem kellett tartani, a reakció elszállásának ebben az esetben nincs kockázata, ezért ez a technológia nagyon biztonságos a hagyományossal szemben. A reakciókat egy kísérlettervező statisztikai program, a MODDE 9.0 (Central Composite Design) segítségével terveztük meg.

Az együtthatók hatása (coefficient plot) alapján látható, hogy míg a hőmérséklet, tartózkodási idő, HA felesleg pozitív hatással van a termékképződésre, addig ezek interakciói (szorzatai) negatív hatással. A tartózkodási idő befolyásolja leginkább a benzamidoxim képződést (**54. ábra**).



54. ábra Az együtthatók hatása **40a** benzamidoxim előállítására

A felületekből jól látható, hogy a teljes konverzió 5, illetve 9 perces tartózkodási időnél is elérhető (**55. ábra**).



55. ábra A **40a** benzamidoxim konverziója különböző tartózkodási idők esetén (1, 5, 9 min)

Az eredményekből következik (**42. táblázat**), hogy több, mint egy faktor változtatása szükséges a teljes konverzió eléréséhez. A reakciók közül ez két esetben

valósult meg:

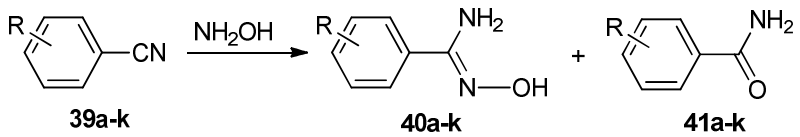
1. Magas hőmérsékleten (125 °C), közepes HA felesleggel (4 ekv.)
2. Alacsonyabb hőmérsékleten (100 °C) magasabb HA felesleggel (7 ekv.)

Szükség esetén használhatók a szélsőértékek más kombinációja is.

Első lépésként a korábbi kísérletekhez hasonlóan lombikban elvégeztük a reakciót, kiválasztottuk a megfelelő oldószert, majd ezután tértünk át a mikroreaktor használatára. A kiválasztott paraméterekkel (125°C, 4 ekv. HA, 5 min), valamint (100°C, 7 ekv. HA, 5 min) elvégeztük a kísérleteket az elektronküldő (**39h-k**), elektronszívó (**39b-g**) és a heterociklusos (**42a, 42b**) nitrilszármazékokkal Labtrix® S1 mikroreaktorban, így a szubsztituenshatást könnyen össze lehetett hasonlítani.

Megfigyelhető, hogy az elektronszívó szubsztituenst tartalmazó vegyületek (**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-es helyzetben fluort, 4-esben pedig klórt tartalmazó 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 vártnak megfelelően rosszabbul reagáltak a hasonló pozícióban elektronszívó csoportot (**39b**, **39c**) tartalmazó vegyületekhez képest. Az *orto* pozícióban metil- (**39i**), illetve metoxicsoportot (**39k**) tartalmazó vegyületek hasonlóan reagáltak 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 (**56. ábra**, **43. táblázat**).

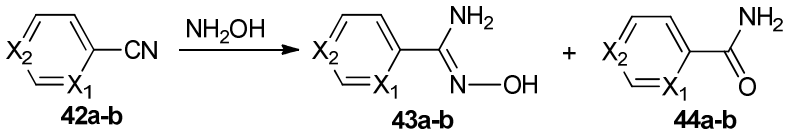


56. ábra Amidoximszármazékok előállítása

Sor	Benzonitril-származék		Oldószer	HPLC (terület %) 100 °C, 7 ekv. HA		HPLC (terület %) 125 °C, 4 ekv. HA	
		R =		**40a-k**	**39a-k**	**40a-k**	**39a-k**
1	**39a**	H	IPA	100	0	100	0
2	**39b**	4-F	IPA	100	0	100	0
3	**39c**	4-Cl	EtOH	100	0	100	0
4	**39d**	2-Cl	IPA	31	69	28	72
5	**39e**	2,4-Cl	IPA	31	69	36	64
6	**39f**	4-Cl,2-F	MeOH	100	0	100	0
7	**39g**	2-Cl,4-F	MeOH	67	33	66	34
8	**39h**	4-Me	EtOH	85	15	59	41
9	**39i**	2-Me	ButOH	31	69	23	77
10	**39j**	4-MeO	IPA	73	27	52	48
11	**39k**	2-MeO	IPA	48	52	46	54

43. táblázat Nitrilszármazékok reakciói
(5 min tartózkodási idő, 20 bar)

A két piridinvegyület (**42a, 42b**) esetén nincs sztérikus gátlás, ezért a várt **43a**, **43b** termékeket nagyon gyorsan, teljes konverzióval kaptuk meg (**57. ábra**, **44. táblázat**).



57. ábra Piridinszármazékok reakciói hidroxilaminnal

Sor	Piridinszármazék			Oldószer	HPLC (terület %) 100 °C, 7 ekv. HA		HPLC (terület %) 125 °C, 4 ekv. HA	
		X_1 =	X_2 =		**43a-b**	**42a-b**	**43a-b**	**42a-b**
1	**42a**	H	N	MeOH	100	0	100	0
2	**42b**	N	H	MeOH	100	0	100	0

44. táblázat Piridinszármazékok reakciói
(5 min tartozkodási idő, 20 bar)

A teljes konverzió elérése érdekében célszerű volt valamelyik paramétert változtatni. A hőmérséklet további emelése esetén a HA T_{onset} értékének közelében (136± 5°C) végeznénk a reakciót. A HA felesleg emelése sem lenne célszerű megoldás biztonságtechnikailag. Így egy másik paramétert, a tartózkodási időt növeltük meg 5-ről 20 percre, így a többi esetben is elértük a teljes konverziót (**45. táblázat**).

Sor	Benzonitril származék	R =	Oldószer	HPLC (terület %) 100 °C, 7 ekv. HA	
				43a-k	**42a-k**
1	**39d**	2-Cl	IPA	100	0
2	**39e**	2,4-Cl	IPA	100	0
3	**39g**	2-Cl,4-F	MeOH	100	0
4	**39h**	4-Me	EtOH	100	0
5	**39i**	2-Me	ButOH	100	0
6	**39j**	4-MeO	IPA	100	0
7	**39k**	2-MeO	IPA	100	0

45. táblázat A teljes konverzió elérése a tartózkodási idő 20 min-re növelésével (20 bar)

A következőkben a reakció méretnövelését tűztük ki célul. Minden reakciót a Labtrix® S1 reaktorban optimálisnak talált körülmények között végeztünk el Corning LF reaktorban (**46.** és **47. táblázat**). Minden esetben elértük a teljes konverziót, így további optimálás nem volt szükséges.

Az eredmények alapján megfigyelhető, hogy a különböző típusú mikroreaktorok könnyen átjárhatóak, illetve méretnövelhetőek a geometriai különbözőség ellenére.

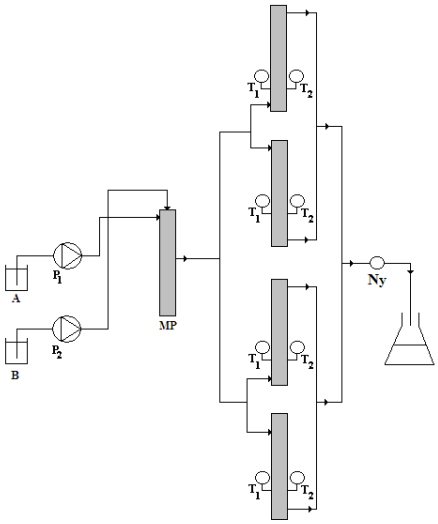
Sor	Benzonitril-származék	R =	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	HA felesleg (ekv.)	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %)	
							40a-k	**39a-k**
1	**39a**	H	IPA	100	7	5	100	0
2	**39a**	H	IPA	125	4	5	100	0
3	**39b**	4-F	IPA	100	7	5	100	0
4	**39b**	4-F	IPA	125	4	5	100	0
5	**39c**	4-Cl	EtOH	100	7	5	100	0
6	**39c**	4-Cl	EtOH	125	4	5	100	0
7	**39d**	2-Cl	IPA	100	7	20	100	0
8	**39e**	2,4-Cl	IPA	100	7	20	100	0
9	**39f**	4-Cl-2-F	MeOH	100	7	5	100	0
10	**39f**	4-Cl-2-F	MeOH	125	4	5	100	0
11	**39g**	2-Cl-4-F	MeOH	100	7	20	100	0
12	**39h**	4-Me	EtOH	100	7	20	100	0
13	**39i**	2-Me	ButOH	100	7	20	100	0
14	**39j**	4-MeO	IPA	100	7	20	100	0
15	**39k**	2-MeO	IPA	100	7	20	100	0

46. táblázat Eredmények Corning LF reaktorban (0,45 mL térfogat, 2,5-3 bar)

Sor	Piridinszármazék	X_1 =	X_2 =	Oldószer	Hőm. (°C)	HA felesleg (ekv.)	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %)	
								43a-b	**42a-b**
1	**42a**	H	N	MeOH	100	7	5	100	0
2	**42a**	H	N	MeOH	125	4	5	100	0
3	**42b**	N	H	MeOH	100	7	5	100	0
4	**42b**	N	H	MeOH	125	4	5	100	0

47. táblázat Eredmények Corning LF reaktorban (0,45 mL térfogat, 2,5-3 bar)

A második méretnöveléssel a produktivitás növelése volt a célunk, így az egyes reaktortesteket az **58. ábrán** látható módon párhuzamosan kötöttük. Előzetesen kimértük a különböző ágakon átáramló folyadék mennyiségét, amit azonosnak találtunk. Az A jelű ágon áramoltattuk a nitrilvegyületet a megfelelő oldószerben, a B jelűn a HA 50%-os vizes oldatát. A reakcióelegyet egy reaktortesten (MP) szobahőmérsékleten összekevertük. A nyomást a nyomásszabályozó (Ny) szeleppel 2,5-3 barra állítottuk, a reakciókat azonos hőmérsékleten végeztük. A párhuzamosítással a produktivitás az újabb méretnövelésnek köszönhetően a négyszeresére nőtt.



58. ábra Corning LF reaktor négy párhuzamos reaktortesttel és egy keverőelemmel (MP)

A kiválasztott három modellreakcióval végzett kísérletek során ugyanolyan eredményeket kaptunk (**48. táblázat**), mint az egy reaktortesttel, illetve a Labtrix® S1 reaktorban végzett reakcióknál.

A reakcióelegy feldolgozása minden esetben jeges sósavas oldatra való csöpögtetéssel történt, így a termék könnyen elválasztható, kiszűrhető volt, míg a keletkezett HA.HCl biztonságosan kezelhető, majd égetésre vihető.

Sor	Benzonitril-származék		Oldószer	Hőm. (°C)	HA felesleg (ekv.)	Tartózkodási idő (min)	HPLC (terület %)	
		R =					**40a, b, i**	**40a, b, i**
1	**39a**	H	IPA	100	7	5	100	0
2	**39a**	H	IPA	125	4	5	100	0
3	**39b**	4-F	IPA	100	7	5	100	0
4	**39b**	4-F	IPA	125	4	5	100	0
5	**39i**	2-Me	ButOH	100	7	20	100	0

48. táblázat Corning LF reaktor párhuzamosan kötve (4x0,45mL, 2,5-3 bar)

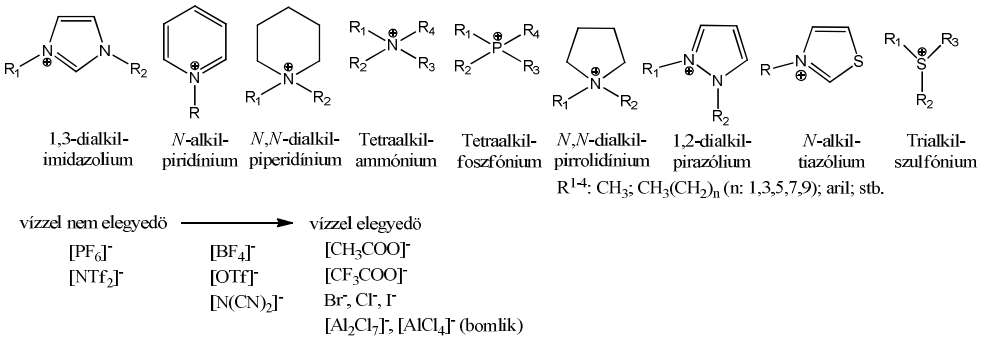
4.5.5 Amidoximképzés ionos folyadékban

A mikroreaktorban végrehajtott amidoximképzés vizsgálata után felmerült, hogy a kutatócsoport korábbi munkáját folytatva megvizsgálhatnánk a reakciót

ionos folyadékban is.[185] A benzonitril és különböző származékainak vizsgálata után a reakciót ki kívántuk terjeszteni a Sanofi Kémiai Fejlesztésén korábban mikroreaktorban vizsgált, és optimált **36** molekulára is.

4.5.5.1 Az ionos folyadékok általános bemutatása

Az ionos folyadékok egy szerves kationból és egy hozzá tartozó szerves, vagy szervetlen anionból állnak (**59. ábra**).[186] Zöld oldószerként is említhetők, hiszen nagyon sok olyan pozitív tulajdonsággal rendelkeznek a molekuláris oldószerekkel szemben, amelyek előnyössé teszik használatukat. Az ionos folyadékokat az angol szakirodalomban az *ionic liquid* (IL) kifejezésen kívül gyakran a *molten salt*, *molten oxide* vagy *room temperature ionic liquid* néven említik. Általánosan elmondható róluk, hogy olvadáspontjuk 100 °C alatt van. Az alacsony olvadáspont több oknak köszönhető, például az ion töltéseloszlásának, a hidrogénkötő képességnek, az ion szimmetriájának és a van der Waals kölcsönhatásoknak. Az IL-ok alacsony olvadáspontja szemben a szervetlen sók magas olvadáspontjával (pl. az 1-propil-3-metilimidazólium-klorid olvadáspontja csupán 60 °C, miközben a nátrium-kloridé 803 °C) azzal magyarázható, hogy a kis Na^+-t nagy térkitöltésű szerves kation helyettesíti.



59. ábra Ionos folyadékok fajtái

Előnytelen tulajdonságuk a nagy, olajokéra hasonlító viszkozitásuk, ami a van der Waals kölcsönhatásoknak köszönhető. Az imidazolium kationt tartalmazó IL-nál az alkillánc hosszának növekedésével nő, az alkillánc elágazásával pedig csökken a viszkozitás. A molekuláris oldószerekkel összehasonlítva számos előnnyel rendelkeznek. 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/cm^3 között helyezkedik el. A sűrűség csökken az alkillánc hosszának növekedésével. A leggyakrabban az 1,3-dialkilimidazólium kationt tartalmazó ionos folyadékokat használják. Sok IL a nedvességre érzékeny, ilyen pl. a halogenid, vagy a kloroaluminát aniont tartalmazó. Az ionos folyadékokkal történő reakciók reprodukálhatósága szempontjából is nagyon fontos a nedvesség és a szennyezők mennyiségének és minőségének pontos ismerete. Az utóbbiak lehetnek el nem reagált kiindulási anyagok, szervetlen sók, hidrolízistermékek vagy pl.

halogenidionok, általában kloridion.

Az első ionos folyadék, melyet 1914-ben szintetizált Walden,[187] a 12 °C-os olvadáspontú etilammónium-nitrát volt. Gyakorlati hasznosításáig viszont még sok idő telt el. Számuk ma már sokszorosan meghaladja a molekuláris oldószerekét. Earle és Seddon kb. 1 millióra becsülik. [188]

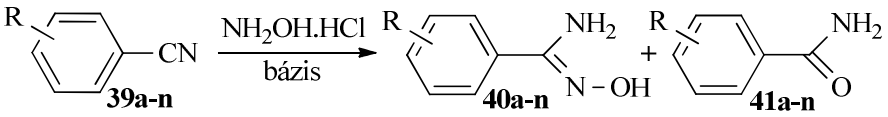
Az ionos folyadékokat rendkívül széles körben alkalmazzák elektrolitként, hőtároló folyadékként, kenő-, és adalékanyagként. Léteznek olyan ionos folyadékok is, melyeket nehézfémkationok extrakciójára (pl. Hg^{2+}, Cd^{2+}), motorolajok, kenőolajok kéntelenítésére alkalmaznak, illetve előfordulnak folyadékkristályos tulajdonságokkal rendelkező IL-ok is. Az utóbbi időben szintén előtérbe kerültek analitikai területen is, ahol mozgó-, illetve állófázisként is alkalmazzák ezeket a vegyületeket. Természetesen a szerves kémiai reakciókhoz is egyre gyakrabban használnak IL-okat.

A kereskedelmi forgalomban számos gyártótól (BASF, Merck, Ionic Liquid Technologies, Sigma-Aldrich, Acros) több, mint 300 ionos folyadék kapható, melyek közül némelyik már tonnás mennyiségben is elérhető. Az ionos oldószerek ára azonban a molekuláris oldószerek árának akár 5-20-szorosát is elérhetik, de ennél lehetnek olcsóbbak, vagy még drágábbak is az ionpártól függően. Az a tény viszont, hogy az ionos folyadékok többször regenerálhatók, illetve visszaforgathatók, sok esetben olcsóbbá is teheti azokat a szerves oldószereknél.

Az elmúlt időben az ionos folyadékokat egyre gyakrabban alkalmazzák az iparban is. Az első ilyen eljárás a BASF nevéhez fűződik, 2002-ben az alkoxi-fenilfoszfin fotoiniciátorok gyártásában a korábban használt Et_3N savmegkötőt cserélték le 1-metil-1H-imidazolra, így a korábbi hosszadalmas feldolgozás leegyszerűsödött a reakcióelegy 75 °C-ra melegítésével, mely során az elegy két fázisra vált szét, így könnyen elválasztható volt, és a kvaterner sót regenerálni lehetett. Ezzel az eljárással több, mint 85000-szeresére növelték a kapacitást.[189] Ezen kívül a Central Glass Company Sonogashira kapcsolást, az Eli Lilly gyógyszeripari vállalat pedig arileterek demetilezését hajtották végre nagy méretben ionos folyadékok segítségével.[190]

4.5.5.2 Ionos folyadékok alkalmazása az amidoximképzésben

A benzamidoxim típusú vegyületeket általában HA benzonitrilre történő addíciójával állítják elő, lsd. **4.5.1 fejezet**. Az egyik eljárás 50%-os vizes HA oldatot használ. Ezzel a módszerrel állítottunk elő amidoximot mikroreaktorban (**4.5.3 – 4.5.4 fejezet**). A másik lehetőség a heterogén út, melyet az iparban is használnak. Ebben az esetben a nitrilvegyület bázisos oldatához adják hozzá a HA.HCl-ot, *in situ* szabadítva fel azt sójából (**60. ábra**).



60. ábra Aromás nitrilvegyületek előállítása HA.HCl-dal

Először 80 °C-on, 2 ekv. HA.HCl-dal 1, illetve 2 ekv. Et_3N-nal, vagy Na_2CO_3-tal, különböző oldószerekben végeztem el a benzamidoxim előállítását kupakkal lezárható 4 mL-es üvegekben. Vizsgáltam a molekuláris oldószerek [*N*-metil-pirrolidon (NMP), 2-metiltetrahidrofurán (Me-THF), n-propil-alkohol, etil-alkohol], illetve a bázisok minőségének és mennyiségének hatását az amidoxim, illetve a benzamid keletkezésére (**49. táblázat**). Az eredmények alapján látható, hogy a reakciósebesség hasonló volt a dipoláris aprótikus NMP-ben Et_3N-nal, mint a poláros oldószerekben, mint például propanolban (ε = 20,33) vagy etanolban (ε = 24,55). Összehasonlítva a két aprótikus oldószert, a Me-THF-et (ε = 6,97) és az NMP-t (ε = 32,2), feltehetően a megnövekedett permittivitásnak köszönhetően nőtt a konverzió NMP-ben (16%) a Me-THF-nal (1%) szemben.
A prótikus oldószerekben (EtOH, n-PrOH, H_2O) szerves bázis (Et_3N) jelenlétében magasabb konverzió érhető el (88–96%), mint Na_2CO_3-tal (23–82%). A megnövekedett oldhatóságnak köszönhetően hasonló eredmények figyelhetők meg vízben (ε = 80.1) szervetlen bázis hozzáadásával (82%), mint Et_3N-nal (88–95%) alkoholokban. A bázis mennyisége a reakciókban kritikus paraméter. Mennyiségének növelése rontja a reakció szelektivitását amidoximra nézve, miközben a konverzió csökken.
Vizsgálni kívántuk a reakciókat alacsonyabb hőmérsékleten, 50 °C-on, de ebben az esetben már csak 1 ekv. bázist használtunk. A **49. táblázat**ban látható, hogy minden esetben jelentősen csökkent a várt termék mennyisége, a Me-THF esetén pedig egyáltalán nem ment végbe a reakció.

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.

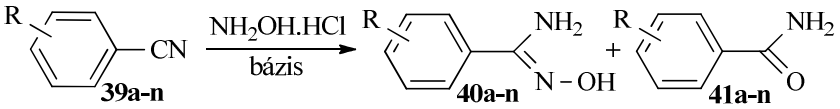
Sor	Oldószer	Bázis	Bázis ekv.	80 °C			50 °C		
				40a	**41a**	**39a**	**40a**	**41a**	**39a**
1	NMP	Na_2CO_3	1	16	4	80	12	1	87
2	NMP	Na_2CO_3	2	24	5	71	–	–	–
3	NMP	Et_3N	1	96	4	0	87	2	11
4	NMP	Et_3N	2	96	4	0	–	–	–
5	Me-THF	Na_2CO_3	1	1	1	98	0	0	100
6	Me-THF	Na_2CO_3	2	1	1	98	–	–	–
7	Me-THF	Et_3N	1	8	2	90	0	0	100
8	Me-THF	Et_3N	2	17	3	80	–	–	–
9	n-PrOH	Na_2CO_3	1	23	3	74	5	1	94
10	n-PrOH	Na_2CO_3	2	36	4	60	–	–	–
11	n-PrOH	Et_3N	1	96	3	1	81	2	17
12	n-PrOH	Et_3N	2	95	5	0	–	–	–
13	i-PrOH	Et_3N	1	–	–	–	44	2	54
14	HFIPA	Et_3N	1	–	–	–	33	1	66
15	EtOH	Na_2CO_3	1	75	3	22	29	1	70
16	EtOH	Na_2CO_3	2	70	3	27	–	–	–
17	EtOH	Et_3N	1	94	3	3	76	1	23
18	EtOH	Et_3N	2	90	6	4	–	–	–
19	TFE	Et_3N	1	–	–	–	60	2	38
20	H_2O	Na_2CO_3	1	82	3	15	56	2	42
21	H_2O	Na_2CO_3	2	82	5	13	–	–	–
22	H_2O	Et_3N	1	95	2	3	56	2	42
23	H_2O	Et_3N	2	88	5	7	–	–	–

49. táblázat Benzamidoxim előállítása különböző oldószerekben (30 min, 50, illetve 80 °C-on)

A következőkben a reakciókat az ionos folyadékok két csoportjával végeztem el. Az első csoportba (**50. táblázat**, 1–18. sor) az erős savak anionjai tartoznak (pKa < 2), melyek gyenge bázisok, ilyen pl. a trifluormetánszulfonát (TFMSI), Cl^-, $AlCl_4^-$, BF_4^-, PF_6^-, alkilSO_4^-, OTs^-, trifluoracetát (TFA). A 2. csoportba (**50. táblázat**, 19-23. sor) 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 ellenrésze között. Számos különböző kationt vizsgáltunk a kísérletek során, imidazólium, foszfónium és ammónium ellenionokat. Az 1. csoportba tartozó IL-okkal alacsony konverziót értünk 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%) kaptuk a várt terméket, függetlenül a bázis minőségétől és mennyiségétől, így [BMIM][OAc] esetén a reakciót bázis hozzáadása nélkül is elvégeztük, és ugyanazt az eredményt kaptuk, mint bázissal, ami azzal magyarázható, hogy az anion egyben erős bázisként is viselkedik és a HA-t felszabadítja sójából. *Nyulászi és mtsai*,[191,] valamint *R. D. Rogers és mtsai N*-heteroatomot tartalmazó vegyületek esetén már vizsgálták ezt a tulajdonságot.[192] Így elmondható, hogy karboxilát anion tartalmú ionos folyadékok esetén szelektíven, bázis hozzáadása nélkül végbemegy

a reakció.



61. ábra Aromás nitrilvegyületek előállítása HA.HCl-dal

Sor	Ionos folyadék[a]	80 °C						50 °C		
		1. ekv.			2. ekv.			1. ekv.		
		40a	**41a**	**39a**	**40a**	**41a**	**39a**	**40a**	**41a**	**39a**
1	[BMIM][TFMSI]	3	1	96	–	–	–	–	–	–
2	[EMIM][Cl]	2	1	97	–	–	–	–	–	–
3	[BMIM][Cl]	13	6	81	–	–	–	–	–	–
4	[THTDP][Cl]	0	0	100	–	–	–	–	–	–
5	[BMIM][$AlCl_4$]	7	2	91	–	–	–	–	–	–
6	[BMIM][BF_4]	0	0	100	–	–	–	–	–	–
7	[HMIM][BF_4]	9	5	86	–	–	–	–	–	–
8	[MOIM][BF_4]	2	2	96	–	–	–	–	–	–
9	[THTDP][BF_4]	0	0	100	–	–	–	–	–	–
10	[TBP][BF_4]	2	2	96	–	–	–	–	–	–
11	[EMIM][PF_6]	4	3	93	–	–	–	–	–	–
12	[THTDP][PF_6]	1	0	99	–	–	–	–	–	–
13	[EMIM][$EtSO_4$]	0	0	100	–	–	–	–	–	–
14	[EMIM][$HeSO_4$]	5	2	93	–	–	–	–	–	–
15	[EMIM][$BuSO_4$]	15	5	80	–	–	–	–	–	–
16	AMMOENG 100	20	5	75	–	–	–	–	–	–
17	[TIBMP][OTs]	0	0	100	–	–	–	–	–	–
18	[BMIM][TFA]	40	5	55	–	–	–	–	–	–
19	[BMIM][OAc][b]	99	1	0	99	1	0	98	1	1
20	[EMIM][OAc]	100	0	0	99	1	0	96	1	3
21	[Ch][OAc]	100	0	0	98	2	0	97	1	2
22	[Ch][L]	98	2	0	97	2	1	85	1	14
23	[TBAB][OBz]	90	7	3	92	7	1	33[c]	1[c]	65[c]

[a] Az ionos folyadékok neve megtalálható a rövidítésjegyzékben; [b] 0 ekv. bázissal (99%, **40a**); [c] Op.: 60 °C

50. táblázat Benzonitril (**39a**) reakciói különböző ionos folyadékokban (30 min, 1 vagy 2 ekv. Na_2CO_3, 80 °C; 1 ekv. Et_3N, 50 °C)

A tetrabutilammónium-benzoát [TBAB][OBz] esetében nem értünk el jobb eredményt (**50. táblázat**, 23. sor). Ezt a reakciót 60 °C-on végeztük el, de mivel az ionos folyadék olvadáspontja közel van ehhez a hőmérséklethez, így a nagy viszkozitásának köszönhetően a keveredés nem volt tökéletes. A reakció ezen a hőmérsékleten nem ment végbe a kívánt módon.

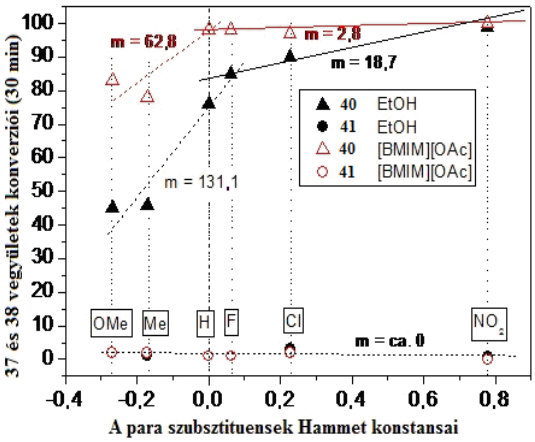
A további amidoximok előállításához a molekuláris oldószerek közül az etanolt választottuk. Bár a legjobb konverziót n-propanolban (81%) értük el, de az etanolban kapott eredmény is közel azonos volt (76%), és a polárisabb etanolt gyakrabban használják az iparban. Az ionos folyadékok közül a [BMIM][OAc]-ot alkalmaztuk a további reakciókhoz.

Az amidoximok (**40**, háromszög) és az amidok (**41**, kör) esetén megfigyelhető, hogy az egy adott idő alatt (30 perc) mért konverziók korrelációban vannak a *para* szubsztituenseik Hammet konstansaival (σ). A különböző benzonitril →

amidoxim-, és amidoxim → amidszármazékok konverziói és Hammet konstansai közötti összefüggéseket EtOH-ban (tele szimbólum) és [BMIM][OAc]-ban (üres szimbólum) az **62. ábrán** ábrázoltam. Látható, hogy az amidoxim keletkezése során az egyenes meredeksége (m) megtörik, ami lineáris összefüggések esetén utalhat az amidoxim keletkezésének eltérő mechanizmusára. Etanol esetén ez a törés a fluorszármazéknál (σ = +0,062) található. Nagyobb σ értéknél, elektronszívó csoportok (EW) esetén (F-tól NO_2-ig) a meredekség kisebb (m = 18,7), mint az elektronküldők (ED) esetén (MeO-tól a F-ig, m = 131,1). Hasonló figyelhető meg az IL esetén, ahol a törés a szubsztituálatlan származéknál (σ = 0,0) található. Az elektronküldők esetén 62,8, míg az elektronszívó szubsztituenseknél 2,8 a meredekség.

Az elektronszívó csoportot tartalmazó vegyületek egyenesének alacsony meredeksége azt mutatja, hogy a reakciósebesség független a szubsztituenstől, azonban a nagy meredekségből adódóan a para elektronküldő csoport viszont nagy hatással van a reakciósebességre.

A benzamid (**38**) esetén a meredekség közel 0, ami a fenilgyűrűtől független mechanizmusra utal.



62. ábra Kapcsolat a para-Hammet konstans és a **40** (háromszög), **41** (kör) konverziók között 30 min alatt EtOH-ban (fekete teli) és [BMIM][OAc]-ban (piros üres); meredekség (m)

Az *orto* halogénezett (2-Cl; **39d**) és nitro (2-NO_2; **39m**) vegyületek reakciói során a sztérikus gátlás következtében kisebb mennyiségben keletkezett a várt termék (20% és 51%). Ezt a megfigyelést a sztérikus gátlást nem tartalmazó vegyületek, a 2-, és a 4-piridinkarbonitril (**42b**; **42a**) reakciója is alátámasztja, ezek reakciójában a várt terméket egyaránt 100%-os konverzióval, szelektíven kaptuk. A 2-Cl vegyület esetében megemlítendő, hogy a fejlesztés során vizsgált SAR351034-es molekula intermediere a **39d** vegyülethez hasonlít leginkább, mivel mindkét vegyület orto pozícióban klórt tartalmaz, ezért hasonló eredményt vártunk a **36** molekula szintézise esetén is (**51. táblázat**, 7. sor). Elektronküldő csoportot tartalmazó kiindulási anyagok esetében a reakció sebessége 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 sztérikus hatását igazolja. A zsúfolt, 2,6-dimetil-szubsztituált benzonitril (**39n**) alacsony, 16%-os konverziója szintén az *orto* árnyékolást bizonyítja. Két esetben, a 2-MeO és a 2-Me származék (**51. táblázat**, 10 és 12. sor) 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 (**51. táblázat**), hogy gyorsabban és szelektívebben képződik a várt amidoxim-származék.

Sor	BN		EtOH				[BMIM][OAc]			
			1 ekv. Et_3N		2 ekv. Et_3N		1. ekv. Et_3N		2. ekv. Et_3N	
			40a–n 43a, b	**41a–n 44a, b**	**40a–n 43a, b**	**41a–n 44a, b**	**40a–n 43a, b**	**41a–n 44a, b**	**40a–n 43a, b**	**41a–n 44a, b**
1	BN	**39a**	76	1	74	3	98	1	97	1
2	4-Cl	**39c**	90	3	90	5	97	3	97	2
3	4-F	**39b**	85	1	84	3	98	1	98	1
4	4-NO_2	**39l**	99	1	97	3	100	0	100	0
5	4-MeO	**39j**	45	2	40	4	83	2	83	3
6	4-Me	**39h**	46	1	40	2	78	2	87	2
7	2-Cl	**39d**	20	3	13	2	59	2	61	1
8	2-NO_2	**39m**	51	17	41	23	99	1	98	1
9	2-MeO	**39k**	9	1	7	1	38	1	40	1
10	2-MeO[a]	**39k**	40	2	–	–	59	5	–	–
11	2-Me	**39i**	10	1	8	1	58	1	63	1
12	2-Me[a]	**39i**	33	5	–	–	86	2	–	–
13	4-Py	**42a**	100	0	99	1	100	0	100	0
14	2-Py	**42b**	100	0	92	8	100	0	99	1
15	2,6-Me	**39n**	16	0	11	0	42	0	42	0

[a] EtOH-ban 20h reakcióidő/ [BMIM][OAc] 10h reakcióidő

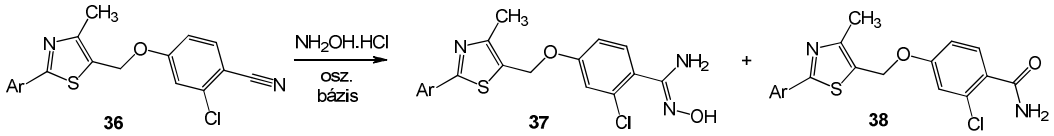
51. táblázat Reakciók EtOH-ban és [BMIM][OAc]-ban (50 °C, 30 min, 1 ekv. Et_3N)

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.

4.5.5.3 Az SAR351034-es molekula amidoximképzése ionos folyadékban

A korábban már bemutatott SAR351034-es nitriltartalmú molekula (**36**, **63. ábra**) átalakítását is elvégeztük a benzonitrilnél már vizsgált molekuláris oldószerekben és a [BMIM][OAc] és [BMIM][Cl] ionos folyadékokban. Az oldószerek közül a vizet nem vizsgáltuk, ugyanis sem a kiindulási anyag, sem a termék nem oldódik benne. Az **52. táblázat**ban jól látható, hogy a legjobb konverziót a fejlesztés során is használt NMP-ben értük el, viszont itt nagy mennyiségben keletkezett a **38** melléktermék. [BMIM][OAc]-ban bázis nélkül a benzonitrilnél tapasztaltakhoz hasonlóan, szelektíven kaptuk a **37** amidoximot, míg [BMIM][Cl]-ban nem ment végbe a

reakció.



63. ábra Az SAR351034-es molekula utolsó intermedierének kialakítása

Sor	Oldószer	Bázis	Bázis ekv.	HPLC (terület %)		
				37	**38**	**36**
1	NMP	Na_2CO_3	1	1	2	97
2	NMP	Et_3N	1	3	3	94
3	NMP	Na_2CO_3	2	25	6	69
4	NMP	Et_3N	2	20	5	75
5	Me-THF	Na_2CO_3	1	0	0	100
6	Me-THF	Et_3N	1	0	0	100
7	Me-THF	Na_2CO_3	2	0	0	100
8	Me-THF	Et_3N	2	0	0	100
9	n-PrOH	Na_2CO_3	1	1	1	98
10	n-PrOH	Et_3N	1	1	1	98
11	n-PrOH	Na_2CO_3	2	17	3	80
12	n-PrOH	Et_3N	2	16	4	80
13	EtOH	Na_2CO_3	1	0	0	100
14	EtOH	Et_3N	1	0	0	100
15	EtOH	Na_2CO_3	2	1	1	98
16	EtOH	Et_3N	2	2	1	97
17	[BMIM][OAc]	-	-	72	1	27
18	[BMIM][Cl]	Na_2CO_3	1	0	0	100

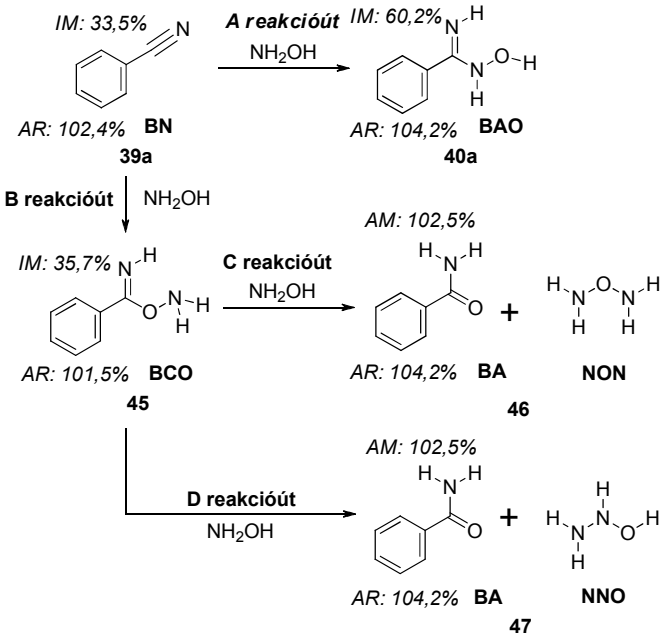
52. táblázat A **36** nitrilszármazék reakciója különböző oldószerekben (80 °C, 30 min)

Itt jegyezném meg, hogy a reakciók során az ionos folyadékok újrahasznosíthatóságát nem vizsgáltuk, ugyanis ez nem volt célunk, azonban erre számos példa található az irodalomban.[193, 194, 195]

4.5.5.3 A reakciómechanizmus vizsgálata

Az elméleti számításokat a Gaussian (G09) programmal a Szegedi Tudományegyetem szerverén,[196] DFT módszerrel [B3LYP/6-31G(d,p)] végeztük.[197] A geometriaoptimálások során a hiperfelszín minimumpontjait RFO, az átmeneti állapotot QST3 módszerrel kerestük. Az optimálást követően minden esetben frekvenciaszámolással ellenőriztük, hogy a talált stacionárius pont minimum vagy átmeneti állapot. A számítások során a reakcióközeget implicit-explicit oldószermodellel vettük figyelembe.[198] Implicit oldószermodellként PCM (Polarizable Continuum Model) módszert alkalmaztunk és a relatív permitivitásként (*e*) 35,69-et vettünk alapul, ami jó modellje a kísérletekben használt alkoholos és IL közegnek. A HA ambidens nukleofil lévén két módon reagálhat a benzonitrillel. Amikor a támadás a

N oldalával (*A reakcióút*) történik, akkor a várt **40a** benzamidoxim keletkezik, míg a másik esetben, amelyben az O oldalával reagál (*B reakcióút*), egy *N*-aminobenzolkarboximid (BCO, **45**) intermedieren keresztül kapjuk meg a benzamid melléterméket (**64. ábra**). Az oldószerhatás elhanyagolása mellett, pusztán termodinamikai megközelítésből vizsgálva a reakciót, mindkét út erősen exoterm és a benzamidoxim (**40a**) a kedvezményezett a BCO intermedierhez (**45**) vezető úttal szemben. A korábbi felvetések[180, 199] és a mi javaslatunk szerint a benzamid keletkezhet a benzamidoxim keletkezésével egyidejűleg egy további HA reakciójával, amely során $H_2N–O–NH_2$ (NON) *C reakcióút*on, vagy $H_2N–NH–OH$ (NNO) *D reakcióút*on keresztül keletkezik. Mindkét esetben erősen exoterm reakcióban kapjuk a **41a** benzamidot, ami előnyös a melléktermék képződése szempontjából. Az NNO, illetve a NON közötti különbség egyedül a képződéshőben van. „Systems Chemistry" szempontból az először keletkező termékek (**45** BCO és **40a** BAO) leírhatók a benzolgyűrű aromaticitás értékeivel [200, 201, 202, 203, 204] és a szubsztituensek iminicitás értékeivel.[205] A reakció során az aromaticitás értékek (AM) változatlanok maradtak, ami a benzolgyűrű inertségére utal, míg az iminicitás értékek (IM, a C=N konjugativitásának a mértékét mutatja) jelentős változása figyelhető meg az *A reakcióút*on (26,7%), szemben a *B reakcióút*on tapasztalható 2,2%-kal, ami korrelációban van a termodinamikus adatokkal. A benzamidoxim szignifikánsan nagyobb iminitás értéke kétszer nagyobb konjugációt jelent a C=N csoport és a N atom között, mint a **45** BCO intermedier esetén, ahol a C=N csoport és az oxigénatom konjugációja kevésbé domináns, így a molekula stabilitása is kisebb lesz.



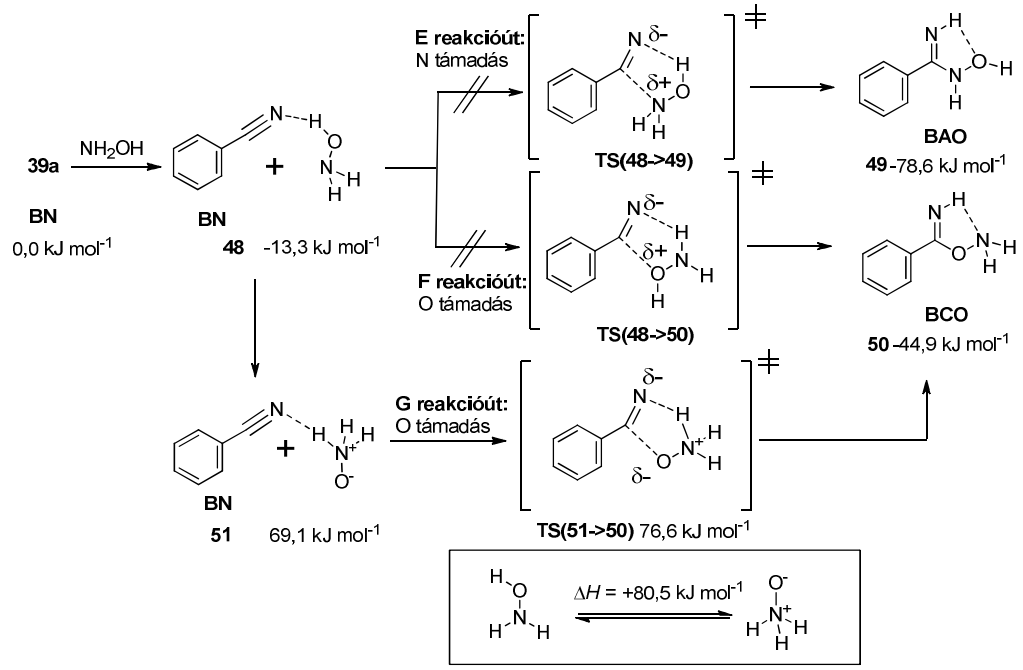
64. ábra Alternatív reakciómechanizmus (*A-D reakcióutak*) a benzamidoxim (**40a**) és a benzamid (**41a**) előállítására benzonitrilből (**39a**)

Folyamat	Reakciók	Számított paraméterek ΔH	ΔG	ΔS
1 → 2 (A reakcióút)	**BN** + NH_2OH → **BAO**	**–78.6**	**–25.8**	–177.3
1 → 4 (B reakcióút)	**BN** + NH_2OH → **BCO**	**–44.9**	**6.0**	–170.8
1 → 5 (C reakcióút)	**BN** + 2 NH_2OH → **BA** + **NON**	**–130.5**	**–79.7**	–170.3
1 → 6 (D reakcióút)	**BN** + 2 NH_2OH → **BA** + **NNO**	**–203.3**	**–150.6**	–176.8

53. táblázat Számított termodinamikai paraméterek az *A-D reakcióút*akhoz

4.5.5.3.1 Reakciómechanizmus oldószer nélkül

A benzonitril HA-nal történő közvetlen reakciója nem adott értékelhető eredményt oldószermentes reakcióközeg vagy sav-bázis specieszek nélkül, így sem a N, sem az O felőli támadással nem érhető el a stabil minimum, illetve átmeneti állapot. A HA ikerionos ($NH_3^+O^-$) izomerjével a reakciókoordináta valós átmeneti állapoton **TS(51→50)** keresztül a **50** termékhez vezet. A számolt aktiválási energiagát nem túl magas (ΔH = 7,5 kJ mol^{-1}) azonban a HA-ból keletkező ikerionos szerkezettel végzett reakció nagy mennyiségű entalpiabefektetést igényel (ΔH = 69,1 kJ mol^{-1}), és a termék kialakulásához a nem túl magas aktiválási entalpiaértéken keresztül (ΔH = 76,6 kJ mol^{-1}) vezet az út (**65. ábra**).

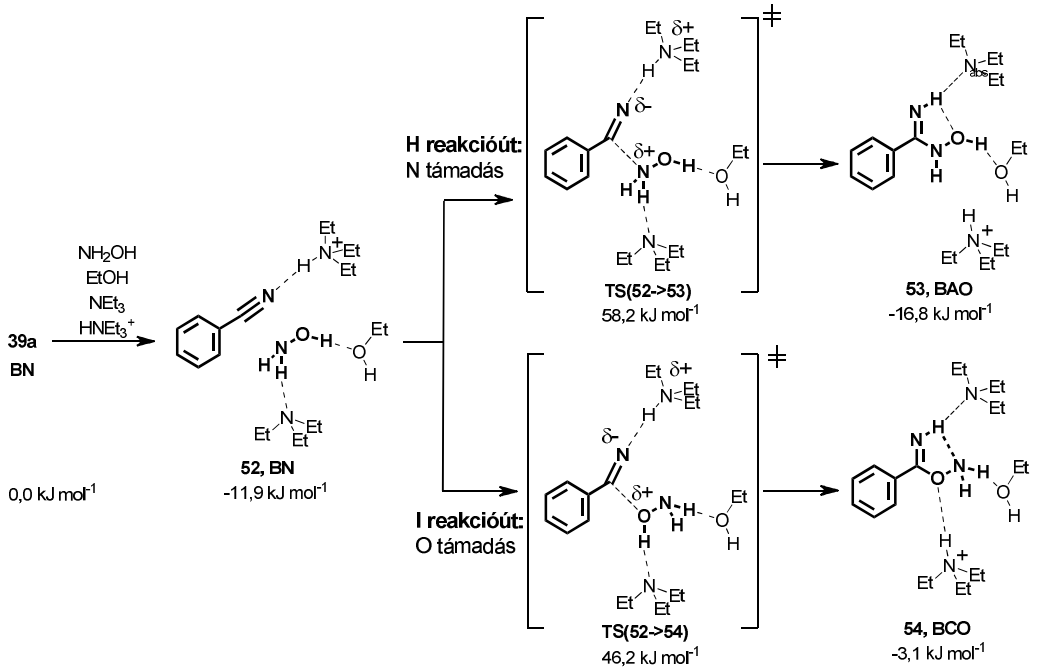


65. ábra Alternatív reakciómechanizmus oldószer nélkül (*E-G reakcióút*) (kJ mol^{-1})

4.5.5.3.2 Reakciómechanizmus molekuláris oldószerben (alkoholban)

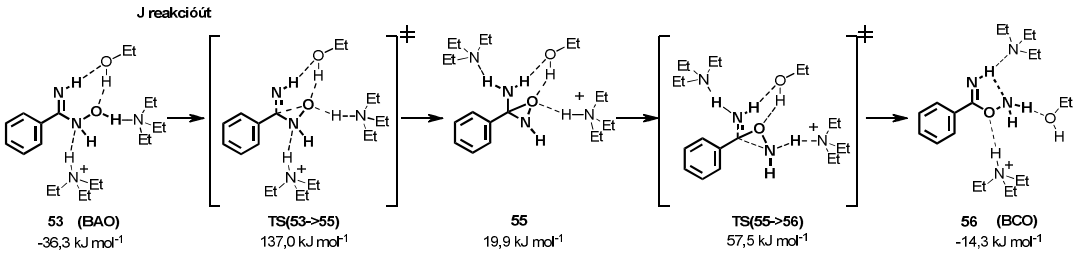
A pontos mechanizmus eléréséhez a közvetett-közvetlen (explicit-implicit) oldószermodellt alkalmaztuk, azonban a különböző oldószerek különböző oldószermodellt igényelnek. A reakció tanulmányozása során az alkoholos közeget egy EtOH

molekulával, egy Et_3N-nal és egy Et_3NH^+ ionnal modelleztük (**66. ábra**), míg az acetát ellenion tartalmú ionos folyadék esetében a legjobb oldószermodell ábrázolása egy AcO^- iont és egy AcOH molekulát tartalmaz. Mindkét esetben az implicit modell relatív permittivitását (ε_{rel}) 30,0-ra állítottuk. Az oldószermodellben található hidrogén kötésének szükségességét kísérleti úton is bizonyítottuk, ugyanis Me-THF használata során gyenge konverziót kaptunk (7%). Az oldószermodell alkalmazása során mindkét elsődleges termék (**41**, **45**) előállítható egy elemi lépést tartalmazó reakciókoordinátán keresztül. Ellentétben a termodinamikai képpel, az átmeneti állapot **TS(52→53)** a BAO (**50**) irányában 12,0 kJ mol^{-1}-lal nagyobb, mint a **TS(52→54)** az **54** BCO képződésének irányában, így tehát a melléktermék képződése kinetikusan preferált (**66. ábra**).



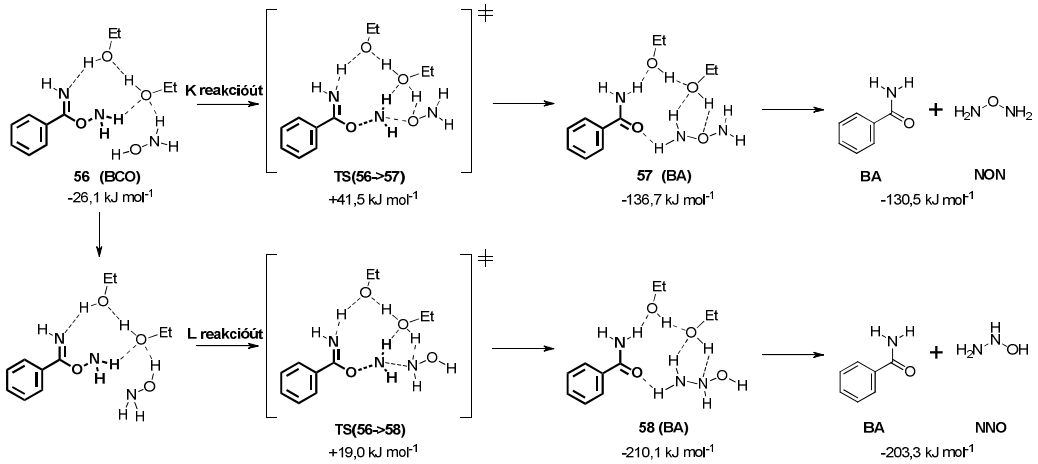
66. ábra Benzamidoxim és a BCO kulcsintermedieren keresztüli benzamid képződés (*H*, illetve *I reakcióút*)

Korábban *Strivastava és mtsai* említettek [196] egy lehetséges egyensúlyt a BAO és a BCO között, amely a melléktermék képződésnek egy alternativ útvonala lehet. A reakcióút során egy alacsony energiájú ciklikus intermedier (**55**) és két átmeneti állapot keletkezik [**TS**(**53→55**); **TS**(**55→54**)], amelyek ugyanabban az oldószeres közegben modellezhetők (**67. ábra**). Ezt az utat azonban elvetettük, ugyanis a számítások során túl magasnak találtuk az első aktiválási energiát.

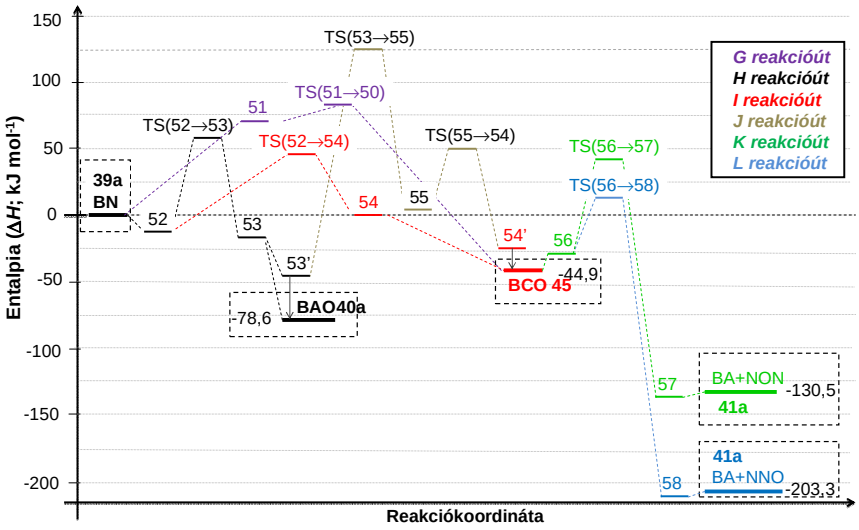


67. ábra A benzamidoxim és a BCO intermedier lehetséges egymásba alakulása egy oxaziridin gyűrűn keresztül (*J reakcióút*)

Korábbi és saját kísérleteink által feltételeztük, hogy az amid melléktermék a BCO, valamint egy további HA reakciójával alakul ki. Az irodalomban *Stephenson és mtsai* 1969-ben javasoltak egy mechanizmust,[180] amely szerint a BCO aminocsoportját egy további HA nitrogénje támadja meg. A reakció eredményeképpen BA és NNO keletkezik (*L reakcióút*). *Strivastava és mtsai* a 2009-es közleményükben azonban arra a következtetésre jutottak,[196] hogy a HA az oxigénjével támad az amidoxim NH_2 csoportjára, miközben a BA és NON keletkezik. Az említett irodalmak azonban nem támasztják alá a mechanizmust a megfelelő átmeneti állapotok és intermedierek számításaival. Eméleti számításaink során mindkét említett utat figyelembe vettük (**68. ábra**, *K* és *L reakcióút*), bár a reakció során az NNO termék keletkezését vártuk. Mind a két esetben két-két EtOH molekula szimulálja az oldószert, ami a reakció során a protontranszfert biztosítja.



68. ábra Két alternatív mechanizmus etanolban (*K* és *L reakcióút*)

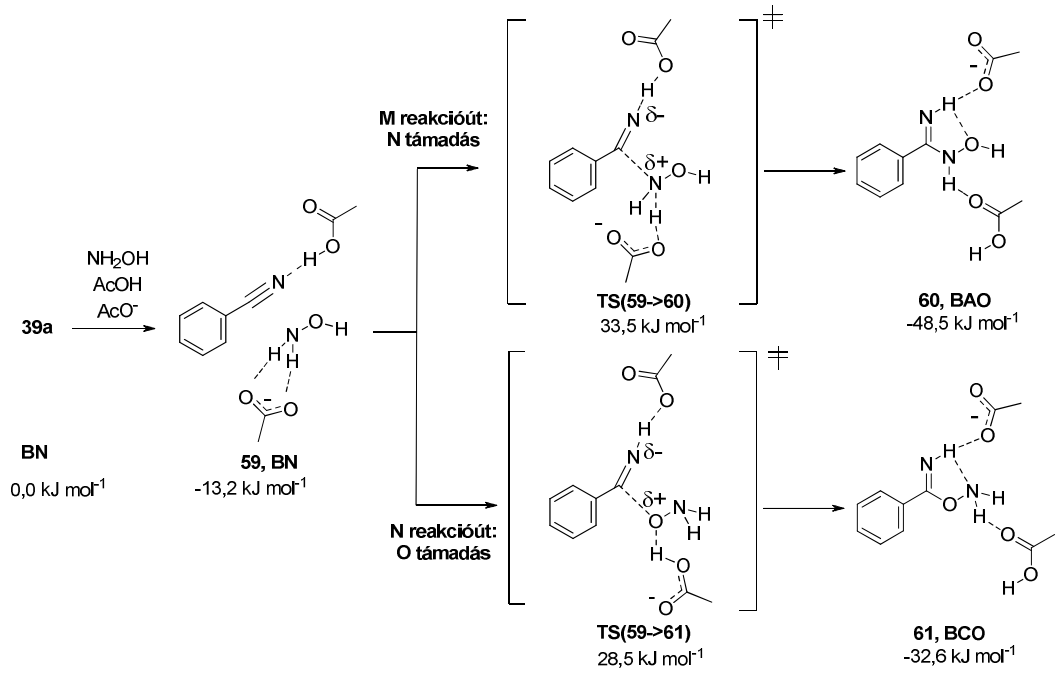


69. ábra Entalpiaszintek a különböző *G-L reakcióut*aknál a reakciókoordinátákon keresztül (EtOH)

Az első esetben a HA az oxigénjével támadja a BCO molekulát (*K reakcióút*), így a **TS**(**56**→**57**) átmeneti állapoton keresztül az **57** termék-oldószer komplex keletkezik, ami egy alacsonyabb energiájú BA és NON terméket fog eredményezni. A BCO-hoz képest (–44,9 kJ mol^{-1}) 86,3 kJ mol^{-1}-lal alacsonyabb aktiválási entalpiaértéket kaptunk. Abban az esetben, amikor a HA a nitrogénje felől támad (*L reakcióút*), egy analóg átmeneti állapoton keresztül [**TS**(**56**→**58**)] egy lépésben egy másik termék állapothoz jutunk (BA és NNO). Az utóbbi reakcióúton 63,9 kJ mol^{-1} aktiválási entalpiaértéket kapunk. Ezek az eredmények *Stephenson* feltevését, vagyis a nitrogénen keresztüli támadást támasztották alá (*L reakcióút*).

4.5.5.3.3 Reakciómechanizmus ionos folyadékban

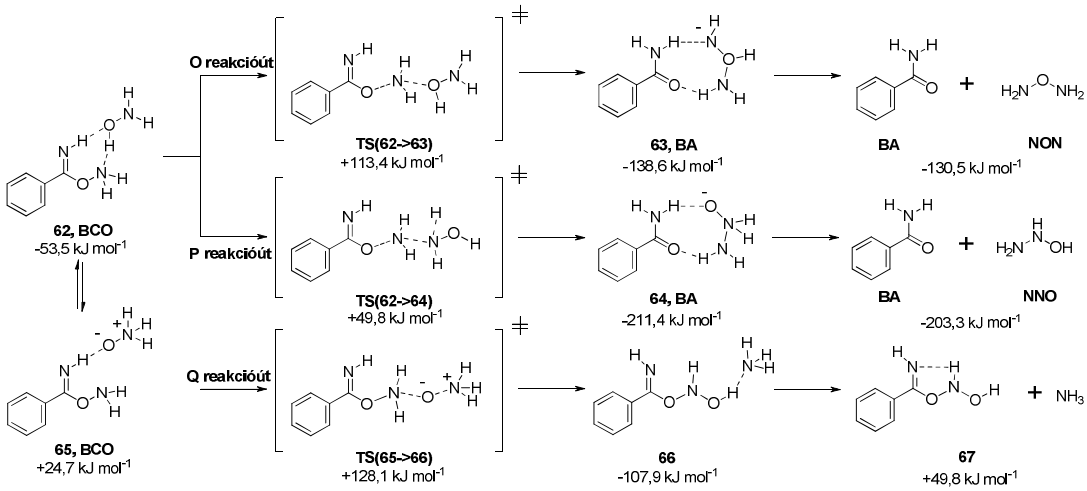
A kísérleti eredményekből arra a következtetésre jutottunk, hogy kationtól függetlenül, a karboxilát típusú ionos folyadékok esetében szelektíven kapjuk a várt amidoxim terméket, így a mechanizmus vizsgálatánál kizárólag ezt az ionos folyadékot tanulmányoztuk. A karboxilát-típusú ionos folyadékok környezetének modellezése esetén egy acetát aniont és egy ecetsav molekulát vettünk számításba, feltételezve, hogy a kation vagy a víz, valamint az acetát anion közötti sav-bázis egyensúly során az ecetsav alacsony koncentrációban lesz jelen. A várt termékeket az **59** oldószer-reagens-reaktáns szerkezeten keresztül kapjuk. A BAO-ot **TS**(**59**→**60**) átmeneti állapoton (*M reakcióút*), míg a BCO intermediert a **TS**(**59**→**61**) átmeneti állapoton keresztül (*N reakcióút)* kapjuk meg (**70. ábra**).



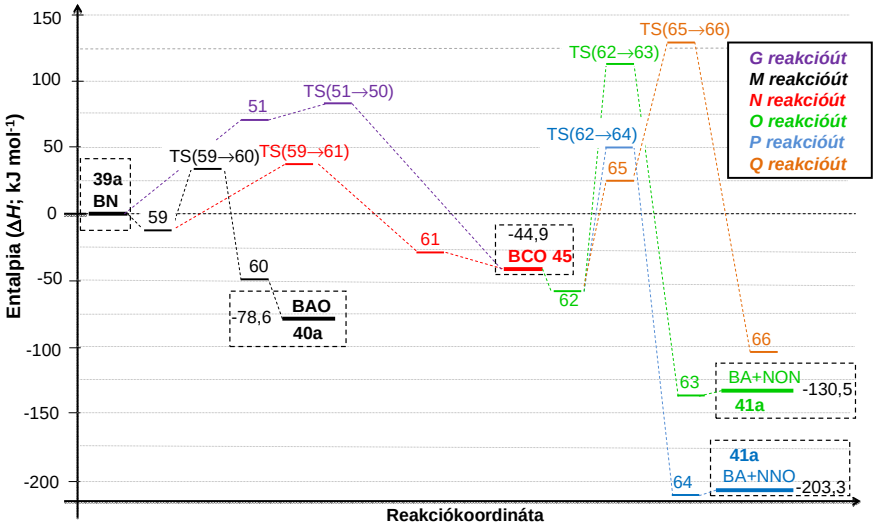
70. ábra A BAO és a BCO keletkezése benzonitrilből karboxilát típusú ionos folyadék esetében (*M* és *N reakcióút*)

Az IL modellben az *N reakcióút* aktiválási energiagátja 5,0 kJ mol^{-1}-lal alacsonyabb, mint az *M-reakcióút*é, így az alkoholos közeghez hasonlóan a BCO keletkezése előnyösebb a BAO-dal szemben. Mint azt a korábbiakban említettem a BA a BCO intermedierből keletkezik egy további HA támadásával.

Számítások alapján a BCO közti terméken keresztül a HA három lehetséges úton támadhat (*O-Q reakcióút*). Ezekben az esetekben az oldószert már nem szüséges explicit módon figyelembe venni. Az *O* és *P reakcióút*nál a HA az oxigénjével, illetve a nitrogénjével támadja a BCO nitrogén atomját. Hasonlóan a molekuláris oldószer modellhez, a HA nitrogénjének támadása mind kinetikai, mind termodinamikai szempontból (**71. ábra**) a kedvezményezett, köszönhetően az alacsonyabb átmeneti és végállapotnak [**TS(62→63)** szemben a **TS(62→64)**; **63** ill. **64**].



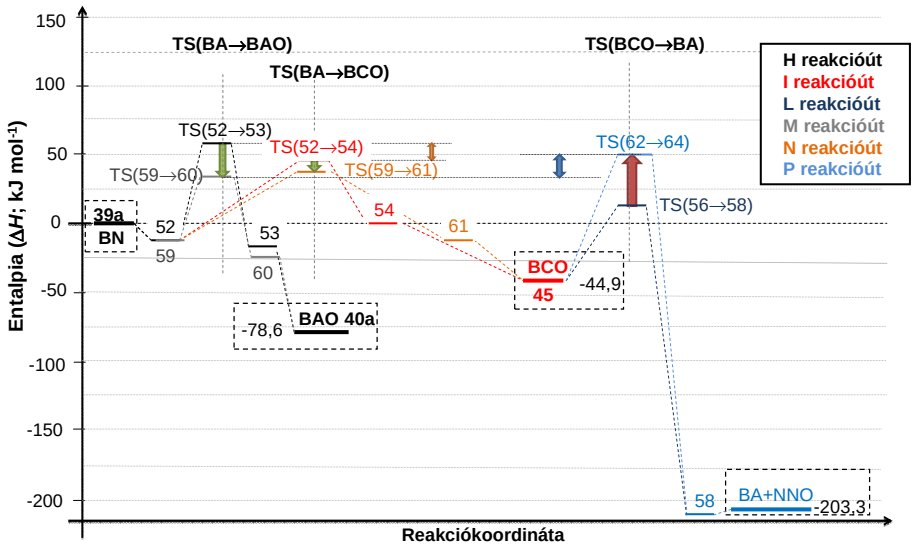
71. ábra Három lehetséges mechanizmus a BCO intermedierből kiindulva (*O-Q reakcióút*)



72. ábra Entalpiaszintek a *G, M-Q reakcióut*aknál a reakciókoordinátákon keresztül IL-ban

Egy alternatív utat (*Q reakcióút*) is figyelembe vettünk, amelyben a HA ikerionos formája az oxigénjén keresztül támad a BCO közti termékre. Ebben az esetben azonban egy szokatlan **67**-es termék keletkezik a BA helyett NH_3 képződése mellett. Az aktiválási entalpia is sokkal magasabb [**TS(65→66)**], mint a korábbi két esetben.

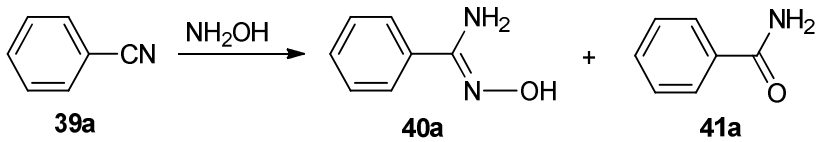
A **73. ábrán** foglaltuk össze az egyszerűsített mechanizmusokat, ahol csak a releváns mechanizmusokat vettük figyelembe.



73. ábra Az entalpiaszintek összehasonlítása

Mind a két típusú oldószerben egy lépésben egy átmeneti állapoton keresztül keletkezik a várt BAO a BN-ből HA-nal, míg a BA egy BCO intermedieren és két átmeneti állapoton keresztül alakul ki. Molekuláris oldószerben (EtOH) a sebességmeghatározó lépés a **TS(52→54)**, ami 12,0 kJ mol^{-1}–lal alacsonyabb a BAO [**TS(52→53)**] átmeneti állapotnál (narancs nyíl). A BCO BA irányába mutató átmeneti állapota [**TS(56→58)**] szignifikánsan alacsonyabb. A BA a reakció során tehát kis mértékben, de kedvezményezett a BAO-hoz képest, így mindkét termék feltehetően párhuzamosan keletkezik a reakció során. Ionos folyadékban viszont a helyzet megváltozik. Ekkor ugyanis a BA képződése kedvezőtlenebbé válik az utolsó átmeneit állapot miatt [**TS(62→64)**], ami 16,3 kJ mol^{-1}-lal magasabb érték, mint a BN → BAO **TS(59→60)** átmeneti állapota (kék nyíl). Ez azt jelenti, hogy ionos folyadékban egyértelműen a BAO válik a preferált termékké. A keletkezett BCO a magasabb **TS(62→64)** átmeneti állapoton keresztül nem alakul tovább benzamiddá, hanem visszaalakul a kiindulási benzonitrillé. Összehasonlítva a két oldószermodellt, megfigyelhető, hogy a BAO keletkezésének átmeneti állapota szignifikánsan alacsonyabb ionos folyadékban, mint molekuláris oldószerben (zöld nyíl), míg a BCO→BA átmeneti állapot etanolban alacsonyabb (piros nyíl). A későbbi fejezetben bemutatásra kerülő ^{15}N izotópos kísérletekkel részben sikerült igazolni a számítógépes modell érvényességét.

4.5.5.3.4 Egyéb reakciók a mechanizmus megértéséhez



74. ábra Benzamidoxim előállítása

A mechanizmus igazolására további kísérleteket is elvégeztünk (**54. táblázat**). Elsőként 50%-os vizes HA-nal végezve a reakciót azt tapasztaltuk, hogy analóg körülmények között a **41a** melléktermék nagyobb mennyiségben (20%, **54. táblázat**, 2. sor) keletkezik, mintha a HA sójából felszabadított reagenssel végezzük (5%). A HA-t nem tartalmazó rendszerben vizsgáltuk 50 °C-on a BN hidrolízisre való hajlamát: etanolban, valamint etanolban Na_2CO_3 jelenlétében, de a **41a** melléktermék nem keletkezett (**54. táblázat**, 3-4. sor). A reakciót víz jelenlétében elvégezve a **41a** szintén nem keletkezett. Ezekkel a kísérletekkel kizárható, hogy a **41a** melléktermék a benzonitril hidrolízisével keletkezne.
Feltételezésünk szerint, amennyiben a HA-t erős bázissal reagáltatjuk, annak ambidens nukleofil tulajdonsága miatt, a HA oxigénje fog deprotonálódni. A benzonitril ACN-es oldatához, 45 °C-on, 4 ekv. HA.HCl-ot és 8 ekv. NaH-et (60%-os olajos szuszpenzió) adtunk. Ebben az esetben kizárólag benzamid keletkezett, ami megfelel a várakozásainknak (**54. táblázat**, 8. sor).

Sor	**Reakciókörülmények**			**Eredmények**	
	Reaktáns	Reagens/ bázis	Oldószer/ hőmérséklet	BAO	BA
1	BN	$NH_2OH.HCl/TEA^a$	EtOH / 80 °C	95%	5%
2		$NH_2OH.H_2O$	EtOH / 80 °C	80%	20%
3		–	H_2O / 50 °C	NR	NR
4		–	EtOH / 50 °C	NR	NR
5		Na_2CO_3	H_2O / 50 °C	NR	NR
6		Na_2CO_3	EtOH / 50 °C	NR	NR
7		Na_2CO_3	EtOH+H_2O / 50 °C	NR	NR
8		$NH_2OH.HCl/NaH$	ACN / 45 °C	NR	100%
9	BAO	–	EtOH / 50 °C	–	NR
10		Na_2CO_3	EtOH / 50 °C	–	NR
11		–	EtOH+H_2O / 50 °C	–	NR
12		Na_2CO_3	EtOH+H_2O / 50 °C	–	NR
13		$NH_2OH.HCl/TEA$	EtOH / 50 °C	–	NR

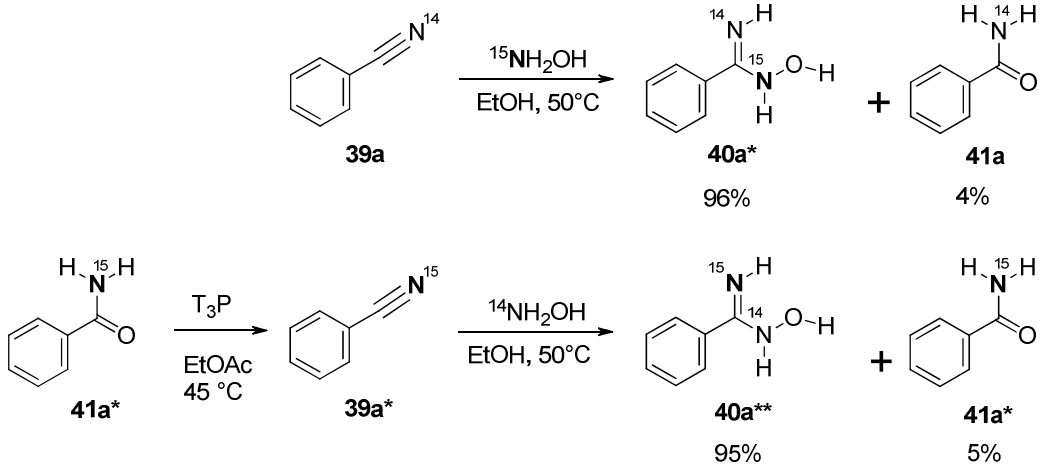
[a]A BAO eredeti előállítása

54. táblázat Reakciók a mechanizmus vizsgálatokhoz (NR: nem történt reakció)

Vizsgálni kívántuk továbbá, hogy benzamidoximból keletkezhet-e a reakció során a benzamid (**41a**), így etanolban 50 °C-on, majd azonos hőfokon Na_2CO_3 jelenlétében. A várt amid nem keletkezett, még akkor sem, ha vizet is adtunk a reakcióelegyhez. HA.HCl+TEA jelenlétében, tehát az amidoximképzés körülményeit alkalmazva sem tapasztaltunk melléktermék képződést, így ez a reakcióút kizárható.

A benzamid nitrogénjének eredetét izotópos vizsgálatokkal is bizonyítani kívántuk (**75. ábra**), így izotóppal jelzett $^{15}NH_2OH.HCl$ -ot ($^{15}HA.HCl$) használtunk a korábbiakkal megegyező reakciókörülmények megvalósítása mellett, és a reakciót HPLC-MS segítségével követtük. A reakció során a ^{15}N csak a benzamidoximban (**40a***, $M+H^+$ = 137,1 Da) volt megtalálható. A benzamid kizárólag ^{14}N-t tartalmazott ($M+H^+$ = 121,1 Da).

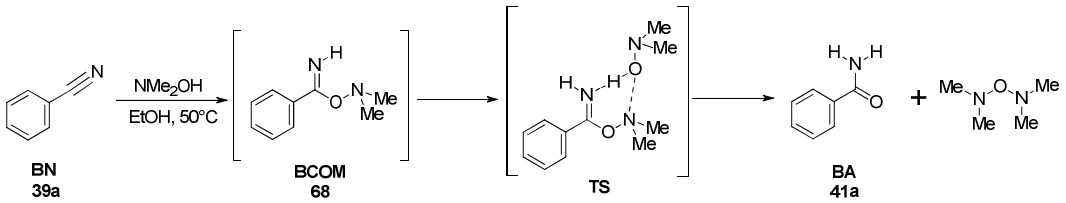
A fordított kísérlet elvégzéséhez ^{15}N izotóppal jelzett benzonitrilre volt szükségünk, amit kereskedelmi forgalomban is kapható ^{15}N izotóppal jelzett benzamidból (**41a***) állítottunk elő propilfoszforsavanhidriddel (T3P) etil-acetátban 45 °C-on, ügyelve arra, hogy a maradék kiindulási anyagtól is megtisztítsuk a terméket. Majd az így elkészített izotópjelzett benzonitrillel (**39a***) is elvégeztük 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.



75. ábra Izotópos vizsgálatok

Az *N*,*N*-dimetil-hidroxilamin hidroklorid (DMHA.HCl) reagens esetében a két metilcsoportjának köszönhetően kizárólag az oxigén oldalával tudja támadni a benzonitrilt, így a bezamidoxim keletkezése kizárható. Mint ahogy az a **76. ábrán** látható a feltételezett köztitermék (**68**) egy újabb molekula DMHA-nal reagál, a **41a** benzamidot szolgáltatva. A reakciót elvégezve, azt tapasztaltuk, hogy 2 óra alatt a **41a** 9%-ban keletkezik, míg 91%-ban a kiindulási **39a** benzonitrilt azonosítottuk HPLC segítségével. A kapott konverzió jóval alacsonyabb volt, mint amit azonos körülmények között a HA esetén tapasztaltunk, amit a javasolt mechanizmus is alátámaszt. A keletkezett BCOM molekula (**68**) ugyanis csak egyféleképpen reagálhat tovább egy újabb DMHA-nal, mégpedig a DMHA oxigénjével. Azonban, a korábban már bemutatott számítások esetében láthattuk, hogy a HA reakciója során az oxigén felöli támadás alacsonyabb entalpiagátat eredményez (**4.5.5.3.2 fejezet**), mint a nitrogen oldali. Mivel a DMHA esetén csak az oxigén felöli táma-

dás valósítható meg, így ez csak a magasabb aktíválási energiával rendelkező úton keresztül tud reagálni, ezért azonos idő alatt kevesebb benzamid keletkezik.



76. ábra Benzonitril reakciója DMHA-nal

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

Összefoglalásként elmondható, hogy szerves aniontartalmú ionos folyadékban kemoszelektíven megy végbe a benzamidoximképzés, míg szervetlen aniontartalmú esetén egyáltalán nem, vagy csak gyenge konverzióval (0-20%) kapjuk a terméket. Molekuláris oldószerben (EtOH) elvégezve a reakciót nagyobb mennyiségben keletkezik a benzamid melléktermék (~3%), valamint bázisfelesleg hatására ennek mennyisége nő (~6%). Vizsgáltuk különböző amidoimszármazékok előállítását EtOH-ban, valamint [BMIM][OAc]-ban, illetve vizsgáltuk a reakció mechanizmusát, melyek eredményeit számításokkal is alátámasztottuk.

5. A kísérletek részletes leírása

5.1 Analitikai műszerek és mérésmódszerek

A reakciók követését többféle analitikai módszer segítségével végeztük. Azok részletes leírását mindig az adott fejezetben fogom tárgyalni. A HPLC vizsgálatokat Merck Lachrome fordított fázisú, DAD detektorral, valamint Agilent 1100-as fordított fázisú, UV detektorral felszerelt HPLC készülékekkel végeztük.
A HPLC-MS méréseket Shimadzu LCMS-2010EV készülékkel ESI használatával végeztük Kinetex C18 3,0x100mm, 2,6 µm oszlopon, 0,2%-os hangyasav és ACN eluensekkel.

A HRMS méréseket Micromass Q-TOF Premier spectrometer, illetve Agilent 6230 TOF segítségével mértük.

A GC-MS vizsgálatok Shimadzu GC-2010-es készüléken, Agilent-HP-5MS (30m x 0,25mm, 0,25µm) oszlop alkalmazásával készültek. A tömegspektrumok azonosítása spektrumkönyvtár segítségével történt.

Az ^{1}H NMR spektrumok Bruker Avance 200 (200 MHz) és Bruker Avance 500 (500 MHz) készülékeken DMSO-d_6 oldószerben, TMS belső standard alkalmazásával készültek.

A szilárd fázisú IR spektrumokat KBR-ban vettük fel PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spektrofotometer segítségével.

Ebben a fejezetben kizárólag a közleményeinkben nem szereplő anyagok tulajdonságait tüntettem fel. A publikációkban már jellemzett anyagokat a megfelelő közleményre és az abban közölt képletszámra hivatkozva jelölöm, amelyben a megfelelő analitikai módszer is fel van tüntetve. A publikációk a függelékben találhatók meg ([1] - [5] közlemények).

5.2 A mikroreaktorok részletes leírása

5.2.1 Labtrix® S1 (Chemtrix BV)

A csatornák minden reaktortípusnál 300 µm szélesek, 60 µm mélységűek és 60,8 cm hosszúak. A reakcióelegyeket 1 mL-es SGE fecskendők segítségével áramoltattuk 0,1-100 µL/min határok között.

A nyomás az áramlási sebességtől függ, értéke átlagosan 25 bar volt, amit minden esetben jelöltem az adott reakciónál. A reaktort számítógéppel vezéreltük. A mintákat közönséges HPLC mintatartókba gyűjtöttem.

A reakciók során két különböző reaktortípust használtunk, a 3223 és a 3225-ös számúakat:

a. 3223: 10µL reaktortérfogat+1,5µL quenchtérfogat

b. 3225: 2+8µL reaktortérfogat+1,5µL quenchtérfogat

5.2.2 Corning Low Flow mikroreaktor

Az üveg reaktortestek egyenként 0,45 mL térfogatúak. A keverőrészeknél 3,34-3,66 mm, a legkisebb pontnál 0,4 mm szélesek. A reaktor maximális nyomása 13 bar, hőmérsékletfüggő.

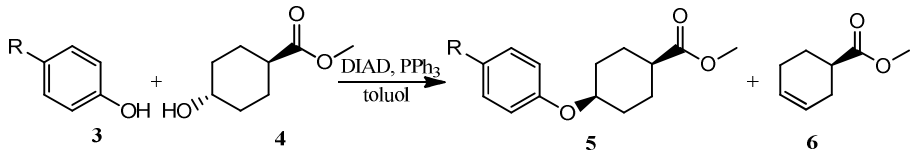
5.2.3 Corning Advanced Flow mikroreaktor

Az üveg reaktortestek egyenként 8 mL térfogatúak. A keverőrészeknél 4,2 mm, a legkisebb pontnál 0,8-1,1 mm szélesek. A reaktor maximális nyomása 18 bar, hőmérsékletfüggő.

5.3 Mitsunobu reakciók

5.3.1 Az SAR250130 molekula egyik intermedierének Mitsunobu reakciója

A reakcióelegy vizsgálatát izolálás nélkül, a reakcióelegyből Merck Hitachi Elite Lachrom HPLC segítségével végeztem, mely során Discovery HS C18 150x4,6mm, 3µm oszlopot használtunk. Az eluensek 0,1%-os TFA és 5% ACN és ACN voltak. Az áramlási sebesség 1 mL/min, az oszlop hőmérséklete 30 °C volt. Az injektált térfogat 10 µL, a detektálás 254 nm-en történt. RT (min): **3**: 11,8; **5**: 16,1.



77. ábra Az SAR250130 molekula egyik intermedierének Mitsunobu reakciója

5.3.1.1 Az SAR250130 molekula egyik intermedierének Mitsunobu reakciója batch reaktorban

Easymax készülékben 50 mL oldószerben (toluol, Me-THF, THF, DKM, DMF, ACN) 5,92g (0,0375 mol; 1,5 ekv.), vagy 4,36g (0,0276 mol; 1,1 ekv.) **4**-et, 4,86g (0,0250 mol) **3**-at és 9,85g (0,0375 mol; 1,5 ekv.), vagy 7,22g (0,0275 mol; 1,1 ekv.) TPP-t 50 °C-on N_2 atmoszférában feloldottam, majd 1 ekv. (0,0250 mol; 3,23g; 4,25 mL) Hünig bázis hozzáadásával, vagy anélkül kevertettem a reakcióelegyet, és 7,40 mL (0,0376 mol; 1,5 ekv.) vagy 5,55 mL (0,0282 mol; 1,1 ekv.) DIAD 5 mL oldószerrel készült oldatát adagoltam hozzá, úgy, hogy 50±2°C hőmérsékletet tartsa. Ezután az elegyet 60 °C-ra melegítettem és további 1 órát reagáltattam. A reakcióelegyet HPLC segítségével vizsgáltam. RT (min): **3**: 11,8; **5**: 16,1.

Easymax készülékben 7,22g (0,0275 mol; 1,1 ekv.) TPP-t 50 mL toluolban 50 °C-on N_2 atmoszférában feloldottam, majd ehhez csepegtettem hozzá a DIAD 5,55 mL-es (0,0282 mol; 1,1 ekv.) 5 mL toluollal készült oldatát. Ekkor sűrű szuszpen-

zió keletkezett, majd ehhez adtam hozzá 4,86g (0,0250 mol) **3**-at és végezetül a 4,36g (0,0276 mol; 1,1 ekv.) **4**-et 50°C-on. A reakcióelegy homogénné vált. Ezután az elegyet 60 °C-ra melegítettem és további 1 órát reagáltattam. A reakcióelegyet HPLC segítségével vizsgáltam. RT (min): **3**: 11,8; **5**: 16,1.

Easymax készülékben 50 mL toluolban 4,86g (0,0250 mol) **3**-at és 7,22g (0,0275 mol; 1,1 ekv.) TPP-t 50 °C-on N_2 atmoszférában feloldottam, majd 5,55 mL (0,0282 mol; 1,1 ekv.) DIAD és 5 mL toluollal készült oldatát csepegtettem hozzá. Végezetül 4,36g (0,0276 mol; 1,1 ekv.) **4**-et adagoltam hozzá. Ezután az elegyet 60 °C-ra melegítettem és további 1 órát reagáltattam. A reakcióelegyet HPLC segítségével vizsgáltam. RT (min): **3**: 11,8; **5**: 16,1.

Easymax készülékben 50 mL toluolban, 4,36g (0,0276 mol; 1,1 ekv.) **4**-et és 7,22g (0,0275 mol; 1,1 ekv.) TPP-t 50 °C-on N_2 atmoszférában feloldottam, majd 5,55 mL (0,0282 mol; 1,1 ekv.) DIAD 5 mL toluollal készült oldatát adagoltam hozzá, úgy, hogy 50±2°C hőmérsékletet tartsa, csak ezután adtam hozzá 4,86g (0,0250 mol) **3**-at. Ezután az elegyet 60 °C-ra melegítettem és további 1 órát reagáltattam. A reakcióelegyet HPLC és NMR segítségével vizsgáltam. RT (min): **3**: 11,8; **5**: 16,1.

5: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1,55 – 1,64 (m; 2 H) 1,95 – 2,03 (m; 2 H) 3,49 (ddd; J= 1,74; 9,41; 2,57 Hz; 2 H) 3,85 (ddd; J=11,80; 4,34; 4,16 Hz, 2 H) 4,69 (ddd; J=8,56; 4,65; 4,40 Hz, 1 H) 7,03 – 7,09 (m; 2 H) 7,84 – 7,90 (m; 2 H), 12,31 (br-s; 1 H).

5.3.1.2 Az SAR250130 molekula egyik intermedierének Mitsunobu reakciója Labtrix® S1 mikroreaktorban

A reakcióelegyet 45 µm-es szűrőn szűrtem, és az oldatokat így vezettem a mikroreaktorba. A reagensek adagolását minden esetben 2 fecskendővel (A és B) végeztem. Az A oldathoz 0,49g (2,52 mmol; 1,0 ekv.) **3**-t; 0,6g (3,78 mmol; 1,5 ekv.), vagy 0,44g (2,78 mmol; 1,1 ekv.) **4**-t és 0,99g (3,77 mmol; 1,5 ekv.) TPP-t oldottam fel 5,00 mL toluolban. A B oldathoz 0,745 mL (3,78 mmol; 1,5 ekv.) DIAD-ot 1,10 mL toluollal higítottam. A reaktánsokból 1mL-t szívtam fel fecskendőkbe. A quenchelés áramlási sebessége minden esetben megegyezett az A és B ág áramlásainak összegével. Az áramlási sebesség értékeket az **55. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	4 felesleg (ekv.)	DIAD/TPP felesleg (ekv.)	Áramlási sebesség (µL/min)	
					A	B
1	60	120	1,5	1,5	3,97	1,03
2	60	60	1,5	1,5	7,94	2,06
3	60	45	1,5	1,5	10,59	2,75
4	60	30	1,5	1,5	15,88	4,12
5	70	60	1,5	1,5	7,94	2,06
6	70	45	1,5	1,5	10,59	2,75
7	70	30	1,5	1,5	15,88	4,12
8	60	60	1,1	1,5	7,90	2,10
9	60	45	1,1	1,5	10,50	2,80
10	60	30	1,1	1,5	15,80	4,20

55. táblázat Áramlási sebességek Labtrix® S1 mikroreaktorban

5.3.1.3 Az SAR250130 molekula egyik intermedierének Mitsunobu reakciója Corning LF mikroreaktorban

A reakcióelegyet 50 µm-es szűrőn szűrtem, és az oldatokat így vezettem a mikroreaktorba. A reagáltatást minden esetben 2 pumpaágon keresztül (A és B) végeztem. Az A oldathoz 36,26g (0,19 mol; 1,0 ekv.) **3**-t; 32,56g (0,21 mol; 1,1 ekv.) **4**-t és 53,28g (0,21 mol; 1,1 ekv.) TPP-t oldottam fel 370 mL toluolban. A B oldathoz 41,44 mL (0,21 mol; 1,1 ekv.) DIAD-ot 37 mL toluollal higítottam. Az áramlási sebesség értékeket az **56. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (s)	Előmelegített reaktortestek száma	Áramlási sebesség (µL/min)	
				P_1	P_2
1	30	60	2	3030	470
2	60	60	2	3030	470
3	70	60	2	3030	470
4	100	60	2	3030	470
5	100	120	1	1725	270
6	100	90	1	2307	360
7	100	60	1	3460	540

56. táblázat Áramlási sebességek Corning LF reaktorban (1,1 ekv. **4**, 1,1 DIAD/TPP felesleg)

5.3.2 Különböző alkoholszármazékok reakciója vanillinnel

A hőmérsékletprogram a következő volt: 5 perc 40 °C-on, majd felfűtés 120 °C-ra 4 perc alatt, 7 perc 120 °C-on, majd felfűtés 300 °C-ra 7 perc alatt, és 3 perc 300 °C-on. Injektorhőmérséklet 250 °C, vivőgáz He.

5.3.2.1 Különböző alkoholszármazékok reakciója vanillinnel batchben

A reakciókat lombikban, N_2 atmoszférában, 50 °C-on végeztem. 15 mL toluolban feloldottam 1,52 g (10 mmol) vanillint, hozzáadtam 11 vagy 15 mmol (1,1

vagy 1,5 ekv.) alkoholt, majd 11 mmol (2,89g; 1,1 ekv.), vagy 15 mmol (3,94g; 1,5 ekv.) TPP-t. A reakcióelegyhez 1,1 ekv (4,08 mL, 11 mmol) vagy 1,5 ekv (5,55 mL, 15 mmol) DIAD és 5 mL toluol oldatát adagoltam úgy, hogy a hőmérséklet 50±2°C legyen. Ezután az elegyet 60 °C-ra melegítettem és 1 órát reagáltattam.

5.3.2.2 Különböző alkoholszármazékok reakciója vanillinnel Labtrix® S1 mikroreaktorban

A vanillin (**6**, 0,15g, 1 mmol) 1,48 mL toluolos oldatához hozzáadtam 1,1, illetve 1,5 ekv (0,29, illetve 0,39 g) TPP-t, valamint 1,1, illetve 1,5 mmol alkoholt. A reakcióelegyet 45µm-es szűrőn szűrtem, és az A fecskendőbe szívtam. A B fecskendőbe 0,79 mL toluol és 0,585 mL DIAD elegyét szívtam fel. Az áramlási sebesség értékeket az **57. táblázat** tartalmazza. A reakcióelegyet GC-MS segítségével vizsgáltam (**58. táblázat).**

Alkoholszármazék	Tartózkodási idő (s)	TPP-DIAD (ekv.)	Áramlási sebesség (mL/min)	
			A	B
Etanol (**8a**)	60	1,5	7,53	2,47
	30		15,06	4,94
	15		30,12	9,88
	15		30,12	9,88
	15	1,1	31,9	8,1
	30		15,95	4,05
Butanol (**8b**)	15	1,1	35	5
	30		17,5	2,5
	60		8,75	1,25
Izopropil-alkohol (**8c**)	15	1,1	35	5
	30		17,5	2,5
	60		8,75	1,25
Brómetanol (**8d**)	15	1,1	35	5
	30		17,5	2,5
	60		8,75	1,25
L-mentol (**8e**)	15	1,1	35,12	4,88
	30		17,56	2,44
	60		8,78	1,22
	120		4,39	0,61
Benzil-alkohol (**8f**)	15	1,1	35,12	4,88
	30		17,56	2,44
	60		8,78	1,22
	120		4,39	0,61
Ciklohexanol (**8g**)	15	1,1	35,12	4,88
	30		17,56	2,44
	60		8,78	1,22
	120		4,38	0,62
transz-4-hidroxi ciklohexánkarbonsav-metilészter (**4**)	15	1,1	35,1	4,9
	30		17,56	2,45
	60		8,78	1,22
	120		4,39	0,61

57. táblázat Áramlási sebességek Labtrix® S1 mikroreaktorban

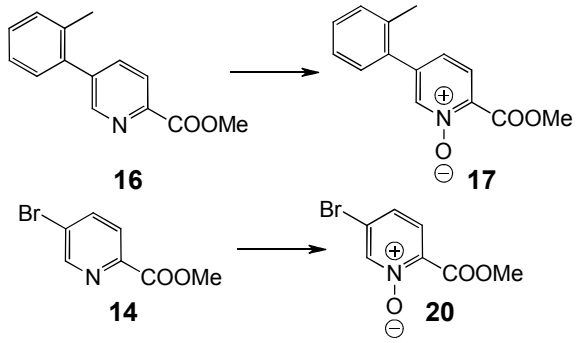
Alkoholszármazék	RT (min)	
	Vanillin (**7**)	Termék
Etanol (**8a**)	17,6	19,2 (**9a**)
Butanol (**8b**)	17,6	20,6 (**9b**)
Izopropil-alkohol (**8c**)	17,6	19,3 (**9c**)
Brómetanol (**8d**)	17,6	21,3 (**9d**)
L-mentol (**8e**)	17,6	22,6 (**9e**)
Benzil-alkohol (**8f**)	17,6	21,3 (**9f**)
Ciklohexanol (**8g**)	17,6	21,8 (**9g**)
transz-4-hidroxi ciklohexánkarbonsav-metilészter (**4**)	17,6	23,4 (**10**)

58. táblázat Retenciós idők GC-MS-ben

5.4 *N*-oxid képzési reakciók

A reakcióelegyek részletes analitikai vizsgálata az [5] publikációban található.

5.4.1 Az SAR101099 molekula *N*-oxid képzése batchben



78. ábra Az SAR250130 molekula egyik intermedierének előállítása *N*-oxidálással (eredeti és a fordított út szerint)

Az SAR101099-es molekula *N*-oxidjának előállítása során 0,8 mmol reaktánst (0,182 g **16**; 0,174 g **14**) kevertettem 0,5 mL DKM-ban szobahőmérsékleten, majd 1,1 ekv. *m*-CPBA-at, vagy ecetsavban 70 °C-on 7 ekv. 27%-os H_2O_2-ot hozzáadva reagáltattam. 5 perc (*m*-CPBA esetén), vagy 30 perc után (H_2O_2 esetén) mintát vettem. A reakciót HPLC segítségével vizsgáltam 195 nm, RT (min): **16**: 6,37; **17**: 5,15; **14**: 5,35; **20**: 4,22; *m*-CPBA: 5,6). A reakcióelegyhez 10%-os nátrium-piroszulfit oldatot adtam és 2x1 mL vízzel mostam. A két fázist elválasztottam, majd az oldószert vákuumban bepároltam.

20: ^{1}H-NMR (200 Hz; DMSO-d_6; D_2O): 3,83 (s; 3H; CH_3);7,64 (d; 1H; βCH; J=8,4 Hz); 7,74 (d; 1H; γCH; J=8,4 Hz); 8,54 (s; 1H; α'CH).; LC-MS (M=243).

17: LC-MS (M=231/233 [Br]).

5.4.2 Az SAR101099 molekula *N*-oxid képzése Corning LF reaktorban

Az SAR101099-es molekula *N*-oxidjának előállítása során 1 g (4,4 mmol **16**) feloldottam 5,25 mL DKM-ban (P_1 pumpa), és 1,5 g *m*-CPBA-at 10 mL DKM-ban (P_2 pumpa). A reakciót HPLC segítségével vizsgáltam 195 nm, RT (min): **16**: 6,37; **17**: 5,15; *m*-CPBA: 5,6). A reakcióelegyet 10%-os nátrium-piroszulfit oldatba csepegtettem. A két fázist elválasztottam, majd az oldószert vákuumban bepároltam. Az áramlási sebesség értékeket az **59. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Tartózkodási idő (min)	Áramlási sebesség (µL/min)	
			16	*m*-CPBA
1	50	2	193	257
2	50	3	129	171
3	50	4	97	128
4	50[a]	5	77	103
5	50	6	64	85
6	100	2	193	257
7	100	3	129	171
8	100	4	97	128

59. táblázat Áramlási sebességek **16** esetén Corning LF reaktorban

5.4.3 N-oxid képzési reakciók batchben

Az általunk előállított és közleményekben szereplő anyagok jellemzését itt nem tárgyalom, azok a **60. táblázat**ban megadott adatoknak megfelelően a közleményben azonosíthatók.

Sor	Piridinszármazék	Vegyületszám a [5] közleményben
1	Piridin *N*-oxid (**12a**)	**2a**
2	2-metilpiridin *N*-oxid (**12b**)	**2b**
3	2-etilpiridin *N*-oxid (**12c**)	**2c**
4	2-benzilpiridin *N*-oxid (**12d**)	**2d**
5	3-metilpiridin *N*-oxid (**12e**)	**2e**
6	2-brómpiridin *N*-oxid (**12f**)	**2f**
7	3-brómpiridin *N*-oxid (**12g**)	**2g**
8	2-cianopiridin *N*- oxid (**12h**)	**2h**
9	4-cianopiridin *N*-oxid (**12**i)	**2**i
10	kinolin *N*-oxid (**25a**)	**4j**
11	izokinolin *N*-oxid (**25b**)	**4k**

60. táblázat A piridinszármazékok azonosíthatósága az [5] közleményben

5.4.4 N-oxidálási reakciók m-CPBA-val és 27%-os H_2O_2 oldattal Corning LF reaktorban

Az általunk előállított és közleményekben szereplő anyagok jellemzését itt nem tárgyalom, azok a megadott adatoknak megfelelően az [5] közleményben megtalálhatók és beazonosíthatók.

5.4.5 Polonovski-átrendeződés megvalósítása Corning LF reaktorban

Az általunk előállított és közleményekben szereplő anyagok jellemzését itt nem tárgyalom, azok az [5] közleményben azonosíthatók. A **13a** 2-hidroxipiridint az [5] közleményben **5a** vegyületként jelöltem.

5.5 Hidroborálási reakciók

A katekolborán rendkívül érzékeny a levegő nedvességtartalmára, ezért a reakció követésére csak a ^{13}C NMR mérés jöhetett számításba. A mintákat közvetlenül a mikroreaktorból való kifolyás után deuterált oldószer hozzáadása nélkül mértem meg. A konverzió az alkinlánc metilcsoportjának (**27b**: 11,22 ppm; **27a:** 12,44), valamint az alkinil-boronsav láncvégi metil csoportjának területarányából (**28b:** 11,57 ppm; **28a**: 12,89) volt megállapítható.

5.5.1 Pentenil- (28a), illetve hexenil-katekolborán (28b) előállítása Corning LF reaktorban

A mikroreaktorban végzett reakció során 14 mL **27b** 1-hexint, vagy **27a** 1-pentint 1,4 mL THF-nal higítottuk, a mikroreaktor másik ágába a katekolborán oldatot pumpáltuk (10 mL **26** katekolborán és 5 mL THF). A mikroreaktorban végrehajtott reakciók áramlási sebességeit a **61. táblázat**ban adtam meg.

Acetilénszármazék	**23** felesleg (ekv.)	Tartózkodási idő (min)	Áramlási sebesség (µL/min)	
			A	B
28b	1	1	200	250
	1	9	22	28
	1,2	1	180	270
	1,2	9	20	30
	1,1	5	38	52
28a	1,2	1	164	286

61. táblázat Áramlási sebességek **28a**, ill. **28b** előállítása során Corning LF reaktorban

5.6 Cikopentadién előállítása monomerképzéssel

A DCPD megfelelő mennyiségét oldószerekkel a kívánt összetételre higítottam (**62. táblázat**). A **63. táblázat**ban adtam meg a mikroreaktorban használt reakciók áramlási sebességeit. A reakcióelegyekből mintát vettem, majd a további GC vizsgálatokat a Sanofi PG Analitika végezte.

Sor	Oldószer	m/m %	DCPD (ml)	Oldószer (ml)
1	*o*-xilol	10	0,50	5,0
2	*o*-xilol	22	0,50	2,0
3	ásv.olaj	10	0,50	5,0
4	ásv.olaj	22	0,50	2,0
5	ásv.olaj	53	0,50	0,5
6	*o*-xilol	25	0,59	2,0
7	*o*-xilol	10	0,25	2,5
8	*o*-xilol	50	1,76	2,0
9	toluol	5	5,00	108
10	ásv.olaj	5	5,00	95

62. táblázat DCPD, ill. oldószer bemérések

Sor	Reaktortípus	Tartózkodási idő (min)	DCPD (µl/min)	Quench (µl/min)
1	Labtrix® S1	3	3,33	30
2		10	1,00	10
3		20	0,50	5
4		50	0,20	2
5	X-Cube Flash	10	1600	-

63. táblázat Áramlási sebességek a monomerképzési reakciók során

5.7 Általános előírat amidoximszármazékok előállításához mikroreaktorban

A benzamidoxim-származékok (**40a-k; 43a-b**) előállítása során a benzonitril-származék (**39a-k; 42a-b**) megfelelő mennyiségét oldószerben adott hőmérsékleten kevertettem, majd az 50%-os HA vizes oldatát a benzonitrilre számított 7 ekv. mennyiségben a reakcióelegyhez csepegtettem. Bizonyos időközönként mintát vettem, és HPLC segítségével vizsgáltam az elegy összetételét. Ezután jeges vízre öntöttem, a szilárd anyagot kiszűrtem, 2x0,5 mL vízzel mostam, szárítottam. A kapott termékeket ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, HPLC-MS segítségével azonosítottam.

Az általunk előállított és közleményekben szereplő anyagok jellemzését itt nem tárgyalom, azok a **64. táblázat**ban megadott adatoknak megfelelően a [2] közleményben azonosíthatók.

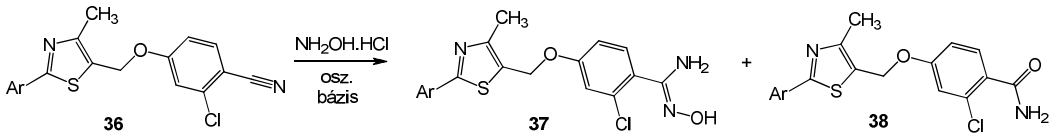
Sor	Amidoxim-származék	Vegyületszám a [2] közleményben
1	Benzamidoxim **40a**	**2a**
2	4-fluorbenzamidoxim **40b**	**2b**
3	4-klórbenzamidoxim **40c**	**2c**
4	2-klórbenzamidoxim **40d**	**2d**
5	2,4-diklórbenzamidoxim **40e**	**2e**
6	4-klór-2-fluorbenzamidoxim **40f**	**2f**
7	2-klór-4-fluorbenzamidoxim **40g**	**2g**
8	4-metilbenzamidoxim **40h**	**2h**
9	2-metilbenzamidoxim **40**i	**2**i
10	4-metoxibenzamidoxim **40**j	**2**j
11	2-metoxibenzamidoxim **40k**	**2k**
12	4-piridinbenzamidoxim **43a**	**4a**
13	2-piridinbenzamidoxim **43b**	**4b**

64. táblázat Az amidoxim-származékok azonosíthatósága a [2] közleményben

5.7.1 Az SAR351034 molekula egyik intermedierének előállítása mikroreaktorban

A **65-70. táblázat**okban adtam meg a **37** molekula előállításához szükséges áramlási sebességeket, és a **36**, a HA, valamint NMP beméréseket.
A reakcióelegyet Merck Hitachi Elite Lachrom HPLC segítségével, Chromolith Performance RP-18e 100x4,6mm oszloppal vizsgáltam. Az eluensek 10 mmol KH_2PO_4/H_3PO_4-ACN (pH =3) puffer és ACN voltak. Az áramlási sebesség 3 mL/min, az oszlop hőmérséklete 30 °C volt. Az injektált térfogat 10 µL, a detektálás 230 nm-en történt. A kiindulási gradiens 30% ACN volt, majd 10 perc alatt 70%-ra nőtt, majd 30%-ra csökkent 0,5 perc alatt, és 1,5 percig 30%-on marad. RT (min): **36**: 6,45; **37**: 2,36; **38**: 3,51.

5.7.1.1 Az SAR351034 molekula egyik intermedierének előállítása Labtrix® S1 mikroreaktorban (két fecskendővel)



79. ábra Az SAR351034-es molekula utolsó intermedierének kialakítása

Az 1 mL-es SGE fecskendőkbe az elkészített oldat 1 mL-ét szívtam fel. Az áramlási sebesség értékeket a **65. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőm. (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	Tartózkodási idő (min)	Áramlási sebesség (µL/min)			Bemérés			
					36	HA	Quench	**36** (g)	NMP (ml) **33**-hoz	HA (ml)	NMP (ml) HA-hoz
1	100	14	4	1	5,12	2,88	20	0,5	4	0,39	2,93
2	100	14	4	5	1,02	0,58	10	0,5	4	0,39	2,93
3	100	14	4	10	0,51	0,29	5	0,5	4	0,39	2,93
4	100	14	4	20	0,25	0,15	3	0,5	4	0,39	2,93
5	100	14	4	30	0,17	0,096	3	0,5	4	0,39	2,93
6	100	14	7	30	0,096	0,17	3	0,5	4	0,75	2,93
7	150	14	7	30	0,096	0,17	3	0,5	4	0,75	2,93
8	150	14	1	30	0,096	0,17	3	0,5	4	0,09	2,93
9	150	22	7	30	0,096	0,17	3	0,5	6,5	0,44	2,93

65. táblázat Áramlási sebességek és bemérések

5.7.1.2 Az SAR351034 molekula egyik intermedierének előállítása Corning LF reaktorban (két pumpával)

Az áramlási sebesség értékeket a **66. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	Bemérés			
				36 (g)	NMP (ml) **36**-hoz	HA (ml)	NMP (ml) HA-hoz
1	100	14	1	10	80	3,6	117
2	150	14	1	10	60	3,6	117
3	150	14	7	10	80	30,0	117
4	100	14	7	10	80	30,0	117
5	125	14	4	10	60	15,5	117
6	125	18	4	10	105	12,2	121
7	100	18	4	10	105	12,2	121
8	125	18	4	10	105	12,2	121
9	150	18	4	10	105	12,2	121
10	125	18	4	10	105	12,2	121
11	125	18	7	10	105	23,0	121
12	125	18	1	10	105	2,9	121
13	125	22	4	10	130	9,8	120
14	100	22	1	10	130	2,4	120
15	150	22	1	10	130	2,4	120
16	150	22	7	10	130	18,2	120
17	100	22	7	10	130	18,2	120

66. táblázat Áramlási sebességek (0,048 mL/min **36**; 0,084 mL/min HA) és bemérések

5.7.1.3 Az SAR351034 molekula egyik intermedierének előállítása Labtrix® S1 mikroreaktorban (egy fecskendővel)

Az 1 mL-es SGE fecskendőkbe az elkészített oldat 1 mL-ét szívtam fel. Az áramlási sebesség értékeket a **67. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőm. (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	Tartózkodási idő (min)	Áramlási sebesség (µL/min)		Bemérés		
					36 és HA	Quench	**36** (g)	HA (mL)	NMP (mL)
1	100	14	4	1	10	20	0,33	0,2	4,1
2	100	14	4	5	2	10	0,33	0,2	4,1
3	100	14	4	10	1	5	0,33	0,2	4,1
4	100	14	4	20	0,5	3	0,33	0,2	4,1
5	100	14	4	30	0,33	3	0,33	0,2	4,1
6	100	14	7	30	0,33	3	0,33	0,35	4,0
7	150	14	7	30	0,33	3	0,33	0,35	4,0
8	150	14	1	30	0,33	3	0,33	0,35	4,3
9	150	22	7	30	0,33	3	0,33	0,35	6,6

67. táblázat Áramlási sebességek és bemérések

5.7.1.4 Az SAR351034 molekula egyik intermedierének előállítása Corning LF reaktorban (egy pumpával)

Az áramlási sebesség értékeket a **68. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	HPLC (terület %)		
				36 (g)	HA (mL)	NMP (mL)
1	100	14	1	12	1,8	156
2	150	14	1	12	1,8	156
3	150	14	7	12	12,6	156
4	100	14	7	12	12,6	156
5	125	14	4	6	3,6	76
6	125	18	4	12	7,2	198
7	100	18	4	12	7,2	198
8	125	18	4	12	7,2	198
9	150	18	4	12	7,2	198
10	125	18	4	12	7,2	198
11	125	18	7	3	3,2	48
12	125	18	1	6	0,9	102
13	100	22	1	6	0,9	125
14	150	22	1	6	0,9	125
15	150	22	7	6	6,3	120
16	100	22	7	6	6,3	120
17	125	22	4	6	3,6	124

68. táblázat Áramlási sebesség (0,15 mL/min) és bemérések

5.7.1.5 Az SAR351034 molekula egyik intermedierének előállítása Corning AF reaktorban (egy pumpával)

Az áramlási sebesség értékeket a **69. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőm. (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	Tartózkodási idő (min)	Áramlási sebesség (µL/min)	Bemérés		
						36 (g)	HA (mL)	NMP (mL)
1	100	14	1	30-36	2-2,4	30	4,5	492
2	150	14	1	30-36	2-2,4	30	4,5	492
3	150	14	7	30-36	2-2,4	30	31,5	392
4	100	14	7	30-36	2-2,4	30	31,5	392
5	125	14	4	30-36	2-2,4	30	18	386
6	125	18	4	30-36	2-2,4	50	30	852
7	100	18	4	30-36	2-2,4	50	30	852
8	125	18	4	30-36	2-2,4	50	30	852
9	150	18	4	30-36	2-2,4	50	30	852
10	125	18	4	30-36	2-2,4	50	30	852
11	125	18	7	30-36	2-2,4	30	31,5	453
12	125	18	1	30-36	2-2,4	20	3	342
13	125	22	4	30-36	2-2,4	10	6	197
14	100	22	1	30-36	2-2,4	20	3	332
15	150	22	1	30-36	2-2,4	20	3	332
16	150	22	7	30-36	2-2,4	20	21	431
17	100	22	7	30-36	2-2,4	20	21	431
18	150	14	7	14,4	5	30	31,5	392
19	150	14	7	5,2	10	30	31,5	392
20	150	14	7	4,8	15	30	31,5	392
21	150	14	7	3,6	20	30	31,5	392
22	150	14	4	30-36	2-2,4	30	18	386
23	150	18	10	30-36	2-2,4	80	120	1246

69. táblázat Áramlási sebesség és bemérések

A Corning AF reaktorban előállított 127,0 g **37** NMP-s oldatát 4-szeres (500 mL) vízre öntöttük, és egy éjszakán át kevertettem, majd szűrtem, a kiszűrt anyagot 3x100 mL vízzel mostam, majd infralámpa alatt szárítottam. A termék tisztaságát HPLC segítségével vizsgáltam.

5.7.1.6 Az SAR351034 molekula egyik intermedierének előállítása lombikban

Az anyagok beméréseit a **70. táblázat** tartalmazza.

Sor	Hőmérséklet (°C)	Higítás (x)	HA felesleg (ekv.)	Bemérés		
				36 (g)	HA (ml)	NMP (ml)
1	95	14	4	2,02	1,21	26
2	95	14	7	1,99	2,09	26
3	95	18	10	1,67	2,5	26

70. táblázat Bemérések 50 mL lombikban elvégzett kísérletekhez

5.8 Általános előirat az amidoximképzési reakciókhoz ionos folyadékban

A benzamidoxim-származékok (**40a-n** ill. **43a-b**) előállítása során a megfelelő benzonitril-származék (**39a-n** ill. **43a-b**) 0,5 mmol-ját és 1 vagy 2 ekv. Na_2CO_3

(0,5 mmol, 0,053 g, 1,0 mmol, 0,106 g), vagy Et_3N (1,0 mmol, 140 µL; 2,0 mmol, 280 µL) bázist a megfelelő 0,5 mL térfogatú ionos folyadékban, vagy molekuláris oldószerben oldottam vagy szuszpendáltam egy kupakkal lezárható GC fiolában, majd 50 vagy 80 °C-ra melegítettem. Az elegyhez 0,0695 g (1 mmol) HA.HCl-ot adtam, és az adott hőmérsékleten kevertettem. A megadott időközökben mintát vettünk és HPLC segítségével vizsgáltam a reakcióelegy összetételét. A reakció befejeztével az elegyet jeges vízre öntöttem, kiszűrtem a szilárd anyagot, 2x0,5 mL vízzel mostam, szárítottam. A kapott termékeket ^{1}H NMR és HRMS segítségével azonosítottam. Az általunk előállított és közleményekben szereplő anyagok jellemzését itt nem tárgyalom, azok a **71. táblázat**ban megadott adatoknak megfelelően a [3] és [4] közleményekben azonosíthatók.

Sor	Amidoxim-származék	Vegyületszám a [3] és [4] publikációban
1	Benzamidoxim **40a**	**2a**
2	4-fluorbenzamidoxim **40b**	**2c**
3	4-klórbenzamidoxim **40c**	**2b**
4	2-klórbenzamidoxim **40d**	**2g**
5	4-metilbenzamidoxim **40h**	**2f**
6	2-metilbenzamidoxim **40**i	**2**j
7	4-metoxibenzamidoxim **40**j	**2e**
8	2-metoxibenzamidoxim **40k**	**2**i
9	4-nitrobenzamidoxim **40l**	**2d**
10	2-nitrobenzamidoxim **40m**	**2h**
11	2,6-dimetilbenzamidoxim **40n**	**2m**
12	4-piridinbenzamidoxim **43a**	**2k**
13	2-piridinbenzamidoxim **43b**	**2l**

71. táblázat Az amidoxim-származékok azonosíthatósága a [3] és [4] közleményekben

5.8.1 Az SAR351034 molekula egyik intermedierének előállítása ionos folyadékban

Az SAR351034 benzamidoxim-származék (**37**) előállítása során 83 mg (0,2 mmol) **33** benzonitril-származékot 0,5 mL térfogatú molekuláris oldószerben (NMP, Me-THF, PrOH, EtOH) vagy ionos folyadékban ([BMIM][OAc], [BMIM][Cl]) oldottam egy kupakkal lezárható GC fiolában, majd 0, 1 vagy 2 ekv. Na_2CO_3-ot (0,2 mmol, 0,043 g, 0,4 mmol, 0,086 g), vagy Et_3N (0,4 mmol, 60 µL; 0,8 mmol, 120 µL) bázist adtam hozzá. Az elegyet 80 °C-ra melegítettem. Az elegyhez 0,0283 g (0,4 mmol) HA.HCl-ot adagoltam, és kevertettem. Megadott időközönként mintát vettem, és HPLC segítségével vizsgáltam a reakcióelegy összetételét. A reakció befejeztével az elegyet jeges vízre öntöttem, kiszűrtem a szilárd anyagot, 2 x 0,5 mL vízzel mostam, szárítottam. A kapott termékeket az **5.7.1 fejezet**ben leírt HPLC módszer segítségével vizsgáltam (RT (min): **36**: 6,45 ; **37**: 2,36; **38**: 3,51).

5.9 Kísérletek a reakciómechanizmus vizsgálatokhoz

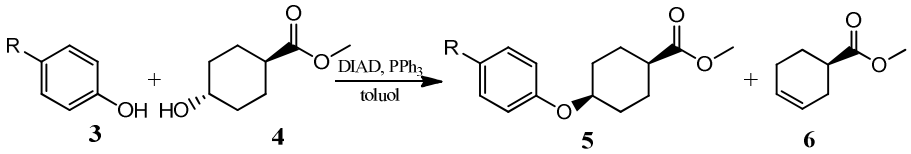
A reakciók részletes leírása a [4] közleményben található.

6. Összefoglalás

A BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszéke és a Sanofi (Chinoin) gyógyszergyár közötti együttműködés keretében a Chinoin K+F Kémiai Fejlesztésén, majd a Kémiai és Biotechnológiai Fejlesztésen olyan veszélyes reakciótípusok alkalmazását vizsgáltam mikroreaktorban, melyek megvalósítása hagyományos körülmények között biztonságtechnikai szempontból nem előnyös. Célunk volt olyan reakcióutak kidolgozása, melyekkel a jövőben biztonságos úton megvalósíthatóvá válhatnak az eddig ipari körülmények között mellőzött reakciók, reakciótípusok.

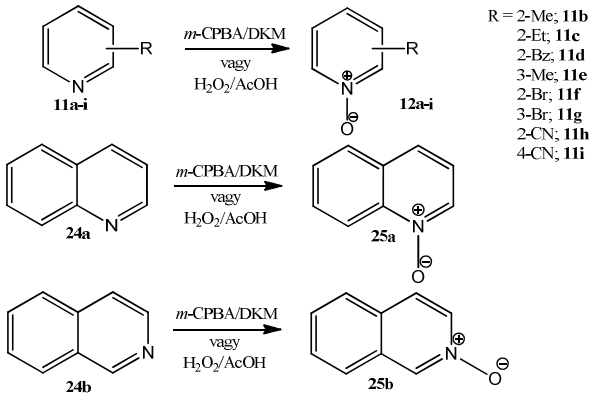
A mikroreaktor technológia az elmúlt közel egy-másfél évtizedben, számos előnyének köszönhetően egyre inkább elterjed mind a kutatás-fejlesztés, mind pedig az ipar területén. E technológia használatával olyan új, vagy korábbi reakcióutak tehetők biztonságossá, melyekkel nagy mennyiségben, ipari körülmények között is előállíthatóvá válnak a kívánt termékek egy olyan vegyipari üzemben, amely a lakókörnyezet szívében helyezkedik el, ahol bizonyos reakciók megvalósítása, bevezetése ezidáig kerülendő volt. A Chinoin Kémiai Fejlesztésén lehetőségem nyílt négyféle reaktortípust is használni (Labtrix® S1, Corning LF, Corning AF, X-Cube Flash). Munkám során az alábbi eredményeket értem el.

A Mitsunobu reakció megvalósíthatóságát vizsgáltuk modellvegyületeken, valamint egy fejlesztés alatt álló gyógyszermolekula jelölt (SAR250130) egyik intermedierjén. Az SAR250130 esetén megvalósítottunk mikroreaktorban egy kb. 300 g mennyiségű *resynthesis batch* gyártását, ami a Chinoin történetében az első ilyen jellegű gyártás volt (**80. ábra**). A modellvegyületek esetén hasonló eredményeket értünk el, mint batchben, viszont rövidebb idő alatt, biztonságosan volt megvalósítható a reakció.



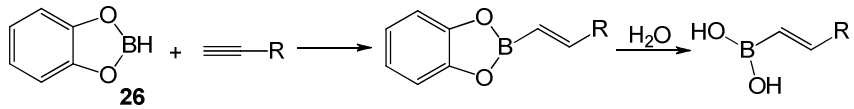
80. ábra Mitsunobu reakció az SAR250130 szintézisében

Vizsgáltuk egy szintén fejlesztés alatt álló gyógyszermolekula jelölt (SAR101099) egyik intermederjének *N*-oxiddá alakítását, valamint a reakciót kiterjesztettük modellvegyületekre is, amelynél *m*-CPBA esetén közel hasonló eredményeket értünk el, viszont semmilyen biztonságtechnikai kockázattal nem kellett számolnunk a mikroreaktor használata során. A reakciókat elvégeztük H_2O_2-dal is ecetsavban, és minden származék esetén jobb eredményt értünk el mikroreaktorban, mint lombikban (**81. ábra**). A hidrogén-peroxiddal végzett munka ipari méretben annak robbanásveszélyessége miatt kockázatos megvalósítani egy gyógyszergyárban, viszont mikroreaktorban könnyen kivitelezhető lenne.



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

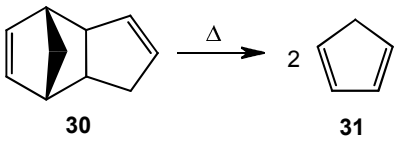
Egy gyógyszermolekula jelölt vegyület **29a** intermedierjének (SAR126984) olcsóbb és gyorsabb előállítása érdekében vizsgáltuk a hidroborálási reakciókat, melyek fontos kiindulási vegyületek a Suzuki reakciókhoz (**82. ábra**). A reakció optimálását elvégeztük hexinnel, majd az optimált paraméterekkel vizsgáltuk a fejleszteni kívánt pentin vegyületet is. A reakció mikroreaktorban gyorsan, enyhe körülmények között végbemegy, viszont a katekolborán nedvességre való érzékenysége, valamint fecskendős pumpák hiánya miatt a reakciót további származékok vizsgálatára nem tudtuk kibővíteni.



R = $CH_3CH_2CH_2$ **27a** **28a** **29a**
$CH_3CH_2CH_2CH_2$ **27b** **28b** **29b**

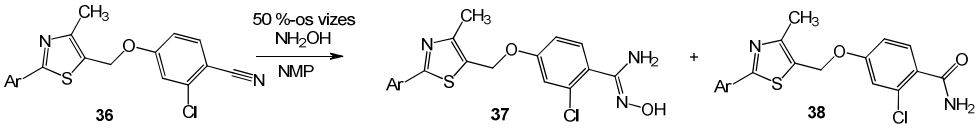
82. ábra Alkenil-boronsavak előállítása

A PG Kémiai Fejlesztéssel közösen vizsgáltuk diciklopentadién monomerizálását (**83. ábra**). A keletkező monomer a prosztaglandinok szintéziseiben kulcsmolekula, mivel a származékok nagy részét ciklopentadiénből kiindulva állítják elő. Előállítása biztonságtechnikai okok miatt üsttechnológiával a gyár területén nem hajtható végre, így célul tűztük ki ennek vizsgálatát mikroreaktorban. A reakció magas hőmérsékleten (~ 300 °C) mikroreaktorban, nagyobb hígításban megvalósítható volt X-Cube Flash reaktorban, töményítve viszont dugulást okozott. Feltehetőleg a reaktor anyaga katalizálta a keletkezett monomer polimerizálódását. A Sanofiban nem állt rendelkezésre olyan reaktortípus, mellyel a reakció fémmentes körülmények között, magas hőmérsékleten megvalósítható lett volna, így ezt a továbbiakban nem tudtuk vizsgálni.



83. ábra DCPD monomerizálása CPD-né

Egy korábbi gyógyszermolekula jelölt (SAR351034) utolsó amidoxim intermedierének előállítása során hagyományos reaktorban nagy mennyiségben keletkezett amid melléktermék, valamint a reakció sem volt robosztus (**84. ábra**). Emellett a reakcióban használt nagy mennyiségű hidroxil-amin fémnyomok esetén autokatalitikus reakcióban bomlik, ami biztonságtechnikai szempontból kedvezőtlen. Ezt a reakciót alapul véve különböző amidoxim-származékokat állítottunk elő 50%-os vizes hidroxilaminnal. A kutatócsoport korábbi eredményei alapján ionos folyadékban is vizsgáltuk a különböző nitrilszármazékok, valamint a **36** gyógyszermolekula jelölt reakcióját heterogén körülmények között hidroxilamin-hidrokloriddal, bázis jelenlétében. A mikroreaktorban végzett reakciók esetén megállapítható, hogy míg batchben **37** molekula előállítása során nagy és változó mennyiségben keletkezik az amid melléktermék, addig mikroreaktorban ennek értéke végig 5% körül maradt.



84. ábra Az SAR351034-es molekula utolsó intermedierének (**37**) előállítása

Vizsgáltuk a reakció méretnövelhetőséget Labtrix® S1 (10µL) reaktorból Corning LF reaktoron (4,5 mL) keresztül Corning AF reaktorba (72 mL), valamint néhány származék esetén elvégeztük ezt a Corning LF reaktor párhuzamosításával is.

Ionos folyadékok használata során megfigyeltük, hogy a karboxilát aniont tartalmazó ionos folyadékokban kemoszelektíven megy végbe a reakció, míg egyéb aniont tartalmazó IL-ok esetén nem, vagy csak gyenge konverzióval kaptuk a várt terméket. A különböző származékok és a **36** molekula esetén is szelektíven, rövid idő alatt kaptuk a kiválasztott [BMIM][OAc]-ban a várt amidoxim-származékot. Bázis hozzáadása nélkül [BMIM][OAc]-tal elvégezve a reakciót az anion erős bázisos tulajdonsága miatt hasonló eredményt értünk el, mint bázis hozzáadásával. A kísérleti eredmények felhasználásával javaslatot tettünk az amidoximképzés, illetve az amid melléktermék képződésének mechanizmusára molekuláris oldószerben (EtOH), illetve ionos folyadékban, és ezt számítógépes számításokkal is alátámasztottuk.

Összesen tehát a Chinoin K+F Kémiai Fejlesztésére került négy gyógyszermolekula jelölt szintézisét valósítottuk meg mikroreaktorban biztonságtechnikai, vagy anyagi szempontból, valamint a PG Üzletággal közösen vizsgáltuk diciklopentadién monomerizációját. Egy reakciót megvalósítottunk ionos folyadékban is.

7. 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. Előállítottam biztonságos körülmények között egy gyógyszerjelölt molekula egyik intermedierét Mitsunobu-reakcióval, a toxikológiai vizsgálatokhoz szükséges kb. 300 g-os *resynthesis batch* méretben. Ez volt a Chinoin 100 éves történetében az első mikroreaktorban végzett gyártás. A lombik (batch) reakciókhoz hasonló konverzióval, de rövidebb idő alatt és nagyobb biztonság mellett állítottam elő mikroreaktorban különböző Mitsunobu-termékeket.

2. Olcsó és biztonságos eljárást dolgoztam ki mikroreaktorban piridinszármazékok *N*-oxidálására 27%-os hidrogén-peroxiddal, ecetsavban. Minden származék és egy gyógyszermolekula jelölt egyik intermediere esetén is jobb eredményt értem el mikroreaktorban, mint batchben. A reakcióbiztonság tekintetében külön megemlítendő, hogy a H_2O_2-dal történő munkavégzés ipari méretben egy, a lakókörnyezet szívében található gyógyszergyár esetén hagyományos reaktorban kockázatos, míg mikroreaktorban könnyen kivitelezhető.

3. Az eddigi körülményes technológia helyett, gyorsan, biztonságosan és enyhe körülmények között állítottam elő hidroborálási reakciók során pentenil- (gyógyszermolekula jelölt intermedier), illetve hexenil-boronsavat, szemben a lombikban végzett több órás reakcióval. Ez a technológia alkalmas lehet illékony acetilénszármazékokkal való reakciókra.

4. A prosztaglandingyártás kiindulási anyagát, a ciklopentadiént híg (5%-os) körülmények között állítottam elő monomerképzési reakcióban, mikroreaktorban. A reakció rendkívül veszélyes, így hagyományos úton történő előállítására a gyógyszergyárban nincs mód. Javaslatot tettem a reakció töményebben (50-75%) történő elvégzésére magas hőmérsékleten, fémmentes körülmények között, folyamatos reaktorban.

5. Mikroreaktorban amidoximképzés során biztonságosan végrehajottam egy gyógyszermolekula jelölt 7200-szoros méretnövelését, valamint az amid melléktermék mennyiségét állandó és alacsony értékre szorítottam vissza, míg lombikban méretnövelve nagy mennyiségben keletkezett az amid melléktermék (nem robosz-

tus). A reakció során a nagy mennyiségben felhasznált hidroxilamin robbanásveszélyes vegyület, így használata az iparban rendkívül veszélyes. A reakciót kiterjesztettem más nitrilszármazékokra is, ezek eredményeképpen gyorsan, és biztonságosan megvalósíthatóvá tettem az amidoximképződést mikroreaktorban.

6. Megvalósítottam az amidoximképzést a mikroreaktor technológia mellett heterogén körülmények között, karboxilát anionos ionos folyadékban kemoszelektíven bázis hozzáadása nélkül. A reakció vizsgálatát 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 molekuláris oldószerben.

7. Javaslatot tettem az amidoximképződési reakció mechanizmusára, az amid melléktermék képződésére, amit kísérletekkel és kvantumkémiai számításokkal igazoltam.

8. 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.)]

9. Irodalomjegyzék

[1] Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K. *Green Chem.* **2004**, *6*, 43.
[2] Watts, P.; Wiles, C. *Chem. Commun.* **2007**, 443.
[3] Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
[4] Watts, P.; Wiles, C. *Green Chem.* **2012**, *14*, 38.
[5] Jiménez-Gonzalez, C.; Poechlauer, 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.
[6] Hartman, R. L., Jensen, K. F. *Lab Chip* **2009**, 9, 2495.
[7] Yoshida, J. *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 332.
[8] Klais, O.; Westphal, F.; Benaïssa, W.; Carson, D. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1831.
[9] Jähnisch, K.; Hessel, V.; Lowe, H.; Baerns, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 406.
[10] Ehrfeld, W.; Hessel, V.; Lowe, H. *Microreactors*; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**
[11] Bayer, T.; Himmler, K. *Chem. Eng. Technol.*, **2005**, *28*, 285.
[12] Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2300.
[13] Kockmann, N.; Gottsponer, M.; Zimmermann, B.; Roberge, D. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7470.
[14] Schwalbe, T.; Autze, V.; Hohmann, M.; Stirner, W. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 440.
[15] Watts, P.; Wiles, C. *Micro Reaction Technology in Organic Synthesis*, CRC Press, **2011**
[16] Taghavi-Moghadam, S.; Kleemann, A.; Golbig, K. G. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 652.
[17] Keserű, Gy. M. *A Gyógyszerkutatás Kémiája* , Akadémiai Kiadó, **2012**
[18] 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.
[19] Jorgenson, J. W.; Lukacs, K. D. *Anal. Chem.* **1981**, 53, 1298.
[20] Haswell, S. J.; Middleton, R. J.; O'Sullivan, B.; Skelton, V.; Watts, P.; Styring, P. *Chem. Commun.* **2001**, 391.
[21] Ashe, R. *Chem. Eng.* **2012**, 34.
[22] Levenspiel, O.; Bishoff, K. *Ind. Eng. Chem.*, **1959**, *51*, 1431.
[23] Nagaki, A.; Togai, M.; Suga, S.; Aoki, N.; Mae, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11666.
[24] Iwasaki, T.; Yoshida, J. *Macromolecules* **2005**, *38*, 1159.
[25] Ahmed, B.; Barrow, D.; Wirth, T. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1043.
[26] Greenway, G. M.; Haswell, S. J.; Morgan, D. O.; Skelton, V.; Styring, P. *Sensors & Actuators B.* **2000**, *63*, 153.
[27] Haswell, S. J.; O'Sullivan, B.; Styring, P. *Lab Chip* **2001**, *1*, 164.
[28] Bogdan, A. R.; Sach, N. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849.
[29] Amandi, R.; License, P.; Ross, S. K.; Aaltonen, O.; Poliakoff, M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 451.
[30] Chambers, R. D.; Spink, R. C. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, *1*, 883.
[31] Chambers, R. D.; Holling, D.; Spink, R. C. H.; Sandford, G. *Lab Chip* **2001**, *1*, 132.
[32] de Mas, N.; Jackman, R.J.; Schmidt, M.A.; Jensen, K.F. Microreaction Technology - *Proceedings of the Fifth International Conference on Microreaction Technology (IMRET)*, Springer, Berlin, **2001**, 60.
[33] Doku, G. N.; Haswell, S. J.; McCreedy, T.; Greenway, G. M. *Analyst* **2001**, *126*, 14.
[34] Kobayashi, J.; Mori, Y.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1889.
[35] Wada, Y.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2006**, *45*, 8036.
[36] Srinivasan, R.; Hsing, I-M.; Berger, P. E.; Jensen, K. F. *AIChE J.* **1997**, *43*, 3059.
[37] Lu, H.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2001**, *1*, 22.
[38] Pitts, J. N.; Letsinger, R . L.; Taylor, R. P.; Patterson, J. M.; Recktenwald, G.; Martin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1068.
[39] Ueno, K.; Kitagawa, F.; Kitamura, N. *Lab Chip* **2002**, *2*, 231.
[40] Wilson, N. G.; McCreedy, T. *J. Chem. Soc. Chehm. Commun.* **2000**, *1*, 733.
[41] McCreedy, T.; Wilson, N. G. *Analyst* **2001**, *126*, 21.
[42] Wiles, C.; Watts, P; Haswell, S. J.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10757.
[43] Ratner, D. M.; Murphy, E. R.; Jhunjhunwala, M.; Snyder, D. A.; Jensen, K. F.; Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2005**, 578.
[44] Sands, M.; Haswell, S. J.; Kelly, S. M.; Skelton, V.; Morgan, D. O.; Styring, P.; Warrington, B. *Lab Chip* **2001**, *1*, 64.
[45] Salimi-Moosavi, H.; Tang, T.; Harrison, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8716.
[46] Murphy, E. R.; Martinelli, J. R.; Zaborenko, N.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *9*, 451.
[47] Hisamoto, H.; Saito, T.; Tokeshi, M.; Hibara, A.; Kitamori, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2001**, *1*, 2662.
[48] Braune, S.; Pochlauer, P.; Reintjens, R. *Chimica Oggi* **2008**, *26*,1.
[49] Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2009**, *11*, 17.
[50] Chevalier, B.; Lavric, E. D.; Cerato-Noyerie, C.; Horn, C. R.; Woehl, P. *Chimica Oggi* **2008**, *26*, 38.
[51] Zhang, X.; Stefanick, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 455.
[52] Kopach, M. E.; Murray, M. M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 152.
[53] Gross, T. G.; Chou, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 929.
[54] Pelleter, J.; Renaud, F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 698.
[55] Van der Linden, J. J. M.; Hilberink, P. W. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 911.

[56] McConnell, J. R.; Hitt, J. E. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 940.
[57] Buisson, B.; Donegan, S. *Chemistry Today/Chimica Oggi* **2009**, *27*, 12.
[58] Ferstl, W.; Klahn, T.; Schweikert, W.; Billeb, G.; Schwarzer, M.; Löebbecke, S. *Chem. Eng. Technol.* **2007**, *30*, 370.
[59] Leung, S-A.; Winkle, R. F.; Wootton, R. C. O.; de Mello, A. J. *Analyst*, **2005**, *130*, 46.
[60] Floyd, T. M.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2004**, *44*, 2351.
[61] Hübner, S.; Bentrup, U.; Budde, U.; Lovis, K.; Dietrich, T. *Org. Proc. Res. Dev.*, **2009**, *13*, 952.
[62] Maguire, Y.; Chuang, I., L.; Zhang, S.; Gershenfeld, N. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2007.**, *104*, 9198.
[63] Fernanda Giné, M.; Tuon, R. L.; Cesta, A. A.; Paula Packer, A.; Reis, B. F. *Anal. Chim. Acta* **1998**, *366*, 313.
[64] Krishnadasan, S.; Brown, R. J. C.; deMello, A. J.; deMello, J. C. *Lab Chip* **2007**, *7*, 1434.
[65] McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 1169.
[66] Hartman, R. L.; Sahoo, H. R.; Yen, B. C.; Jensen, K. F. *Lab Chip*, **2009**, *9*, 1843.
[67] Honda, T.; Miyazaki, M.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, H.; Maeda, H. *Lab Chip*, **2007**, *7*, 366.
[68] Hibara, A.; Iwayama, S.; Matsuoka, S.; Ueno, M., Kikutani, Y.; Tokeshi, M.; Kitamori, T. *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 943.
[69] Hibara, A.; Nonaka, M.; Hisamoto, H.; Uchiyama, K., Kikutani, Y.; Tokeshi, M.; Kitamori, T. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 1724.
[70] Zhao, B.; Moore, J. S.; Beebe, D. J. *Science*, **2001**, *291*, 1023.
[71] http://ehrfeld.com
[72] Roberge, D. M.; Durcy, L.; Bieler, N.; Cretton, P.; Zimmermann, B. *Chem. Eng. Technol.* **2005**, *28*, 318.
[73] Glasnov, T.N., Kappe, C.O. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 11-30.
[74] http://www.thalesnano.hu
[75] http://vapourtec.com
[76] http://sigmaaldrich.com
[77] http://chemtrix.com
[78] http://corning.com
[79] http://www.alfalaval.com
[80] http://www.ehrfeld.com
[81] http://syrris.com
[82] http://www.uniqsis.com
[83] Browne, D. L.; Baumann, M.; Harji, B. H.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3312.
[84] http://cem.com
[85] http://milestone.com
[86] Bergamelli, F.; Iannelli, M.; Marafie, J. A.; Moseley, J. D. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 926.
[87] Damm, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 215.
[88] Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc.* **1967**, *40*, 935.
[89] Shi, J. Y.; Hughes, D. L.; McNamara, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3609.
[90] Glaxo patent, WO2010/023170, **2010**.
[91] Glaxo patent, WO2010/018231, **2010**.
[92] Urben, P. G.; Bretherick, L. *Bretherick's handbook of reactive chemical hazards.* 6th Edition, Oxford: Butterworth-Heinemann. **1999**.
[93] Berger, A.; Wehrstedt, K. D. *J. Loss Prev. In the Proc. Ind.* **2010**, *23*, 734.
[94] Regényi, Zs. *Belső jelentés* **2012**, Sanofi PD
[95] Khodadoust, S.; Ghaedi, M. *J. Sep. Sci.* **2013**, *36*, 1734.
[96] Wardman, P.; Priyadarsinil, K. I.; Dennis, M. F.; Everett, S. A.; Naylor, M. A.; Patel, K. B.; Stratford, I. J.; Stratford, M. R. L.; Tracy, M. *British Journal of Cancer* **1996**, *74*, 70.
[97] Fathinia, M.; Khataee, A. R. *Ind. and Eng. Chem.* **2013**, *19*, 1525.
[98] Sony, A.; Jain, S. *Int. J. of Pharm. and Life Sci.* **2013**, *4*, 2535.
[99] Goa, K. L.; Brogden R. N. *Drugs* **1993**, *46*, 428.
[100] Ergün, H.; Polat, O.; Demirkan, N. A.; Günalp, M.; Gürler, S. *Turk J. Med. Sci.* **2010**, *40*, 71.
[101] Bickel, M. H. *Xenobiotica* **1971**, *1*, 313.
[102] Ochiai, E. *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, 534.
[103] Howard, E. Jr.; Olszewski, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1483.
[104] Sanz, R.; Escribano, J.; Fernández, Y.; Aguado, R.; Pedrosa, M. R.; Arnáiz, F. J. *Synlett* **2005**, *9*, 1389.
[105] Katritzky, A. R.; Monro, A. M. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1263.
[106] Essery, J. M.; Schofield, K. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4953.
[107] Aoyagi, Y.; Abe, T.; Ohta, A. *Synthesis* **1997**, 891.
[108] Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2582.
[109] Balicki, R. *Synthesis* **1989**, 645.
[110] McCall, J. M.; Tenbrink, R. E. *Synthesis* **1975**, 335.
[111] Konwar, D.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *Synthesis* **1990**, 337.
[112] Cavé, C.; Kan-Fan, C.; Potier, P.; Le Men, J. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4681.
[113] Nagano, H; Nawata, Y.; Hamana, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *135*, 4068.
[114] Vanlaer, S.; Voet, A.; Gielens, C.; De Maeyer, M.; Compernolle, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 643.
[115] Mojumdar, S. C.; Simon, P.; Krutosikova, A. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2009**, *96*, 103.

[116] Morgentin, R.; Jung, F.; Lamorlette, M.; Maudet, M.; Menard, M.; Plé, P.; Pasquet, G.; Renaud, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 757.
[117] Quallich, G. J.; Fox, D. E.; Friedmann, R. C.; Murtiashaw, C. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 761.
[118] Sato, N.; Narita, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 783.
[119] Nasr, M.; Drach, J. C.; Smith, S. H.; Shipman, C. Jr., Burckhaltert, J. H. *J. Med. Chem.* **1988**, *31***,** 1347.
[120] http://www.sigmaaldrich.com; Sigma-Aldrich MSDS *m*-CPBA
[121] Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J.A.; Ripin, D. H. B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943.
[122] Kubota, A.; Takeuchi, H. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 1076.
[123] *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, 4th Edition, Geneva, Switzerland, **1998**
[124] Armour, M. A. *Hazardous Laboratory Chemicals Disposal Guide*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., **1991**
[125] Robke, G. J.; Behrman, E. J., *J. Chem. Res. Synopses*, **1993**, *10*, 412.
[126] Landquist, J. K.; Stacey, G. J. *J. Chem. Soc.*, **1953,** 2822.
[127] Roberts, S. M.; Suschitzky, H. *Chem. Commun.*, **1967,** 893.
[128] Roberts, S. M.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. (C)*, **1968,** 1537.
[129] Hignett, G. *Magnesium salts of peroxycarboxylic acids and their use as bleaching agents in washing compositions*, EP 27693, **1981**
[130] Sheldon, R. A. *Top. Curr. Chem.* **1993**, *164*, 22.
[131] Boyland, E.; Manson, D. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4689.
[132] M. Yamazaki, N. Honjo, H. Noda, Y. Chono, M. Hamana, *J. Pharm. Soc. Japan*, **1966,** *86*, 749.
[133] T. Kano, H. Yamanaka, H. Hiranuma, *Chem. Pharm. Bull. (Tokió)*, **1968,** *16*, 1337.
[134] A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **1964,** *12*, 125.
[135] Eichler, E.; Rooney, C. S.; Williams, H. W. R. *J. Heterocycl. Chem.*, **1976,** *13*, 41.
[136] Ahond, A.; Cave, A.; Kan-Fan, C.; Husson, H.-P.; de Rostolan, J.; Potier, P. *J. Am. Chem. SOC.* **1968,** *90*, 5622.
[137] Grierson, D. *Org. Reactions* **1990**, *39*, 85.
[138] Ramachandran, P. V.; Chandra, J. S. *e-Eros Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, **2005.**
[139] Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5249.
[140] Arase, A.; Hoshi, M.; Mijin, A.; Nishi, K., *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1957.
[141] PG Üzletág - *BP-1 Üzemkísérleti előirat*
[142] Raistrick, B. *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1761.
[143] Starkie, A. *Chem. in Brit.*, **1996**, *32*, 35.
[144] Ahmed, M. *Plant/Oper. Progr.*, **1991**, *10*, 143.
[145] *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 3rd Ed., New York, John Wiley and Sons, **1979.**
[146] *Association of American Railroads. Emergency Handling of Hazardous Materials in Surface Transportation.* Washington, Hazardous Materials Systems (BOE), **1987**.
[147] Regényi, Zs. *Belső jelentés*, **2004**.
[148] Plapinger, R.; Owens, O. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1186.
[149] Nicolaides, D. N.; Varella, E. A.; Patai, S., *The Chemistry of Acid Derivatives*; Interscience: New York, **1992**, *2*, 875.
[150] Clapp, L. B.; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press Inc.: New York, **1976**; *20*, 65.
[151] Clapp, L. B.; Potts, K. T. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, **1984**; *6*, 365.
[152] Jochims, J. C.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, **1996**; *4*, 179.
[153] Orlek, B. S.; Blaney, F. E.; Brown, F.; Clark, M. S. G.; Hadley, M. S.; Hatcher, J.; Riley, G. J.; Rosenberg, H. E.; Wadsworth, H. J.; Wyman, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726.
[154] Watjen, F.; Baker, R.; Engelstoff, M.; Herbert, R.; MacLeod, A.; Knight, A.; Merchant, K.; Moseley, J.; Saunders, J.; Swain, C. J.; Wong, E.; Springer, J. P. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2282.
[155] Carroll, F. I.; Gray, J. L.; Abrahm, P.; Kuzemko, M. A.; Lewin, A. H.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2886.
[156] Diana, G. D.; Volkots, D. L.; Nitz, T. J.; Bailey, T. R.; Long, M. A.; Vescio, N.; Aldous, S.; Pevear, D. C.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2421.
[157] Ankersen, M.; Peschke, B.; Hansen, B. S.; Hansen, T. K. Bioorg. *Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1293.
[158] Chen, C.; Senanayake, C. H.; Bill, T. J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738.
[159] Mathvink, R. J.; Barritta, A. M.; Candelore, M. R.; Cascieri, M. A.; Deng, L.; Tota, L.; Strader, C. D.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1869.
[160] Roger, R.; Nielson, D. G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179.
[161] Stephens, C. E.; Tanious, E.; Kim, S.; Wilson, D. W.; Schell, W. A.; Perfect, J. R.; Frazblau, S. G.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1741.
[162] 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.
[163] Nakamura, H.; Sasaki, Y.; Uno, M.; Yoshikawa, T.; Ansano, T.; Ban, H. S.; Fukazawa, S.; Uehara, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5127.
[164] LaMattina, J. L.; Mularski, C. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4800.
[165] Liang, G. B.; Qian, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2101.

[166] Liang, G. B.; Feng, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6627.
[167] Tyrkov, A. G. *Khim. Khimich. Tekhnol.* **2000**, *43*, 73.
[168] Young, J. R.; DeVita, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3931.
[169] Neidlein, R.; Sheng, L. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2379.
[170] Neidlein, R.; Sheng, L. J. *Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1943.
[171] Eloy, F.; Lenaers, R. *Chem.Rev.* **1962**, *62*, 155.
[172] Pace, A.; Pierro, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4337.
[173] The Explosion at Concept Sciences: Hazards of Hydroxylamine U.S. *Chemical Safety and Hazard Investigation Board,* **1999,** *13*
[174] Report of Investigation Explosive Fire of Hydroxylamine at a Chemical Plant in Gunma Prefecture, *Hazardous Materials Safety Techniques Association* **2001** (in Japanese).
[175] Iwata, Y.; Koseki, H. *Process Saf. Prog.* **2002**, *21*, 136.
[176] Iwata, Y.; Koseki, H. *J. Hazard. Mater.* **2003**, *104*, 39.
[177] Iwata, Y.; Koseki, H.; Hosoya, F. *J. Loss Prev. Process Ind.* **2003**, *16*, 41.
[178] Cisneros, L. O.; Rogers, W. J.; Mannan, S. M. *Thermochim. Acta* **2004**, *414*, 177.
[179] Wei, C.; Saraf, S. R.; Rogers, W. J.; Mannan, S. M. *Thermochim. Acta* **2004**, *421*, 1.
[180] Stephenson, L.; Warbutron, W. K.; Wilson, M. J. *J. Chem. Soc. C.* **1969**, 861.
[181] Godovikova, T. I.; Vorontsova, S. K.; Konyushkin, L. D.; Firgang, S. I.; Rakitin, O. A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2008**, *57*, 2440.
[182] Lee, Wai Mun; Novel nitrile and amidoxime compounds and methods preparation. WO/2009/058277, **2009**
[183] Mucsi, Z. *Belső jelentés* **2007**, Chinoin Preklinikai Fejlesztés
[184] Barthe, P.; Guermeur, C.; Lobet, O.; Moreno, M.; Woehl, P.; Roberge, D. M.; Bieler, N.; Zimmermann, B. *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 1146.
[185] Baán Zoltán *Ionos folyadékok alkalmazásának vizsgálata katalitikus transzfer hidrogénezésekben*, PhD értekezés, **2008**
[186] Marsh, K. N.; Boxall, J. A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilibria* **2004**, *219*, 93.
[187] Walden, P; Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts; *Bull. Acad. Imper. Sci.* **1914**, 405.
[188] Earle, M. J.; Seddon, K. R.; *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1391.
[189] Maase, M. ; Massone, K.; Habritter, K.; Noe, R.; Bartsch, M.; Siegel, W.; Stegmann, V.; Flores, M.; Huttenloch, O.; Becker, M. *Method for separation of acids from chemical reaction mixtures by means of ionic fluids*, WO 2003 062171 **2003**.
[190] Schmid, C. R.; Beck, C. A.; Cronin, J. S.; Staszak, M. A. *Org. Process Res. Dev.*, **2004**, *8*, 670.
[191] Kelemen, Zs.; Hollóczki, O.; Nagy, J.; Nyulászi, L *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5362.
[192] Rodríguez, H.; Gurau, G; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 3222.
[193] Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis* 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
[194] Freemantle, M. *An Introdction to Ionic Liquids*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2010.**
[195] Handy, S. T. *Ionic Liquids – Classes and Properties*, Intech, **2011**.
[196] 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**.
[197] Beke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993,** *98*, 5648.
[198] Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermecz, I.; Kucsman, Á.; Csizmadia I. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7615.
[199] Srivastava, R. M.; Pereira, M. C.; M. Faustino, W. W.; Coutinho, K.; dos Anjos, J. V.; de Melo, S. *J. Monatsh Chem.* **2009**, 1319.
[200] Mucsi, Z.; Porcs-Makkay, M.; Simig, Gy.; Csizmadia, I.G.; Volk B. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7282.
[201] Mucsi, Z.; Viskolcz, B.; Csizmadia, I. G. *J. Phys. Chem A.* **2007**, *111*, 1123.
[202] Mucsi, Z.; Körtvélyesi, T.; Viskolcz, B.; Csizmadia, I. G.; Novák, T.; Keglevich, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1759.
[203] Mucsi, Z.; Viskolcz, B.; Hermecz, I.; Csizmadia, I. G.; Keglevich, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1868.
[204] Mucsi, Z.; Csizmadia, I. G. *Cur. Org. Chem.* **2008**, *12*, 83.
[205] Mucsi, Z.; Chass, G. A.; Viskolcz, B.; Csizmadia, I. G. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, *112*, 9153.

Nyilatkozat

Alulírott **Vörös Attila** kijelentem, hogy ezt a doktori értekezést magam készítettem, és abban csak a megadott forrásokat használtam fel. Minden olyan részt, amelyet szó szerint, vagy azonos tartalomban, de átfogalmazva más forrásból átvettem, egyértelműen, a forrás megadásával megjelöltem.

Budapest, 2014. május 27.

Vörös Attila