



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

**Új szintézismódszerek alkalmazása heterociklusos egységeket tartalmazó
gyógyszerhatóanyag intermedierek és jelöltek előállításában**

Tézisfüzet

Szerző: Szabó Balázs Péter

Témavezető: Dr. Faigl Ferenc

Konzulens: Dr. Éles János

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.; Gyógyszerkémiai Kutatólabor-I



RICHTER GEDEON

1. BEVEZETÉS

Az elmúlt 20 évben a szintetikus kémia reneszánszát éli, köszönhetően az innovatív technológiák bevezetésének, melyeket felhasználva a vegyészek mind szélesebb eszköztárból választhatják ki az adott feladathoz legmegfelelőbb módszert.¹

Az új technológiáknak az akadémiai kutatás hatékonyságának növelésében, illetve a tudomány eddig elérhető határainak kiterjesztésében van elengedhetetlen szerepe. Ugyanakkor a vegyipar is jelentős forrásokat fektet a szintetikus módszerek innovációjának ösztönzésére, eleget téve ezzel az egyre szigorúbb biztonsági és minőségügyi előírásoknak. Emellett gazdasági szempontból is nagy lehetőségeket tartogatnak ezek az új módszerek, mert használatukkal sokszor csökkenthető a gyártás ideje és költségvonzata a produktivitás növelése mellett.

Ebben a változó környezetben az áramlós kémiai technológiák jelentősen támogatják ezeket az erőfeszítéseket. Előnyeiket felhasználva elérhetővé válik a meglévő kémiai átalakítások biztonságosabbá és környezetbaráttá alakítása, nagyságrendileg gyorsítható a molekulakönyvtárak felépítése, támogatva a gyógyszerkutatás kezdeti szakaszát, és a gyártástechnológiák optimalizálása során robusztus és megbízható méretnövelést tesz lehetővé.

Doktori munkám tárgya a gyógyszerkémia széles körében központi egységként megtalálható építőelemek eddig ismert, szakaszos szintézisei hátrányos tulajdonságainak kiküszöbölésére alternatív, áramlós kémiai szintézisek kidolgozása.

A benzimidazol- és triciklusos benzimidazolszármazékok sokrétű biológiai aktivitásuknak köszönhetően több gyógyszerhatóanyagban is előfordulnak. Ezen vegyületek előállításának tervezésekor törekedtünk általánosan alkalmazható, toxikus reagensektől mentes, folyamatos áramú rendszerben más szintézislépésekkel is integrálható eljárás kidolgozására. Bár a molekulaváz szakaszos technológiával történő kialakítását széles körben tárgyalja az irodalom, kis hatásfokuk, illetve szűk alkalmazhatósági körük miatt használatuk nem előnyös, emellett az egyes kémiai lépések összevonása is nehezen megvalósítható.

Célul tűztük ki, hogy a kereskedelmi forgalomból könnyen beszerezhető 2-nitroanilinszármazékokból kiindulva egy áramlós rendszerben valósítsuk meg az

(1) Ingham, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1–6.

N-acilezési lépést és a nitrocsoport redukciójának körülményei között az intramolekuláris gyűrűzárást.

Doktori kutatómunkám másik területe a *cisz*-4-aminociklohexanol alapváz diasztereoszelektív áramlásos kémiai szintézisének kidolgozása. A *cisz*-4-aminociklohexanol gyógyszerkémiai jelentőségét az adja, hogy a hidroxil funkció számos lehetőséget ad a kémiai átalakításra, így hatóanyag, intermedier építőelemeként sokrétűen felhasználható.

Célul tűztük ki, hogy a kívánt származékot *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-énből redukzív gyűrűnyitással, *cisz* szelektíven állítsuk elő. A másik nagy kihívást jelentő szintetikus probléma a nitrozo Diels-Alder reakció, illetve a nitrozo reagens hidroxámsavból kiinduló oxidációjának megvalósítása és ennek a redukzív gyűrűnyitási lépéshez kapcsolása áramlásos rendszerben.

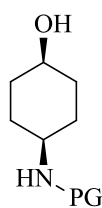
2. Irodalmi háttér

A tartályreaktorban megvalósított kémiai reakciók számos hátrányos tulajdonsággal rendelkeznek, melyek között főbb példaként említhetőek a méretnövelési nehézségek illetve az eljárás makrokinetikai (keverés, adagolás) és mikrokinetikai (koncentráció, hőmérséklet, nyomás) paramétereinek inhomogenitása.

A fenti problémákra megoldást nyújthat az áramlásos kémiai technológiák alkalmazása. Az áramlásos reaktorok szakaszos tartályreaktorokhoz képest nagyságrendileg nagyobb fajlagos felületének köszönhetően például kiemelkedő hőmérséklet szabályzás és hatékony keveredés valósítható meg.²

A benzimidazol (**10**), illetve triciklusos, benzimidazol (**30**) egységet tartalmazó molekulák (1.ábra) kulcsszerepet játszanak a gyógyszerkutatás számos indikációs területén, amit széles körű biológiai aktivitásuknak köszönhetnek.³ Ezen vegyületcsaládok szakaszos technológiával történő előállítására nagyszámú irodalmi példa áll rendelkezésre, azonban az eddig alkalmazott eljárások számos hátrányos tulajdonsággal bírnak, mint a gyakran alacsony termelés, korrozív, toxikus reagensek, illetve magas hőmérséklet és hosszú reakcióidő alkalmazása.⁴

(2) Schwalbe, T.; Autze, V.; Wille, G. *Chimia (Aarau)*. **2002**, 56 (11), 636–646.



2. ábra: *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanolok általános szerkezete

A reakció sztereoselektivitását akkor tudjuk egyértelművé tenni, ha a térállás már a kiindulási anyag szerkezetében rögzített. Az *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok esetében az oxigén és nitrogén atomok *cis*z térállásban helyezkednek el, így az N-O kötés hasításakor a *cis*z terméket 100%-os szelektivitással kaphatjuk.¹⁰ Legjobb tudásunk szerint *N*-védett 4-aminociklohexanolok *cis*z szelektív szintézisét áramlások kémiai technológiát felhasználva ezidáig nem valósították meg.

3. Kísérleti módszerek

A folyamatos áramú kísérletek során a kiindulási anyagok oldatait KNAUER HPLC pumpák segítségével szállítottuk, az acilezési reakciókat Asia loop reaktorban (belső térfogat 4, vagy 16 mL), a hidrogénezéseket H-Cube Pro (Thalesnano[®]) készülékben valósítottuk meg, illetve a nitroso Diels-Alder reakció esetében Omnifit oszlopot használtunk a MnO₂ töltetű. Az inert körülmények biztosítása érdekében a kiindulási oldat felett nitrogén atmoszférát alkalmaztunk. Az acilezési reakciók optimalizálásához CEM Discover Microwave reaktort alkalmaztunk.

A folyamatos áramú kísérletek kiindulási anyagait szakaszos körülmények között állítottuk elő, illetve vásároltuk (Sigma Aldrich, Combi-Blocks), tisztításukat oszlop- vagy flash-kromatográfiával (CombiFlash[®]), vagy átkristályosítással végeztük. A vegyületek tisztaságát gázkromatográfiával, illetve folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektroszkópiával ellenőriztük. Az előállított vegyületek szerkezetét ¹H és ¹³C NMR módszerekkel igazoltuk.

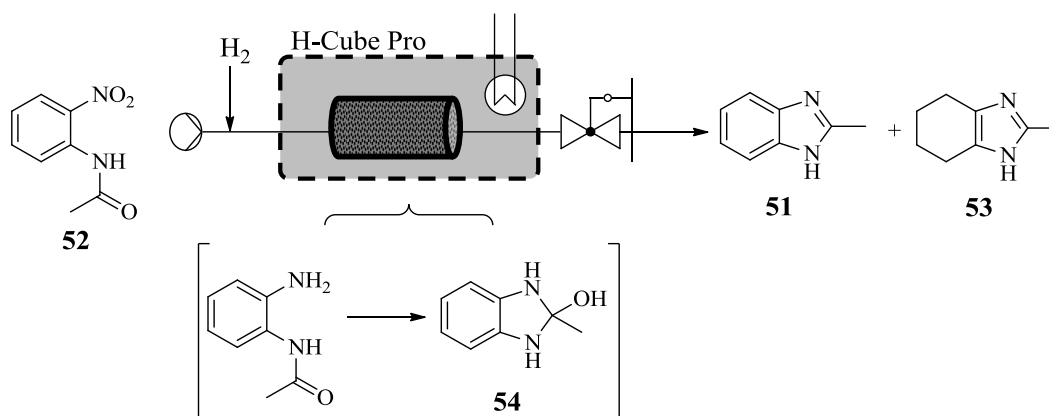
-
- (8) Li, H.; Wang, Y.; Lai, Z.; Huang, K.; Li, H.; Wang, Y.; Lai, Z.; Huang, K. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4446–4450.
- (9) Hutchins, R. O.; Su, W.-Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (20), 3412–3422.
- (10) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (43), 6077–6080.

4. SAJÁT KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

4.1 Benzimidazol gyűrűrendszer kialakítása one-pot reduktív ciklizációs eljárással áramlásos kémiai rendszerben

Célunk a nitro csoport redukció és a gyűrűzárás lépések egy reaktorrendszerben történő megvalósítása volt, melyhez a reakció kritikus paramétereit, mint a katalizátort, hőmérsékletet és oldószert gondosan kellett kiválasztani. Az eljárás optimalizálásához a 2-metilbenzimidazol (**51**) 2-nitroacetanilidből (**52**) történő előállítását vizsgáltuk (3. ábra).

Megállapítottuk, hogy 30 mm-es 10% Pd/C katalizátor töltetettel 150 °C-on, ecetsav oldószerben a kívánt gyűrűzárás mellett a benzolgyűrű telítése is végbement, így a 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazolt (**53**) 98%-os szelektivitással tudtuk előállítani.

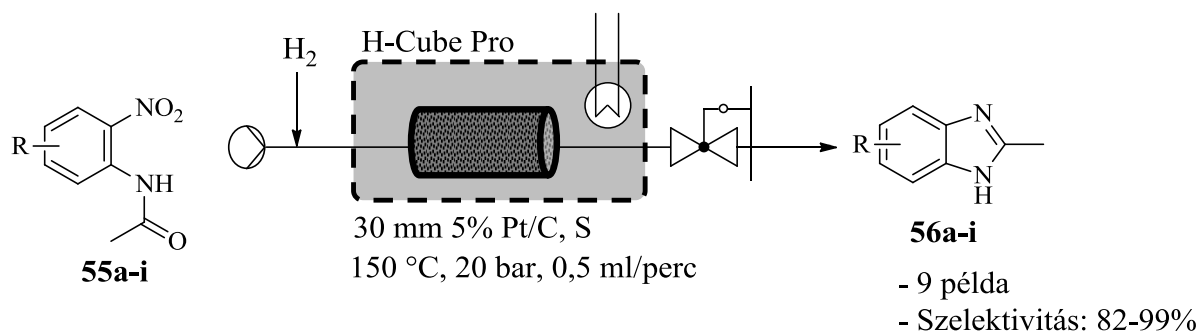


3. ábra: 2-Metilbenzimidazol folyamatos áramú szintézisének sematikus rajza

Mivel az **51** termék szelektív előállítását a tartózkodási idő és hőmérséklet paraméterek módosításával nem sikerült elérni, a továbbiakban mérgezett katalizátorok szelektivitásának vizsgálata felé irányult a figyelmünk. Az iparban is széles körben használt kénnel mérgezett 5% Pt/C katalizátor alkalmazásával 150 °C-on és 20 bar nyomáson, >99%-os szelektivitással tudtuk a kívánt 2-metilbenzimidazolt (**51**) előállítani. A következő lépésben a dehidratálási lépés hőmérsékletfüggését vizsgáltuk. Az eredmények alapján elmondható, hogy 150 °C alatt a konverzió jelentősen csökken. Annak érdekében, hogy eljárásunkat alkalmassá tegyük más áramlásos reakciókhoz való kapcsoláshoz, a szelektivitás megőrzéséhez minimálisan szükséges ecetsavtartalmat is meghatároztuk. Megállapítottuk, hogy már 50 tf% ecetsav-
etanol oldószerkeletben elérhető a teljes konverzió.

4.1.1 Az optimált áramlásos kémiai rendszer alkalmazása helyettesített 2-nitroacetanilidszármazékok redukív gyűrűzárására

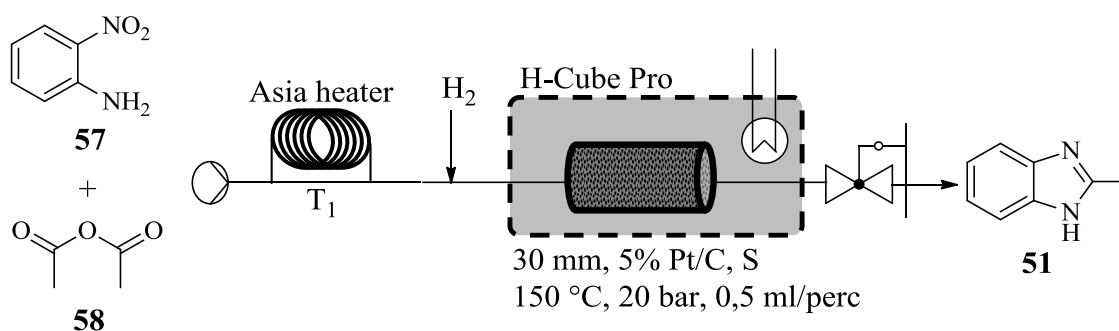
A szintetikus kémiában hasznos helyettesített 2-nitroacetanilid (**55a-i**) származékokra kiterjesztve az eljárásunkat a kísérleti eredmények alapján elmondható, hogy mind a redukív hasításra érzékeny (MeO (**56a**), CN (**56b**), CBz (**56c**), Br (**56d**), Cl (**56e**)), mind a savas közegre érzékeny (Boc (**56f**), piperidin (**56g**), morfolin (**56h**) és pirrolidin (**56i**)) csoportokat tartalmazó vegyületek esetében kiemelkedő szelektivásokat (82-99%) értünk el (4. ábra).



4. ábra: A folyamatos redukív ciklizálási módszer kiterjesztése helyettesített *N*-acetil-2-amino-nitrobenzol (**55a-i**) származékokra

4.1.2 Kísérletek a 2-nitroanilin (**57**) acilezésének és a redukív gyűrűzárásnak az integrálására

A következő kihívás a 2-nitroanilin (**57**) acilezésének és az előzőekben tárgyalt folyamatos áramú redukív gyűrűzárási eljárásnak az integrálása volt (5. ábra). A kísérlet eredményei alapján elmondható, hogy teljes, 99%-os szelektivás érhető el, ha az acilezést 200 °C-on végezzük 3 ekv. ecetsav anhidriddel.



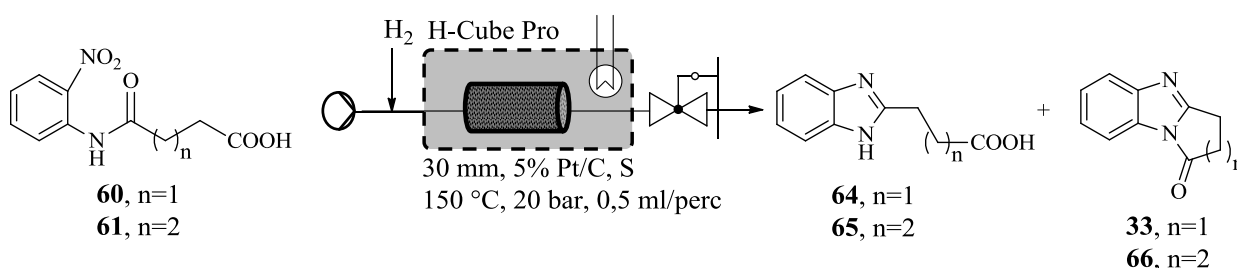
5. ábra: Az acilezési lépés integrálása a folyamatos áramú hidrogénezéshez

4.2 Benzimidazol laktámok reduktív gyűrűzárással történő előállítása áramlós kémiai rendszerben

A címben jelzett vegyületek új eljárással történő előállításának kidolgozásakor vizsgálatainkat a reduktív gyűrűzárás folyamatos áramú optimalizálásával kezdtük. Kísérleteinket a 2-metilbenzimidazol előállítására talált, optimalizált körülmények között (30mm 5%Pt/C,S; 20 bar, 150 °C, 0,5 ml/perc), H-Cube Pro készüléken végeztük.

4.2.1 Reduktív gyűrűzárás vizsgálata dikarbonsavakkal *N*-acilezett 2-nitroanilinszármazékok körében

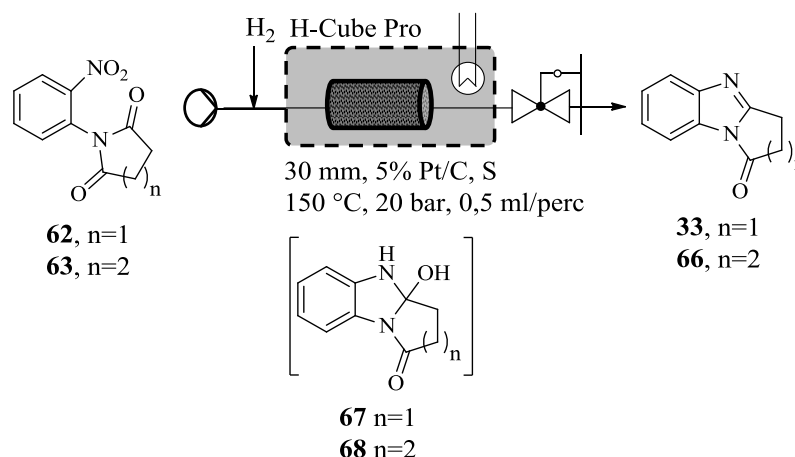
Kiindulási anyagként a 4-[(2-nitrofenil)amino]-4-oxobutánsav (**60**) és 5-[(2-nitrofenil)amino]-5-oxopentánsav (**61**) (6. ábra), illetve gyűrűs imid egységet tartalmazó 1-(2-nitrofenil)pirrolidin-2,5-dion (**62**) és 1-(2-nitrofenil)piperidin-2,6-dion (**63**) (7. ábra) származékokat vizsgáltunk, ezeket szakaszos körülmények között állítottuk elő.



6. ábra: Benzimidazolszármazékok áramlós kémiai szintézise ω-[(2-nitrofenil)amino]-ω-oxoalkánsavakból

A **60** és **61** vegyületekből kiinduló reakciók esetében a 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propánsav (**64**) (94%) és 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)butánsav (**65**) (93%) termékek jó szelektivitással előállíthatók. A savas közeg és a magas hőmérséklet következtében minimális mennyiségben a triciklusos laktámszármazékok is képződnek (**33**, **66**).

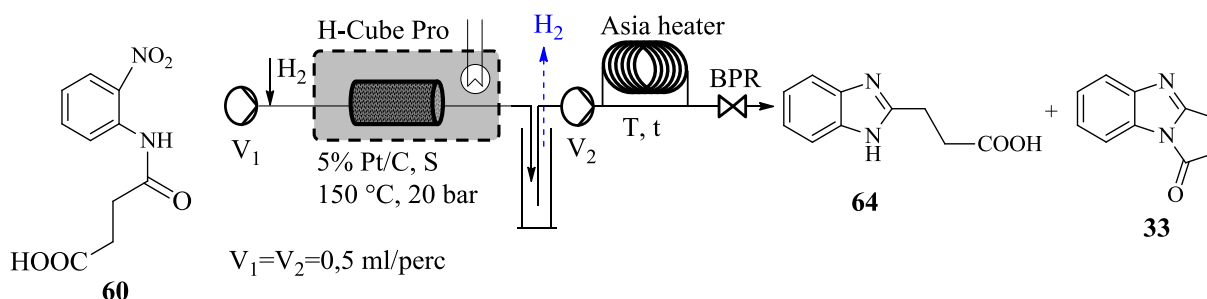
Ezt követően a fenti reakciót a gyűrűs imid egységeket tartalmazó (**62**, **63**) kiindulási anyagokkal ismételtük meg (7. ábra). A kívánt terméket (**33**, **66**) a minimálisan alkalmazható, 0,3 ml/perc-es áramlási sebesség mellett tudtuk a legjobb szelektivitással előállítani (94% **33**, 86% **66**). Kísérleti eredményeinkre építve megállapítottuk továbbá, hogy a reakció körülményei között egyensúly van a laktám és nyílt forma között.



7. ábra: Benzimidazol laktámok folyamatos áramú szintézisének sematikus rajza

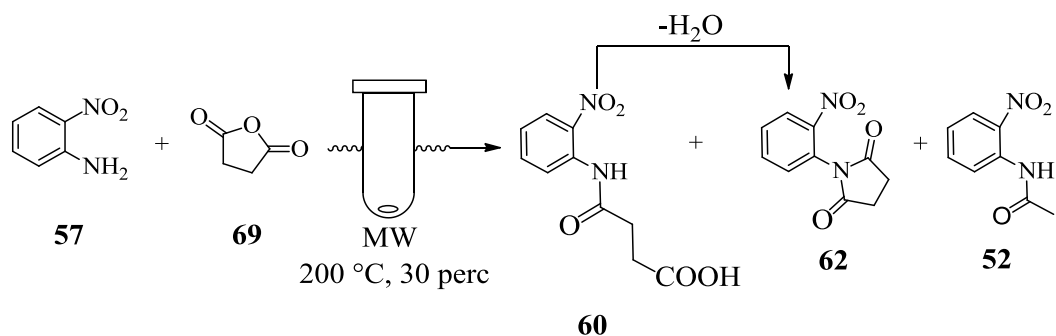
4.2.2 Triciklusos benzimidazolszármazékok áramlásos kémiai előállítása kapcsolt rendszerben

A redukzív gyűrűzárás optimalizálását követően, **33** előállítását **60**-ból egy kapcsolt termikus laktámképzéssel kíséreltük meg (8. ábra). Eredményeink alapján 150 °C-os T_1 hőmérsékleten a laktámképződés elhanyagolható mértékű (2-4%), de 250 °C-on, ami az Asia fűtő egység maximális hőmérséklete, jelentősen növelhető **33** mennyisége (64-60%).



8. ábra: A termikus gyűrűzárási lépés integrálása a folyamatos áramú hidrogénezéshez

Következő célunk az acilezési lépés áramlásos rendszerbe történő integrálása volt. Az acilezés optimális paramétereit batch körülmények között mikrohullámú reaktorban határoztuk meg, toluol oldószerben 200 °C-os hőmérsékleten és 30 perces reakcióidővel (9. ábra). Katalizátorként és koszolvensként ecetsavat használtunk és térfogatszázalékának változtatásával (0-100 tf%) vizsgáltuk a termékszelektivitásra kifejtett hatását. A kapott eredmények azt mutatják, hogy az ecetsav arányának növelésével a főtermék (**60**) dehidratáció következtében a (**62**) terméké alakul át. Ezen felül a nagyobb ecetsavtartalom mellett a borostyánkősav anhidrid és ecetsav vegyes anhidridjének a képződése válik kedvezményezetté, aminek köszönhetően az 2-nitroacetanilid (**52**) képződése figyelhető meg egyre növekvő mértékben (100 tf% ecetsav, 69% **52**).

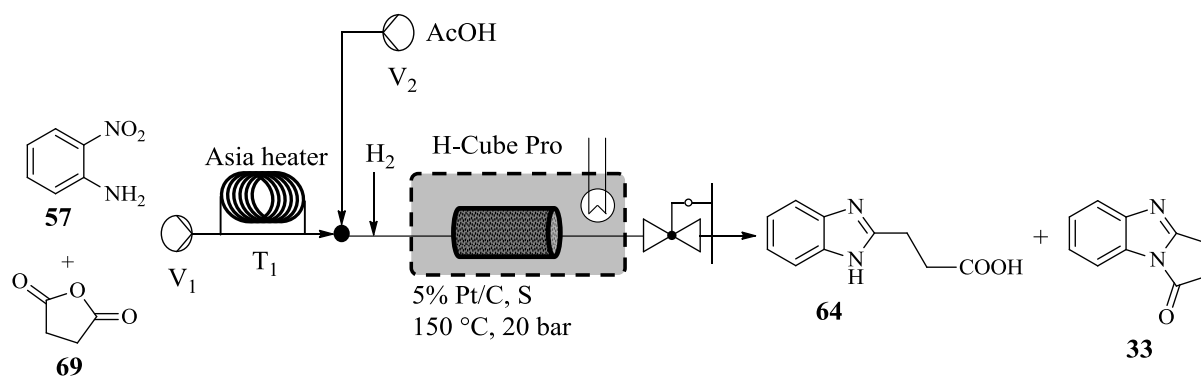


9. ábra: 2-Nitroanilin és borostyánkősav anhidrid kondenzációjának optimalizálása mikrohullámú reaktorban

Megállapítható, hogy az általunk kívánt terméket (**60**) 80 tf% toluol-20 tf% ecetsav oldószer rendszerben lehet a legkedvezőbb szelektivitással előállítani (89% **60**).

Annak érdekében, hogy elkerüljük a fentiekben említett vegyes anhidrid képződését és ezzel együtt az **52** melléktermék képződését, kísérletet tettünk az ecetsav kiváltására. A felületén szulfonsav csoportokat tartalmazó, erősen savas, Amberlyst XN-1010 ioncserélőgyanta hatékonyságának vizsgálatánál meglepő módon **62** szinte teljes szelektivitással (96%) állítható elő 200 °C-os hőmérsékleten, azonban a termékelegyben fehér tús kristályok keletkezését figyeltük meg, ami kizárja a módszer áramlásos rendszerbe integrálhatóságát.

Az acilezés mikrohullámú optimalizálásakor nyert tapasztalatokra építve az áramlásos rendszerbe integrálás során az ecetsav katalizált rendszert választottuk. Az acilezéssel és reduktív gyűrűzárással összekapcsolt áramlásos rendszerünk sematikus rajza a 10. ábrán látható. Az **57** és **69** 20 tf% ecetsav és 80 tf% toluolban elkészített oldatát egy fűthető reaktor modulba pumpáltuk, melyhez közvetlenül az H-Cube Pro[®] folyamatos áramú hidrogénező berendezést kapcsoltuk. LC-MS eredmények alapján nagy mennyiségű melléktermék képződött a hidrogénezési lépésben. A mellékreakciók visszaszorítása érdekében az acilezési lépést követően egy T alakú keverőegységen keresztül jégacet hozzáadásával növeltük az ecetsav tartalmat. Megállapítottuk, hogy **64** előállításához 3 ekvivalens **69**, 30 perc acilezési reakcióidő és a reduktív gyűrűzárási lépésben 80% ecetsav tartalom alkalmazása az optimális (72% **64**).

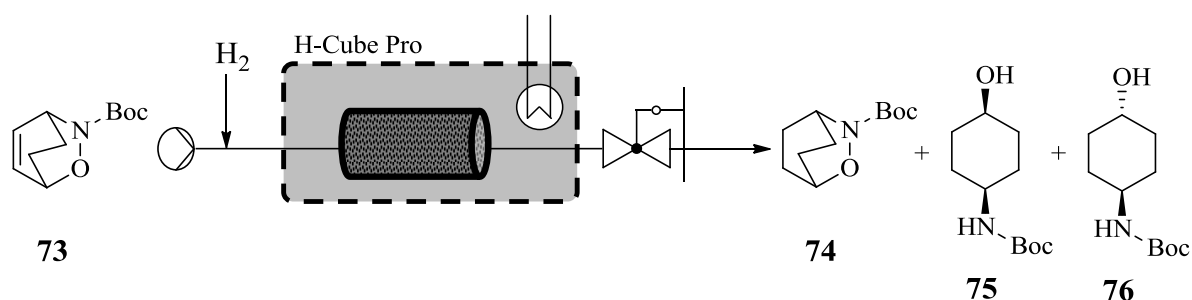


10. ábra: Az acilezési lépés integrálása a folyamatos áramú hidrogénezéshez

4.3. *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanok diasztereomerszelektív szintézise áramlós kémiai rendszerben

4.3.1 Reduktív gyűrűnyitás optimalizálása *tert*-butil-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilátból (73) kiindulva

Vizsgálatainkat a reduktív gyűrűnyitás folyamatos áramú optimalizálásával kezdtük, melyhez modellreakciónak a Boc védett *cis*-4-aminociklohexanolnak (75) a *tert*-butil-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilát (73) biciklusból kiinduló előállítását választottuk.



11. ábra: *tert*-Butil-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilát (73) áramlós kémiai rendszerben történő reduktív gyűrűnyitásának sematikus rajza

Széles hőmérséklet skálán ($T=25-150$ °C), három katalizátortöltet aktivitását és szelektivitását hasonlítottunk össze. Ezek a 10% Pd/C, 5% Ru/C, illetve a Raney-nikkel katalizátorok voltak. Annak érdekében, hogy a folyamat majd a nitrozo Diels-Alder (NDA) reakcióval is kompatibilis legyen, először abszolút tetrahidrofurán oldószerben és nitrogén atmoszféra alatt vizsgáltuk a reduktív gyűrűnyítást. A Raney-nikkel katalizátor töltetnek már 25 °C-on kiemelkedő aktivitása volt az N-O kötés hasítására (13% 75) és magasabb, 75 °C-os hőmérsékleten közel teljes szelektivitással kapjuk a várt Boc védett *cis*-4-aminociklohexanol terméket (>99%, 75).

Megvizsgáltuk az inert körülmények szükségességét is úgy, hogy az optimalizált körülmények között a reakciót normál, nem stabilizált tetrahidrofurán és légköri atmoszféra használatával végeztük. Meglepő módon a várt termék (**75**) csak minimális 1%-os mértékben, a redukált biciklikus intermedier (**74**) 57%-os mértékben képződött, emellett 42% kiindulási anyag (**73**) maradt a termékelegyben. Feltételezésünk szerint ezekben a kísérletekben az oldószer víztartalma, illetve a nem stabilizált tetrahidrofurán bomlása miatt jelen levő hidroperoxid nyomok voltak a felelősek a katalizátor deaktiválódásáért.¹¹

4.3.2 Kísérletek a nitrozo Diels-Alder (NDA) cikloaddíció és a redukzív gyűrűnyitás integrálására

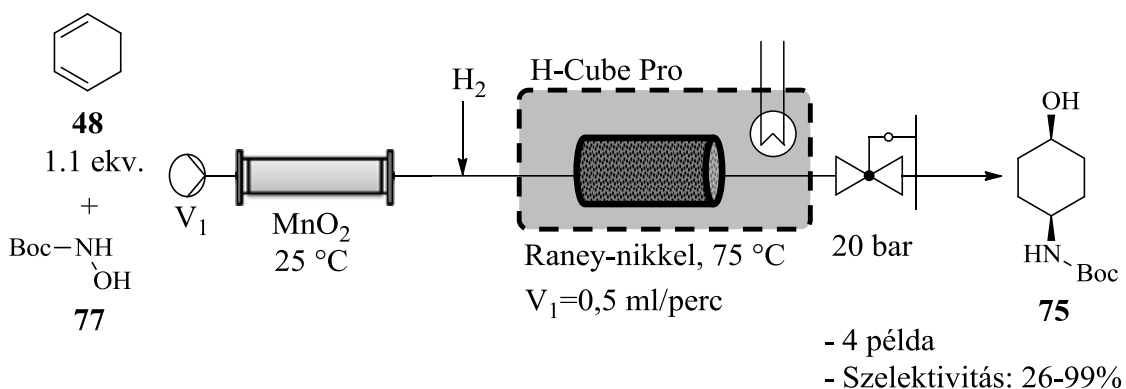
A következő lépés az NDA reakció integrálása volt a folyamatos áramú redukzív gyűrűnyításhoz (12. ábra). A hidroxámsav nitrozo reagenssé való átalakítását töltött oszlopban, heterogén MnO₂-os oxidációval valósítottuk meg. Az általunk összeállított áramlásos rendszer sematikus rajza a 12. ábrán látható. A MnO₂-vel töltött 25 °C-os Omnifit oszlopból kiáramló reakcióelegyet közvetlenül kötöttük az H-Cube Pro-ba (30 mm Raney nikkal katalizátor töltet, 75 °C, 20 bar, 0,5 ml/perc).

Kísérleteinkben 1,1 ekvivalens ciklohexadién (**48**) alkalmazásával teljes konverziót értünk el (>99% **75**). A mérés többszöri ismétlésekor a katalizátor nem várt dezaktiválódását tapasztaltuk, melyet az irodalom alapján legnagyobb valószínűséggel a mangán ionoknak a reakcióelegybe való esetleges beoldódása okozhatta. Atomabszorpciós analízis segítségével 15 ppm mangántartalom volt kimutatható a reakcióelegyből a nitrozo Diels-Alder reakció után. A MnO₂ töltet után a kereskedelemből beszerezhető SiliaMetS AMPA mangán ionra szelektív kelátképzőt töltöttünk, mely módosítással a továbbiakban nem tapasztaltuk a katalizátor dezaktiválódását.

A következő lépésben megmértük az 5g-os MnO₂ töltet kapacitását az idő függvényében. A **73**-ra vonatkoztatott konverziót 30 percenként vett minták GC mérésével határoztuk meg. Megállapítható, hogy 6 órán keresztül teljes konverzióval nyerhető a **73** termék.

Végezetül eljárásunk alkalmazhatóságának bizonyításául számos *N*-védett hidroxilaminszármazékot alakítottunk a szintetikus kémiában szintén fontos *N*-védett *cisz*-4-aminociklohexanollá (12. ábra, **79-82**).

(11) Gleason, W. S.; Lewiston, N. Deactivation of Catalysts. United States Patent Office 2,810,666, **1957**.



12. ábra: A folyamatos redukív gyűrűnyitási módszer kiterjesztése további *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanol (**79-82**) származékokra

Acetil hidroxámsavból kiindulva kiváló szelektivitást értünk el (>99%). Benzil-karbamát védőcsoport esetében szintén jó szelektivitást sikerült elérni (90%). Tekintélyes degradáció következtében alacsonyabb szelektivitást tudtunk elérni az Fmoc (66%) és 1,1-dimetilkarbamid védőcsoportot (26%) tartalmazó vegyületek esetében.

5. TÉZISEK

1. Elsőként valósítottuk meg áramlásos kémiai körülmények között a 2-metilbenzimidazol előállítását redukív, intramolekuláris gyűrűzárással 2-nitroacetanilidből kiindulva. Megállapítottuk, hogy a kidolgozott módszerrel mind a redukív hasításra érzékeny, mind a savas közegre érzékeny funkciós csoportokat tartalmazó 2-nitroacetanilidszármazékokból kiindulva kiemelkedő szelektivitásokkal (82-99%) állíthatók elő a megfelelő benzimidazolszármazékok. (III., V., VIII.)

2. Sikeresen integráltuk a 2-nitroanilin acetilezési lépését a folyamatos áramú hidrogénezéshez, mellyel a kívánt 2-metilbenzimidazol terméket 100%-os szelektivitással tudtuk előállítani. Megállapítottuk, hogy a redukció és az intramolekuláris gyűrűzárás sebessége nagyobb az alkalmazott reakciókörülmények között, mint az acetilezésé, így az ecetsavanhidrid felesleg ellenére sem keletkezik diacetilezett melléktermék. (III., V., VIII.)

3. A benzimidazol gyűrűváz előállítására általunk kidolgozott új, folyamatos áramú technológiát sikeresen terjesztettük ki laktám típusú, triciklusos benzimidazolszármazékokra is. A ω -[(2-nitrofenil)amino]- ω -oxoalkánsavakból kiindulva kiemelkedő szelektivitással (93-94%) állítottuk elő az ω -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)alkánsavakat, illetve gyűrűs imid egységet tartalmazó kiindulási anyagokból hasonlóan jó szelektivitással a benzimidazol laktámokat (86-94%). (I., IX.)

4. A mikrohullámú készülékben végzett reakciósorozattal elsőként optimalizáltuk és áramlásos rendszerbe implementálhatóvá tettük a 2-nitroanilinnek borostyánkőssavval történő kondenzációját. Megállapítottuk, hogy az ecetsav arányának pontos hangolása szükséges mind a megfelelő konverzió, mind a jó termékszelektivitás elérése érdekében. Az optimált paramétereket sikeresen alkalmaztuk az általunk kifejlesztett, új áramlásos kémiai rendszerünkbe, melynek finomhangolását követően jó szelektivitással kaptuk a 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-*il*)propánsavat. (I., IX.)

5. Elsőként valósítottuk meg áramlásos kémiai körülmények között *N*-védett *cisz*-4-aminociklohexanolszármazékok diasztereoszelektív szintézisét *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktokból kiindulva. (II., IV., VII.)

6. Elsőként valósítottuk meg *N*-védett *cisz*-4-aminociklohexanolok folyamatos áramú szintézisét 1,3-ciklohexadiénből és a megfelelő *N*-védett hidroxámsavból kiindulva oly módon, hogy a nitrozo Diels-Alder reakciót illesztettük a folyamatos áramú redukív gyűrűnyitási lépéshez. A kapcsolt eljárást sikeresen alkalmaztuk 4 másik, *N*-védett *cisz*-4-aminociklohexanolszármazék előállítására (26->99%). (II., IV., VII.)

7. Megállapítottuk, hogy az *N*-védett *cisz*-4-aminociklohexanolok folyamatos áramú szintézisekor a Raney-nikkel katalizátor dezaktiválódásának elkerülése érdekében stabilizált THF oldószer, inert közeg és mangán ionra szelektív kelátképző alkalmazása szükséges. (II., IV., VII.)

6. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK

Az általunk kidolgozott folyamatos áramú hidrogénezési eljárásnak köszönhetően a redukív gyűrűzárás 2-nitroacetanilidszármazékokból kiindulva szelektíven, enyhe reakciókörülményeken vált kivitelezhetővé. Ennek köszönhetően új út nyílt meg számtalan, szakaszos körülmények között nem, vagy csak nehezen előállítható, savas közegre, illetve redukív hasításra érzékeny benzimidazol és triciklusos benzimidazol vázra épülő gyógyszerintermedier előállítására.

A fontos gyógyszerintermedier építőelemnek számító *N*-védett *cisz*-4-aminociklohexanolszármazékok szintézisére kidolgozott enyhe körülményeket biztosító folyamatos áramú redukív gyűrűnyitási eljárás lehetővé teszi ezen származékok izomerszelektív előállítását. A szintézis kiindulási anyagául szolgáló *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok a kereskedelmi forgalomból korlátozottan és drágán szerezhetőek be, így az eljárás gazdaságosságát és származékok széles körére való

kiterjeszhetőségét biztosítja a hidrogénezési lépéshez kapcsolt nitrozo Diels-Alder reakció. A kapcsolt eljárásnak köszönhetően a szintézis kiindulási anyagaként az olcsó és könnyen beszerezhető 1,3-ciklohexadiént, illetve a beépíteni kívánt védőcsoportnak megfelelően választott stabil *N*-védett hidroxámsavakat használhatunk.

7. KÖZLEMÉNYEK

7.1 Az értekezés alapját képező közlemények

- I. Szabó, B.; Szakter, K.; Thurner, A.; Faigl, F.; Éles, J.; Greiner, I. A Novel, Domino Synthesis of Tricyclic Benzimidazole Derivatives Using Continuous Flow. *Period. Polytech. Chem. Eng.*, **2020**, 64 (1), 1–8. (Impakt faktor (2019): 1,382; Szerzői arány: 80%) <https://doi.org/10.3311/PPch.14275>.
- II. Szabó, B.; Tamás, B.; Faigl, F.; Éles, J.; Greiner, I. Diastereoselective synthesis of *cis-N*-Boc-4-aminocyclohexanol with reductive ring opening method using continuous flow. *Journal of Flow Chemistry*, **2019**, 9 (1), 13-17. (Impakt faktor (2018): 2,277; Szerzői arány: 90%) <https://doi.org/10.1007/s41981-018-00028-3>.
- III. Szabó, B.; Faigl, F.; Éles, J.; Greiner, I. A Novel One-Pot Benzimidazole Ring Formation via a Continuous Flow Selective Reductive Cyclization Method. *Curr. Org. Chem.* **2018**, 22 (19), 1940–1944. (Impakt faktor (2018): 2,029; Szerzői arány: 100%) <https://doi.org/10.2174/1385272822666180829100850>.
- IV. Szabó B.P.; Tamás B.; Faigl F.; Éles J. *Cisz*-4-aminociklohexanolszármazékok redukzív gyűrűnyitással történő diasztereoszelektív előállítására áramlásos kémiai rendszerben. In: Ádám A.A.; Kocsis M.; Ziegenheim Sz. (szerk.) XLI. Kémiai Előadói Napok – Előadásösszefoglalók, Szeged, Magyarország: Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoportja, **2018**, 148-152. (Szerzői arány: 90%) ISBN 978-963-9970-95-3.
- V. Szabó B.P.; Faigl F.; Éles J. Benzimidazol származékok szelektív, one-pot áramlásos kémiai szintézise. In: Ádám A.A.; Timár Z.; Ziegenheim Sz. (szerk.) XL Kémiai Előadói Napok – Előadásösszefoglalók, Szeged, Magyarország, Szegedi Akadémiai Bizottság, **2017**, 99-102. (Szerzői arány: 100%) ISBN 978-963-9970-83-0.

7.2 Az értekezéshez nem kapcsolódó tudományos közlemény

- VI. Kelemen. A.Á.; Szabó. B.P.; Kovács. P.; Keserű. M.Gy. The first synthesis of furo[2,3-*c*]pyridazin-4(1*H*)-one derivatives. *Tetrahedron Letters*. **2016**, 57 (1), 64-66. (Impakt faktor (2016): 2,193; Szerzői arány: 40%).

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.11.068>.

7.3 Az értekezéshez kapcsolódó szóbeli előadások

- VII. Szabó B.P.; Tamás B.; Faigl F.; Éles J. *Cisz-4-aminociklohexanol származékok redukív gyűrűnyitós módszerrel történő diasztereoszelektív előállítása áramlásos kémiai rendszerben*, *41. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2018*.
- VIII. Szabó B.P.; Faigl F.; Éles J. *Benzimidazol származékok szelektív, one-pot áramlásos kémiai szintézise*, *40. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2017*.

7.4 Az értekezéshez kapcsolódó poszter-prezentációk

- IX. Mátravölgyi B.; Szabó B.; Szakter K.; Thurner A.; Hergert T.; Faigl F.; Éles J.; Greiner I. *A Multistep Flow Synthesis of Tricyclic Benzimidazole Derivatives*. *Conference on Frontiers in Organic Synthesis Technology*, Budapest, 2019.10.16-18.
- X. Hergert T.; Mátravölgyi B.; Szabó B.; Faigl F.; Éles J.; Greiner I. *A Multistep Flow Synthesis of the Key Intermediate of Terbinafine*. *Conference on Frontiers in Organic Synthesis Technology*, Budapest, 2019.10.16-18.