



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

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

Doktori értekezés

Szerző: Szabó Balázs Péter
Témavezető: Dr. Faigl Ferenc
Konzulens: Dr. Éles János

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.; Gyógyszerkémiai Kutatólabor-I



RICHTER GEDEON

Tartalomjegyzék

1. JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
2. BEVEZETÉS	6
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
3.1 Az áramlásos kémiai rendszerek bemutatása	8
3.1.1 Az áramlásos kémia általános jellemzése.....	8
3.1.2 Az áramlásos kémia gazdasági vonatkozásai.....	13
3.1.3 Az áramlásos kémia biztonságtechnikai megközelítése.....	13
3.1.4 Az áramlásos kémiai technológia jellemzése zöld kémiai megfontolások alapján.....	14
3.1.5 Példák áramlásos kémiai technológiával megvalósított gyógyszerhatóanyagok szintézisére.....	15
3.2 Hidrogénezési reakciók megvalósítása szakaszos tartályreaktorban	17
3.3 Hidrogénezési reakciók megvalósítása áramlásos kémiai reaktorban	18
3.4 A benzimidazol alapváz gyógyszerkémiai jelentősége	20
3.4.1 A benzimidazol alapváz előállításának lehetőségei batch technológia alkalmazásával	21
3.4.2 A benzimidazolszármazékok előállításának lehetőségei áramlásos kémiai technológia alkalmazásával	24
3.5 A triciklusos benzimidazolszármazékok jelentősége	26
3.5.1 Triciklusos benzimidazolszármazékok előállítási lehetőségei batch technológia alkalmazásával	27
3.6 A <i>cisz</i> -4-aminociklohexanol alapváz vegyületek jelentősége.....	29
3.6.1 A <i>cisz</i> -4-aminociklohexanolszármazékok előállítási lehetőségei	30
3.6.2 Az <i>N</i> -védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok előállítási lehetőségei szakaszos körülmények között.....	33
3.6.3 Az <i>N</i> -védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok előállítási lehetőségei áramlásos kémiai körülmények között	33
4. SAJÁT KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK.....	35
4.1 Benzimidazol gyűrűrendszer kialakítása one-pot redukzív ciklizációs eljárással áramlásos kémiai rendszerben.....	35
4.1.1 Az optimált áramlásos kémiai rendszer alkalmazása helyettesített 2-nitroacetanilidszármazékok redukzív gyűrűzárására	38

4.1.2 Kísérletek a 2-nitroanilin (57) acilezésének és a redukív gyűrűzárásnak az integrálására	39
4.2 Benzimidazol laktámok redukív gyűrűzárással történő előállítása áramlásos kémiai rendszerben	40
4.2.1 Reduktív gyűrűzárás vizsgálata dikarbonsavakkal N-acilezett 2-nitroanilinszármazékok körében	41
4.2.2 Triciklusos benzimidazolszármazékok áramlásos kémiai előállítása kapcsolt rendszerben.....	43
4.3 N-védett <i>cis</i> -4-aminociklohexanolok diasztereomerszelektív szintézise áramlásos kémiai rendszerben.....	48
4.3.1 Reduktív gyűrűnyitás optimalizálása <i>terc</i> -butil-2-oxa-3-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilátból (73) kiindulva	48
4.3.2 Kísérletek a nitrozo Diels-Alder cikloaddíció és a redukív gyűrűnyitás integrálására	51
5. ÖSSZEFOGLALÁS	55
6. TÉZISEK	58
7. KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA.....	60
7.1 Felhasznált alapanyagok forrásai, az előállított vegyületek azonosításához használt készülékek és módszerek	60
7.2 2-Metilbenzimidazolszármazékok előállítása	61
7.2.1 2-Nitroacetanilidszármazékok szintézise (52, 55a-i).....	61
7.2.2 2-Metilbenzimidazolszármazékok szintézise <i>one-pot</i> redukív gyűrűzárásos módszerrel áramlásos kémiai rendszerben	65
7.3 Benzimidazol-laktámok folyamatos áramú előállítása.....	68
7.3.1 Kiindulási anyagok előállítása (60, 62, 63)	68
7.3.2 Acilezési reakció optimalizálása mikrohullámú reaktorban	69
7.3.3 Reduktív gyűrűzárás optimalizálása.....	69
7.3.4 Benzimidazol laktámok áramlásos kémiai szintézise redukív gyűrűzárással és hozzákapcsolt termikus dehidratálással.....	70
7.3.5 Benzimidazol laktámok áramlásos kémiai szintézise redukív gyűrűzárással, az acilezési lépés integrálásával.....	70
7.4 N-védett <i>cis</i> -4-aminociklohexanolszármazékok folyamatos áramú előállítása	71
7.4.1 <i>terc</i> -Butil-2-oxa-3-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilát előállítása (73)	71

7.4.2 <i>cisz-N-Boc-4-aminociklohexanol áramlásos kémiai szintézise redukív gyűrűnyitással terc-butil-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxiláttól.....</i>	71
7.4.3 <i>A cisz-N-védett-4-aminoalkoholszármazékok áramlásos kémiai szintézise nitrozo Diels-Alder cikloaddícióval kapcsolva.....</i>	72
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	74
9. KÖZLEMÉNYEK.....	77
10. IRODALOMJEGYZÉK.....	79

1. JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Ac	acetyl csoport
AcOH	ecetsav
Cbz	carbobenzyloxy group (benziloxikarbonil csoport)
Boc	<i>tert</i> -butiloxikarbonil csoport
BPR	back pressure regulator (túlnyomás szabályozó)
DKM	diklórometán
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
ekv.	ekvivalens
EtOAc	etil-acetát
Fmoc	fluorenilmetoxikarbonil csoport
GC	gas chromatography (gázkromatográfia)
HPLC	high pressure liquid chromatography (nagy teljesítményű folyadékkromatográfia)
MS	mass spectrometry (tömegspektroszkópia)
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidon
PG	protecting group (védőcsoport)
TFA	trifluorecetsav
THF	tetrahidrofurán

2. 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 szerepük. Ugyanakkor a vegyipar is jelentős forrásokat fektet a szintetikus módszerek innovációjának ösztönzésébe, 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 áramlásos 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 tesznek lehetővé.

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

A benzimidazol- és triciklusos benzimidazol származékok 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 e technológiák használata nem előnyös, emellett az egyes kémiai lépések összevonása is nehezen megvalósítható. Célul tűztük ki, hogy a kereskedelmi forgalomból könnyen beszerezhető 2-nitroanilinszármazékokból kiindulva egy áramlásos rendszerben valósítsuk meg az *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

gyógyszerkémiail 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-azabiciklo[2.2.2]okt-5-énből redukív 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 redukív gyűrűnyitási lépéshez kapcsolása áramlásos rendszerben.

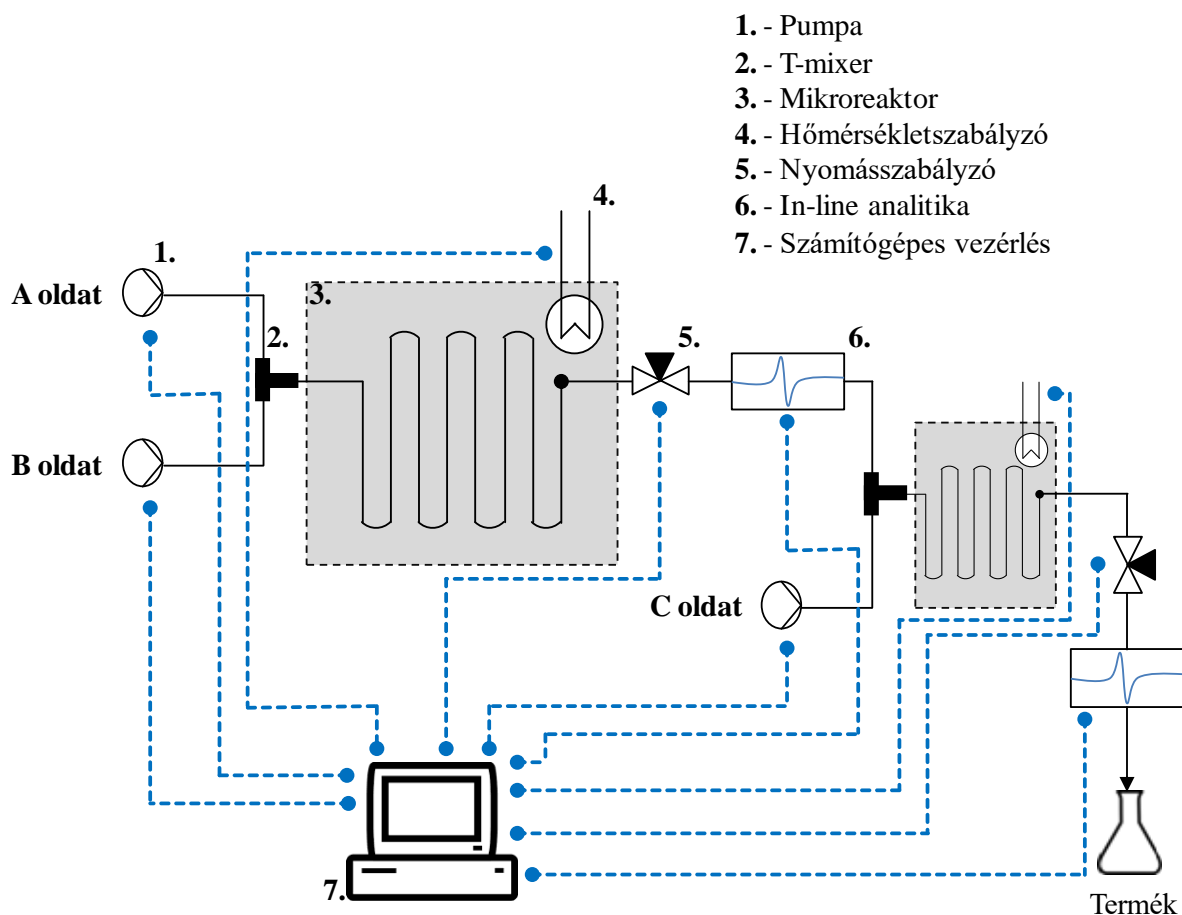
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3.1 Az áramlásos kémiai rendszerek bemutatása

3.1.1 Az áramlásos kémia általános jellemzése

A tartályreaktorban megvalósított kémiai reakciók számos hátrányos tulajdonsággal rendelkeznek, melyek között főbb példaként említhetők a méretnövelési nehézségek, illetve az eljárás makrokinetikai (keverés, adagolás) és mikrokinetikai (koncentráció, hőmérséklet, nyomás) paramétereinek inhomogenitása. Ez utóbbi tényező a termék minőségének az egyes gyártási tételek (sarzsok) közötti nagymértékű szórásához vezethet, ami a hatóságok által támasztott szigorú minőségügyi szabályoknak nem mindig felel meg. Egy reakció ipari környezetben történő méretnövelése erősen limitált a rendszer tehetetlensége és a tartály felszínének, illetve belső térfogatának a méretnövelés során kedvezőtlen irányban változó aránya miatt. A reakció méretének növelésével a keverés hatékonyságával együtt romlik a hőátadás is, ami nem csak nem várt mellékreakciókat indukálhat, de ezzel együtt a biztonsági kockázati tényezőt is jelentősen megnöveli.

Az áramlásos kémiai rendszereket gyakran modulárisan szerelik össze számos speciális, mégis könnyen integrálható egységből (1. ábra), melyek az adott reakciótól függően felelhetnek a termosztálásért, belső nyomás szabályozásáért, anyagáramok keveréséért, illetve a gáz-folyadék és folyadék-folyadék fázisok elválasztásáért. Az egyes kémiai lépések közötti intermedierek, illetve a végtermék minőségének követésére az *off-line* analitikai módszerek (reakcióelegyből kivett minták GC, HPLC, MS, NMR analízise) mellett van lehetőség *in-line* analitikai (folyamatosan működő, átfolyó detektorral rendelkező UV-VIS, FT-IR, NMR) követés beépítésére is.



1. ábra: Az áramlásos kémiai reaktorok sematikus rajza

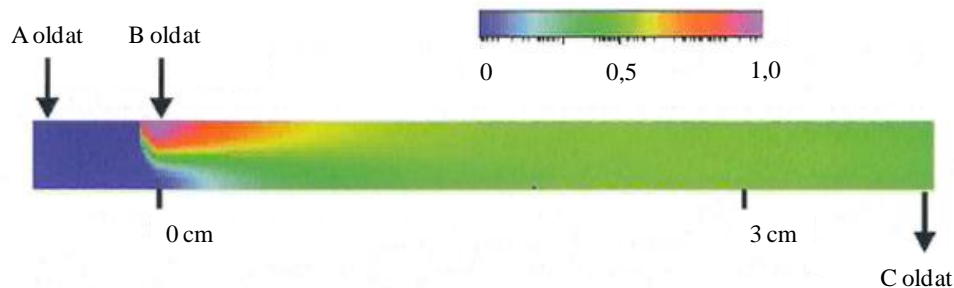
Az áramlásos kémiai reaktorok belső átmérője (ID) 10 és 1000 μm körül határozható meg, aminek köszönhetően a tradicionális batch reaktorokhoz képest nagyságrendileg nagyobb, akár $200 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ fajlagos felületet is elérhetünk (1. táblázat).

1. táblázat: Az egyes reaktor típusok felület/térfogat arányának összehasonlítása

Reaktor típusa	Felület/Térfogat [cm^2/cm^3]
Mikroreaktor; ID=100 μm	200
100 cm^3 -es lombik	1
190 dm^3 -es reaktor	0,08
1 m^3 -es reaktor	0,06

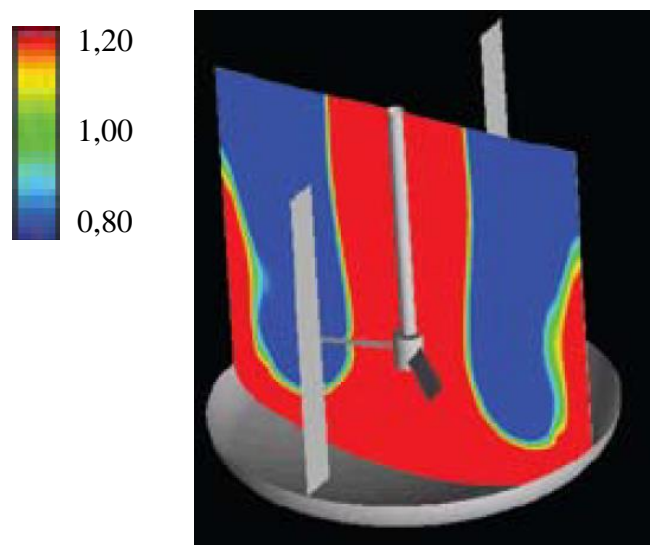
A hőmérséklet és koncentráció szabályozása legtöbbször kritikus a kémiai reakció megfelelő szelektivitásának biztosításához. Az előbb említett paraméterekre nagy hatással van a komponensek keveredésének biztosítása. A mikroreaktorokban az egyes komponensek keveredése lamináris áramlási rétegek közötti diffúzió keresztül megy végbe. Mindemellett az így kialakult lamináris áramlás meggátolja a visszaáramlást, visszaszorítva ezzel a mellékreakciók kialakulását. A 2. ábrán az látható, amikor A és B komponenseket egy

T-keverő segítségével elegyítjük egy mikroreaktorban, ahol kék szín mutatja a 100% A oldatot, a lila szín a 100% B oldatot és zöld szín jelöli A és B 1:1 arányú elegyét. Az ábrán látható, hogy B oldat beadagolási pontjától 1-2 centiméteres távolságra homogén oldat alakul ki, mely jól illusztrálja a mikroreaktorokra jellemző, kiemelkedően hatékony keveredést.²



2. ábra: Koncentrációeloszlás szimulációja a mikroreaktor keverőcsatornájában

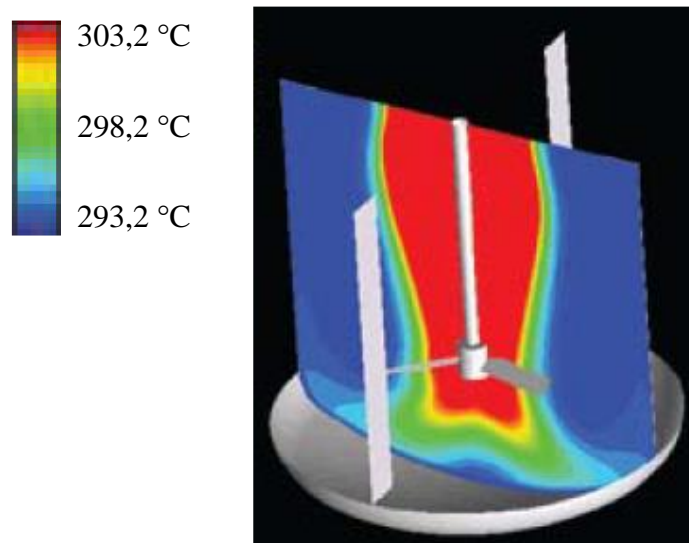
A 3. ábra azt illusztrálja, hogy a nem hatékony keverés következtében a tartályreaktorban kialakuló koncentráció-eloszlás sokkal nagyobb inhomogenitást eredményez.² Az ábrán a színskála a koncentráció ekvivalenciát jelöli, a zöld szín NaOH és HCl 1:1 arányú oldatát jelenti.



3. ábra: Koncentrációeloszlás szimulációja NaOH oldatnak HCl oldattal történő semlegesítése során 5 m³-es tartályreaktorban, 500 rpm fordulatszámú keverés alkalmazása mellett. A HCl oldat adagolása a keverőszár mellett történt.

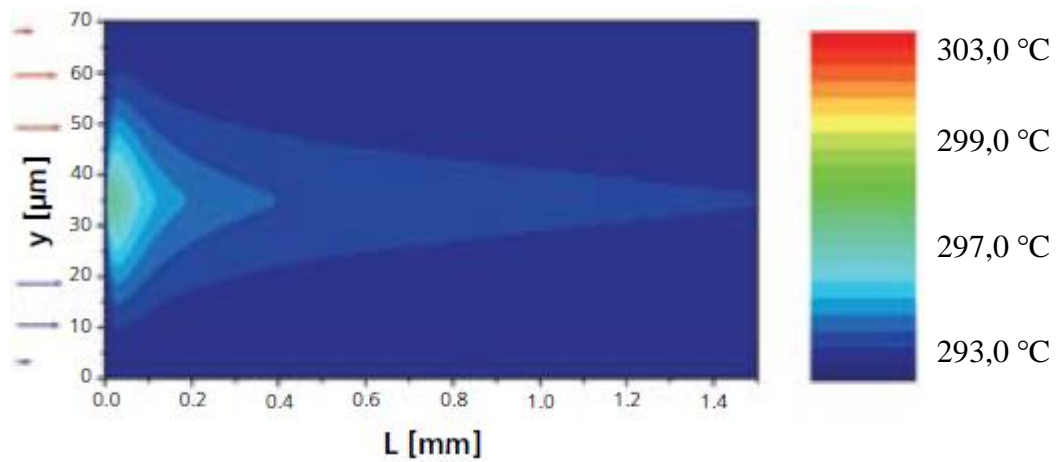
Nagy hőfejlődéssel járó, exoterm reakciók szabályozása mindig is nagy kihívást jelentett a hagyományos szakaszos reaktorokban (batch reaktorok). Ezeknek a reakcióelegyeknek a megbontása sokszor szintén nagy hőfejlődéssel játszódik le, ezért a folyamat során hűtés

szükséges. A hőfejlődés mértéke függ a reakció volumenétől, melynek növelésével nő a lehetősége, illetve a veszélye egy esetleges „runaway” bekövetkezésének (hirtelen hőmérsékletemelkedés miatti reakció gyorsulás, kihalzás). A 4. ábrán látható egy 5 m³-es tartályreaktorban NaOH és HCl oldatok elegyítésénél fellépő kezdeti hőmérsékleteloszlás.² A tartályreaktort nem termosztálták, a felszabaduló hő az exoterm reakcióból származik, hűtés csak a reaktor falán lehetséges. Az eredmények alapján elmondható, hogy erős hőmérsékletgradiens figyelhető meg a reaktor falától a reaktor centrumáig. Lokálisan melegebb pontok kialakulása, illetve a reakcióhő akkumulációja esetén jelentősen nő az esélye a nem várt mellékreakcióknak és bomlási folyamatoknak.



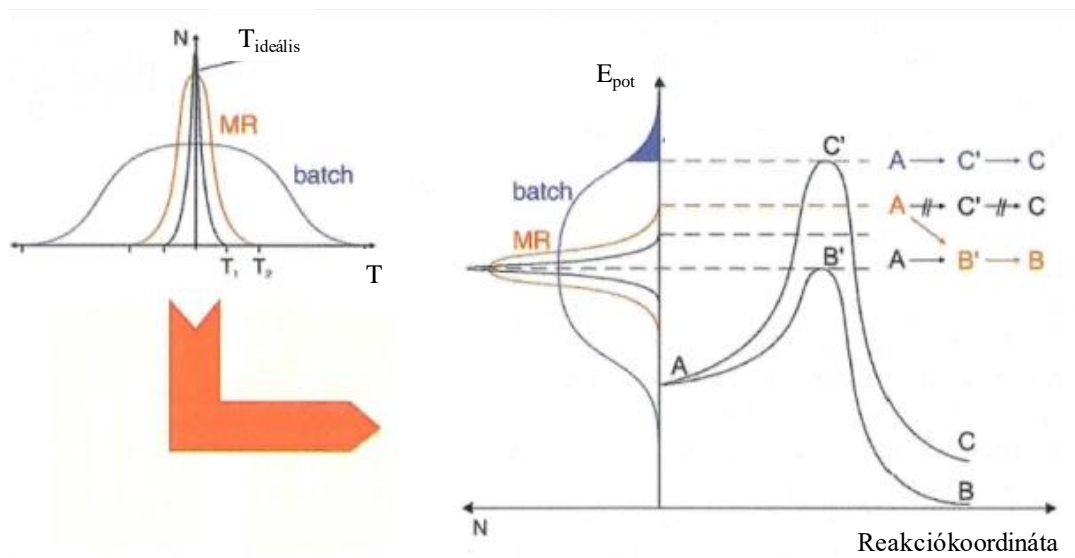
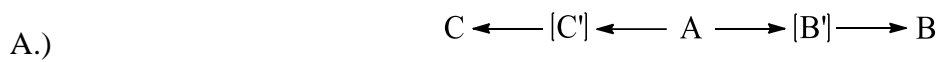
4. ábra: Hőmérsékleteloszlás szimulációja NaOH oldatnak HCl oldattal történő semlegesítése során, 500 rpm fordulatszámú keverés alkalmazása mellett. HCl oldat adagolása a keverőszár mellett történt.

A nagy fajlagos felületnek köszönhetően a mikroreaktorok sokkal hatékonyabban abszorbeálják a reakció során képződő hőt, mint a tartályreaktorok. A mikroreaktorokban is detektálható két reagens keveredésénél felszabaduló hő, de ez a hőmennyiség sokkal kisebb mértékű. Mindezen felül pár milliméter reaktor úthossz elegendő, hogy a reagensáram visszahűljön a hűtőközeg hőmérsékletére és izotermikus reakciókörülményeket nyerjünk (5. ábra).²

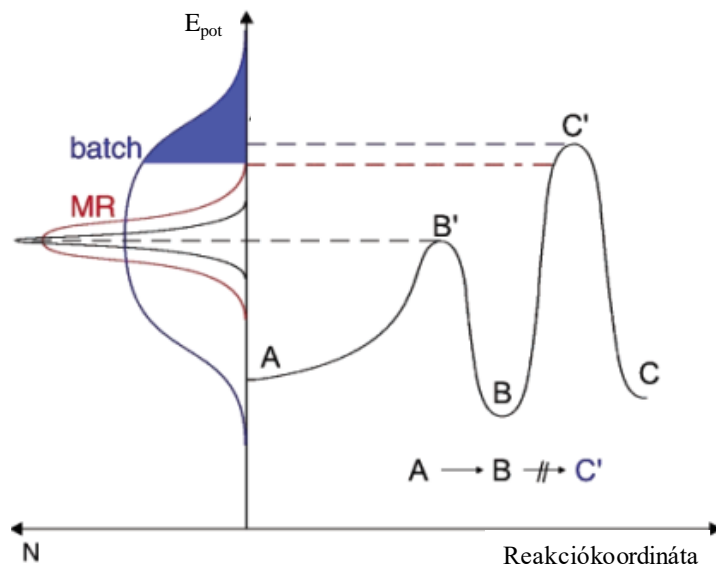
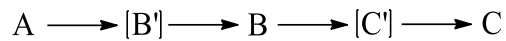


5. ábra: Hőmérsékleteloszlás szimulációja a mikroreaktor keverőcsatornájában

Ahogy azt az előzőekben tárgyaltam, a tartályreaktorokban nehezen kivitelezhető a precíz hőmérsékletszabályozás, ezért az alkalmazott technológiától és készüléktől függően jelentős hőmérsékletgradiens figyelhető meg a reakcióelegyben a beállított köpenyhőmérséklethez képest. Ez segítheti nem kívánt mellékreakciók lejátszódását (6/A. ábra; A-ból szelektíven B termék képződik), illetve hőérzékeny termék esetében annak bomlását (6/B. ábra; B termék bomlása gátolt C melléktermékké). A mikroreaktorok akár 0,1 °C pontosságú hőmérsékletszabályzásának köszönhetően kivitelezhetővé válik az, hogy csak a kívánt reakció energiagátjának megfelelő hőenergiát közöljük a reakcióval.³



B.)



6. ábra: Hőmérsékletszabályzás minőségének hatása a reakciókinetikára²

3.1.2 Az áramlásos kémia gazdasági vonatkozásai

A gyógyszerhiány jelentős hatással van a közegészségügyre, ennek megfelelően a szabályozó hatóságok minden évben nyomon követik és jelentik a gyógyszerellátásban mutatkozó hiányosságokat.^{4,5} Az FDA jelenlegi listáján 80 olyan hatóanyag szerepel (közülük a WHO adatbázisában 30, míg az EMA adatbázisában 8), amely nélkülözhetetlen gyógyszer. Az imént említett lista esszenciális, gyakran használt gyógyszereket foglal magában, mint antibiotikumokat, rákellenes szereket, szív- és érrendszeri gyógyszereket, valamint érzéstelenítőket. A kialakult gyógyszerhiánynak számos oka van. Az FDA 2018-ban készült jelentése szerint a gyógyszerhiányhoz vezető okok a gyógyszergyártás minden szakaszával szoros összefüggésbe hozhatók, ezek közül a legkritikusabbak közé a gyártás során felmerülő problémák tartoznak.⁶ Annak érdekében, hogy a jelenlegi gyógyszerhiányt elhárítsuk, emellett a jövőbeli kialakulását meggátoljuk, elengedhetetlenül szükséges a gyártás rugalmasabbá tétele. A legtöbb jelenleg alkalmazott gyógyszergyártó eljárás többlépéses szintézisből, illetve az ezekhez tartozó feldolgozási, tisztítási és izolálási lépésekből áll, melyeket szakaszos technológiával valósítanak meg.

Az a képesség, hogy folyamatos rendszerekben állítsák elő a gyógyszereket (összekapcsolt folyamatok alkalmazásával) a hatóanyag szintézisétől a betegnek adható gyógyszerkészítményig, megbízhatóbb, jobban reprodukálható és hatékonyabb

gyógyszergyártást tenne lehetővé. Az ilyen folyamatos technológiai megközelítések belső rugalmassága konkrét megoldásokat is kínál a termelési ráta tényleges kereslethez történő nyomon követésére.

Az EU-n és Észak-Amerikán kívüli egyéb nagy piacokat, például Brazíliát és Afrikát különösen súlyosan érinti a gyógyszerhiány, azonban nyilvános információ, a gyógyszerhiányra vonatkozó globális adatbázis hiányában nehézkes teljes képet kapni.

3.1.3 Az áramlásos kémia biztonságtechnikai megközelítése

A kis reaktortérfogatnak köszönhetően az áramlásos rendszerek alkalmazásával a biztonság is növelhető, mivel a veszélyes és/vagy toxikus reagenseknek kis anyagmennyisége vesz részt adott időben a reakcióban. Ezen felül, az általában rövid tartózkodási idő miatt, a szakaszos körülmények között nehezen kezelhető, instabil intermedierek szelektív reakciói is hatékonyabban megvalósíthatók. A reakciósebesség növelésének egyik legkézenfekvőbb eszköze, a katalizátorok használata mellett, a hőmérséklet növelése. Azonban batch reaktor alkalmazásakor ezt az alkalmazott oldószer forráspontja korlátozhatja. Magasabb reakcióhőmérséklet elérése érdekében magas forráspontú oldószerek, mint például DMF, DMSO, NMP használata szükséges, azonban az ilyen típusú oldószerekből a végtermék kinyerése nehézkessé válhat. Áramlásos rendszerben nyomásszabályzó egység (back pressure regulator, BPR) beszerelésével - az oldószer és reaktánsok termikus stabilitásától függően - a reakció hőmérsékletének maximuma széles határok között biztonságosan szabályozható. Az áramlásos kémiában a méretnövelést a szakaszos technológiák méretnövelésénél egyszerűbben, három különböző megoldással valósíthatjuk meg. Ezek közül legegyszerűbb a folyamat hosszabb ideig való futtatása (scaling out), a második esetben több reaktor párhuzamos üzemeltetésével érhetjük el a nagyobb produktivitást (numbering up), a harmadik esetben nagyobb áramlásos reaktortérfogatot alkalmazva változatlan tartózkodási idő mellett nagyobb anyagáramot tudunk használni (scaling up).

3.1.4 Az áramlásos kémiai technológia jellemzése zöld kémiai megfontolások alapján

A továbbiakban az áramlásos kémiának a batch kémiához képest mutatott további előnyeire térek ki, a zöld kémiai megfontolások vonatkozásában. Általánosságban megállapítható, hogy a hagyományos gyártástechnológiák alkalmazásával 1 kg hatóanyag (API: Active Pharmaceutical Ingredient) szintézise során 25-100 kg közötti hulladék keletkezik, mely egyrészt növeli a gyártás költségigényét, másrészt jelentős környezeti terhet

is jelent (2. táblázat).⁷ Csak az Amerikai Egyesült Államok gyógyszeriparában a metanol 44.8 millió kg/év, a diklórmétán 22.3 millió kg/év, míg a toluol 12.1 millió kg/év hulladékot generál.

2. táblázat: Az egyes vegyipari szektorokra jellemző éves termelési és E-faktor értékek

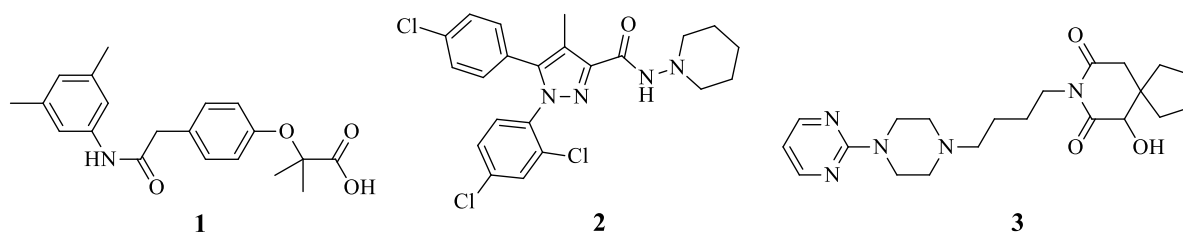
Ipari szegmens	Termelés [tonna/év]	E-faktor [kg hulladék/kg termék]
Bulk vegyszerek	10 ⁴ -10 ⁶	<1-5
Finomkémiai ipar	10 ² -10 ⁴	5->50
Gyógyszeripar	10-10 ³	25->100

A környezetvédelmi szabályzások folyamatos szigorodása, illetve a hulladék ártalmatlanítási költségének drasztikus emelkedése egyre nagyobb hajtóerőt jelent a hatékonyabb és zöldebb technológiák alkalmazására.⁸ A batch eljárások energiafelhasználása közel sem mondható hatékonynak, nagy kapacitású hűtő- vagy fűtőenergiát termelő egységek alkalmazását követeli meg. Gazdasági elemzések alapján megállapítható, hogy abban az esetben, ha egy gyártást batch technológia helyett folyamatos áramú reaktorban valósítanak meg, az eljárás energiaigénye akár 40%-kal csökkenthető.^{9,10} A költségek és káros környezeti hatások további csökkentésének másik nagy területe a kisebb mértékű reagensfelesleg és oldószer felhasználása. Batch körülmények között azonban az oldószer mennyiségének csökkentésével romlik a hőátadás hatékonysága, így a precízebb termikus szabályzás érdekében a reagens lassabb adagolása szükséges, mely így jelentősen megnövelheti a gyártás idejét. Az áramlásos reaktorok esetében a hőmérséklet kiemelkedően jó szabályozhatósága miatt a reagens oldhatóságától függően tetszőleges nagy koncentrációkban, akár oldószermentes (neat) körülmények mellett is precíz reakcióvezetés valósítható meg.¹¹ A minimalizált hulladék kibocsátás és energiafelhasználás mellett a költségek további csökkenése kisebb létesítmény létrehozásával érhető el. Míg egyes becslések szerint a batch gyártóüzemek beruházási költsége nagyságrendileg 3000 US \$/m², addig egy gyógyszer teljes flow-szintézise a formulázással együtt akár egy konténerben is megvalósítható.

3.1.5 Példák áramlásos kémiai technológiával megvalósított gyógyszerhatóanyagok szintézisére

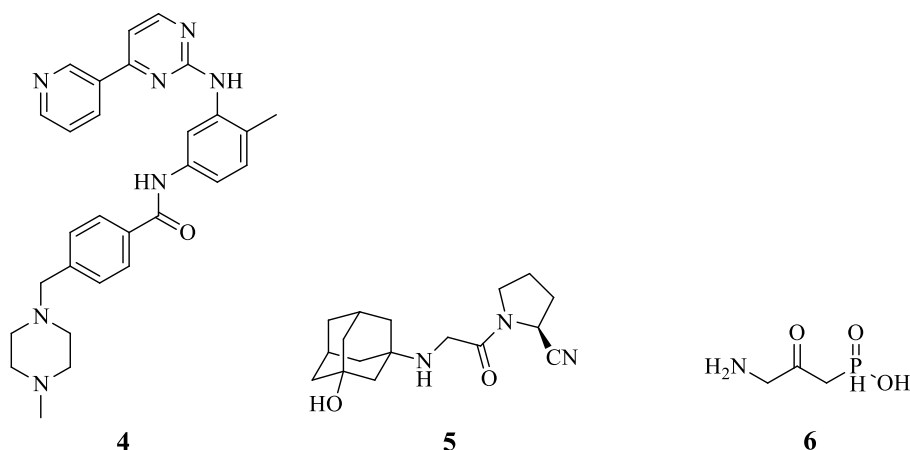
Az első publikált, áramlásos rendszerben megvalósított hatóanyagok szintézise (efaproxiral **(1)**, rimonabant **(2)**, 7. ábra) a 2000-es évek elejére tehető.¹² A fent felsorolt előnyös tulajdonságok miatt az akadémiai kutatócsoportok mellett a gyógyszeripar is hamar céljaul

tűzte ennek az új technológiának az elsajátítását. Az első jelentősebbnek mondható, áramlások kémiai megvalósított szintézist a Bristol-Myers Squibb kutatói publikálták 2008-ban. Eljárásukkal a szerotonin receptor (5-HT_{1A}) parciális agonista buspironból annak fő aktív metabolitját, a 6-hidroxibuspiront (**3**, 7. ábra) állították elő.¹³



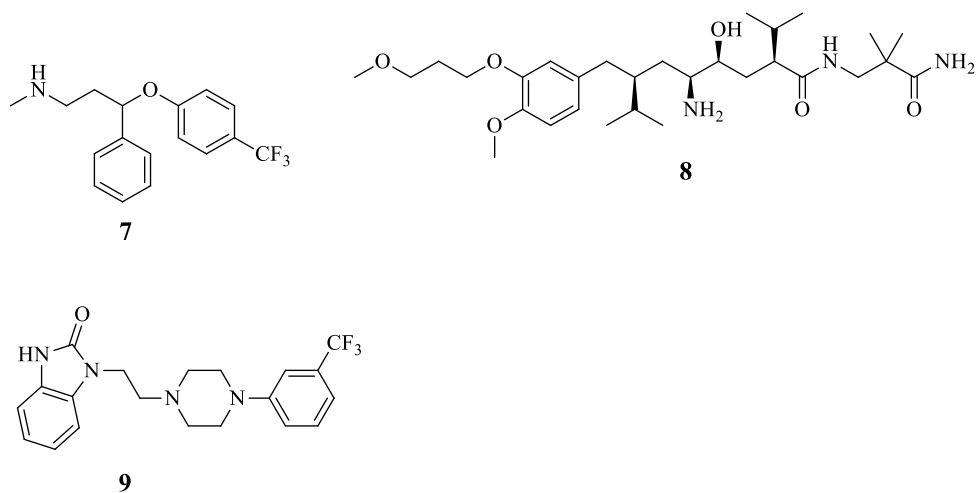
7. ábra

A Novartis már sikeresen valósította meg a tirozin kináz inhibitor imatinib (**4**)¹⁴ és az antidiabetikus vildagliptin (**5**) hatóanyagok áramlások kémiai szintézisét (8. ábra).¹⁵



8. ábra

További példaként megemlíthető továbbá az AstraZeneca gastro-oesophagealis reflux betegség indikációban fejlesztett célmolekulájának (AZD6906 (**6**), 8. ábra) az előállítás,¹⁶ valamint az Eli Lilly antidepresszáns fluoxetine (**7**),¹⁷ és az MIT kutatócsoportja által publikált magas vérnyomás elleni aliskiren (**8**) szintézise.¹⁸ Végül, de nem utolsósorban említendő a Richter Gedeon által megvalósított flibanserin (**9**) totálszintézis áramlások technológiával (9. ábra).¹⁹



9. ábra

Az áramlós kémia nemcsak a gyártás során, hanem a gyógyszerkutatás szintjén is hatalmas előnyökkel bír a hagyományos kémiához képest, melyet mi sem bizonyít jobban, mint az, hogy a Pfizer kutatólaborjaiban a „nanomole-scale high-throughput” technológia alkalmazása több mint napi 1500 reakció vizsgálatát teszi lehetővé.³

Az eddig felsorolt előnyös tulajdonságait összegezve nem meglepő, hogy az áramlós kémia a legdinamikusabban fejlődő technológia, melyet gyógyszerhatóanyagok és intermedierek szintézisére alkalmaznak. Az áramlós kémiához időről időre újabb technológiák csatlakoznak, melyek közül kiemelendő a mikrohullámú-, foto- és elektrokémia, illetve kromatográfiai technológiák. A MEPI (la Maison Européenne des Procédés Innovants) frissen megjelent közleménye 50 európai gyógyszervállalat bevonásával végzett közvélemény-kutatás eredményét tartalmazza, mely szerint az áramlós rendszerek telepítésének és fejlesztésének legfőbb okai a biztonságosabb munkavégzés, a versenyképesség megőrzése, és a termék minőségének pontosabb biztosítása.⁸

3.2 Hidrogénezési reakciók megvalósítása szakaszos tartályreaktorban

A heterogén katalitikus eljárások, ezen belül is a hidrogénezés széles körben elterjedtek a vegyipar minden területén. A szakaszos technológiai megvalósítások főbb hátrányai közé sorolhatók a katalizátor nehézkes visszaforgathatósága és regenerálhatósága, az alkalmazott technológiában bekövetkező erózió, a biztonsági tényezők, illetve a kis hatékonyságú fázisérintkeztetés.²⁰

A hidrogén, pirofóros katalizátorok, gyakran gyúlékony oldószerek, illetve a redukációs folyamatok során képződő instabil intermedierek együttes jelenléte miatt ez a reakciótípus

kiemelt biztonsági óvintézkedéseket követel meg a tüzesetek és szélsőséges esetben robbanás elkerülése érdekében.^{21,22} A reakció vezetésének minden lépésénél kerülni kell a katalizátor levegővel való érintkezését, ezen felül a hidrogén reakcióelegyhez adását megelőzően a tartályreaktor légterét nitrogén vagy argon gázzal inertizálni szükséges. A légköri nyomáson és szobahőmérsékleten végzett hidrogénezések tekinthetők a legbiztonságosabbnak, azonban amikor ezt a reakció aktiválási energiáját megköveteli, szükséges a túlnyomás, illetve melegítés alkalmazása, ami a robbanás kockázatát növeli. A szilárd katalizátorszemcsék nagy sebességű kevertetése a tartály belső falának, illetve a keverőelemek felületének erózióját okozza, növelve ezzel az amortizációs költségeket.^{23,24} Különösen a szilárd/folyadék/gáz heterogén reakciók kinetikájában játszik kulcsszerepet a megfelelő kevertetés. Nem elégséges kevertetés esetén a katalizátor felületén hidrogénhiány alakul ki, ami csökkenti a reakciósebességet és nem kívánt mellékreakciókat is indukálhat.

Általánosságban elmondható, hogy szakaszos körülmények között a katalizátor, a reaktánsok és az oldószer együtt keverednek a reakció lejátszódásáig, ezután a reakcióelegyet a katalizátortól szűréssel választják szét. Mivel ezt a szeparációs lépést legtöbbször vákuum alatt végzik, ez a pirofóros katalizátor és gyúlékony oldószer együttes jelenléte miatt kiemelten veszélyes technológiai lépés. Fontos kiemelni továbbá, hogy a katalizátorok magas beszerzési és megsemmisítési költségének, illetve az egyre szigorodó környezetvédelmi szabályozásoknak következtében az ipar egyre nagyobb figyelmet fordít a katalizátorok regenerálására és visszaforgatására.

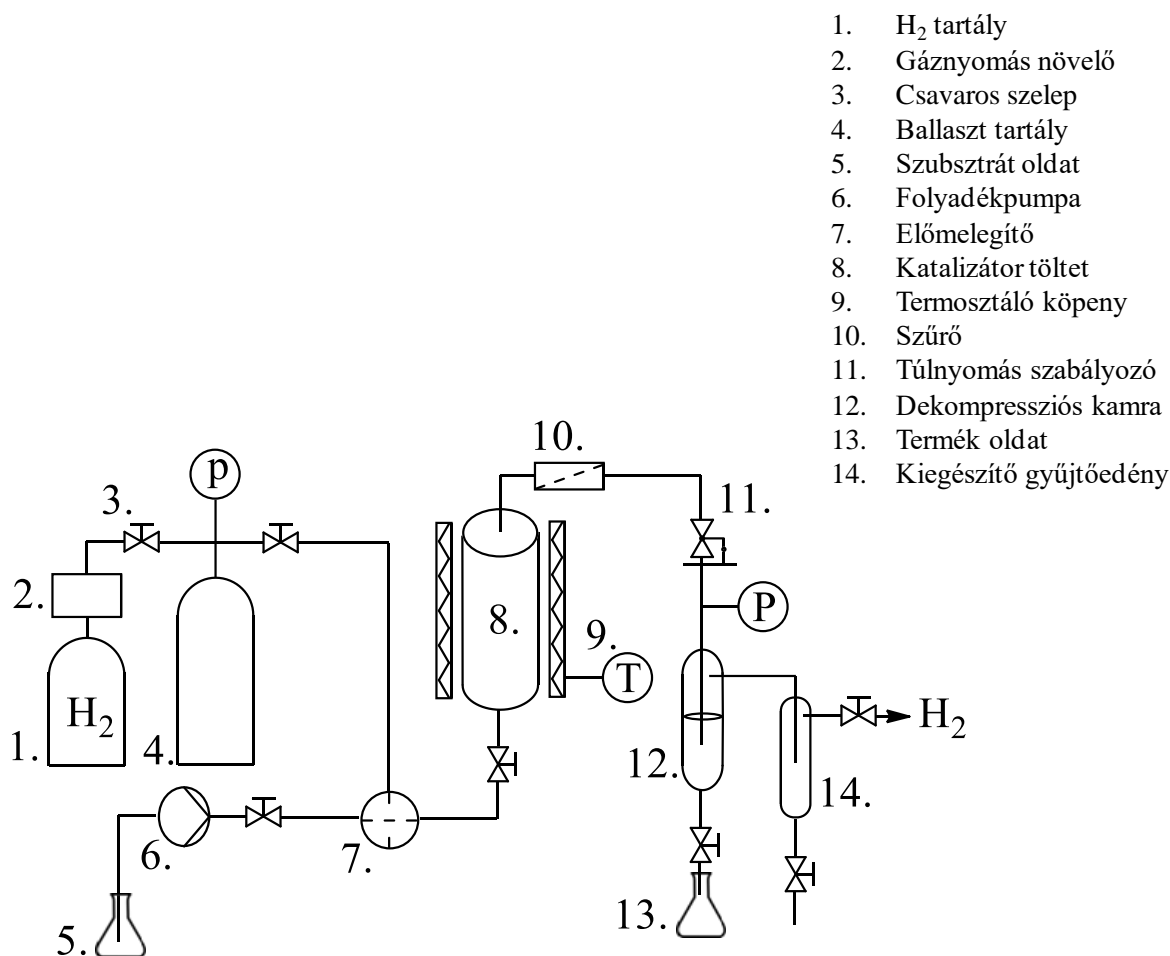
A háromfázisú rendszereknél alkalmazott kevertetés és hőmérséklet szabályzás hatékonysága nagy befolyással bír nemcsak a reakció konverziójára, de annak regio-, kemo- és sztereoselektivitására is. A heterogén katalitikus hidrogénezési eljárások esetében a leggyakrabban előforduló mellékreakció a hidrogenolízis, mely C-C, illetve C-heteroatom közötti kovalens kötés hidrogén hatására történő felhasadását jelenti.^{25,26} Ahogy az az irodalomból jól ismert, a szerves halogénvegyületek hidrodehalogénezési reakcióra való hajlandóságát a következő sorrend jellemzi $I > Br > Cl \gg F$. Ez a szabály a C-halogén kötések disszociációs energiáival van összefüggésben (C-I, 53 kcal/mol; C-Br, 67 kcal/mol; C-Cl, 81 kcal/mol; C-F, 109 kcal/mol).²⁷ Figyelembe véve a szubsztrát szerkezetét, a C-halogén kötés hasadása legkevésbé az alifás szénláncú halogénszármazékoknál, leginkább a benzil helyzetű halogénszármazékoknál kedvezményezett (alifás < aromás < vinil < allil < benzil).²⁷ Szerves szintetikus szempontból gyakori előfordulásuk miatt fontos megemlíteni még az alkoholt,^{28,29} amin³⁰ és karbamát^{31,32} funkciós csoportok hidrogenolízisét.

3.3 Hidrogénezési reakciók megvalósítása áramlásos kémiai reaktorban

Az elmúlt évtizedben egyre több tanulmány áll rendelkezésre arról, hogy az áramlásos rendszerben végzett hidrogénezés jelentősen javítja a redukción alapuló átalakítások széles skálájának hatékonyságát.^{33,34}

Áramlásos technológiákban a katalizátort egy oszlopba töltve alkalmazzák, így a reakcióelegy átáramlását követően a katalizátor az oszlopban marad, a reakció és szeparálás egyidejűleg valósul meg. Másrészt a katalizátor a levegőtől mindvégig elzárva marad, ennek köszönhetően pedig a robbanásveszély inert közeg alkalmazása nélkül is elkerülhető. Mindemelllett a katalizátor visszaforgatása, regenerálása is leegyszerűsödik, és általában jelentősen növelhető a katalizátor élettideje. A katalizátor aktivitásának csökkenése esetében a technológia folyamatossága párhuzamosan kötött tartalék katalizátor töltetekkel könnyen megvalósítható.

Egy általános, folyamatos áramú hidrogénezéshez alkalmazott berendezés sematikus rajza a 10. ábrán látható. A kiépítés legfőbb hátránya a nagy nyomás alatt, nagy mennyiségű hidrogént tartalmazó palack használata, ami robbanásveszélyessége miatt jelentős kockázatot jelenthet.³⁵ Mindemelllett a hidrogénpalackból történő adagolásának precíz és reprodukálható megvalósítása bonyolult és nehézkes. Előnyként említendő meg, hogy mivel a katalizátor szűrése a reakcióval egyidejűleg végbemegy, az egyedüli szükséges feldolgozási lépés az oldószer eltávolítása.



10. ábra: Folyamatos hidrogénező berendezés sematikus rajza³⁵

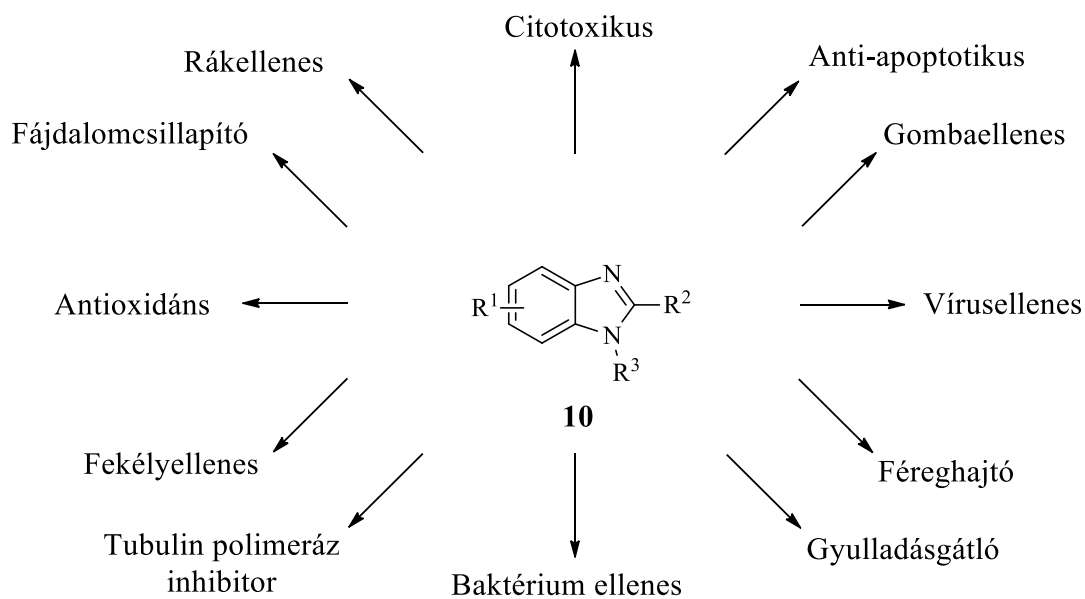
Az áramlásos hidrogénező rendszerek számos kulcsfontosságú előnye mellett laboratóriumi kísérletekhez felhasználóbarátak a ThalesNano cég által forgalmazott H-Cube[®] termékcsalád készülékei, melyek a szilárd-folyékony-gáz háromfázisú reakciók biztonságos, precíz és reprodukálható reakcióvezetését teszik lehetővé (11. ábra).³⁶ Ez egy kompakt áramlásos kémiai eszköz, mellyel a heterogén katalitikus hidrogénezéseket 25-150 °C hőmérsékleten és atmoszféricustól 100 bar-ig terjedő nyomáson végezhetjük el. Ennek a technológiának egyik legfőbb előnye, hogy a reakcióhoz szükséges hidrogént desztillált vízből *in situ* állítja elő elektrolízis segítségével. Ennek köszönhetően egyszerre csak kis mennyiségű hidrogéngáz van jelen, jelentősen biztonságosabbá téve ezzel az eljárást. Az előre töltött katalizátor oszlopokkal (ID=30×4 mm, 100-200 mg katalizátor/oszlop) a katalizátort kimosódás mentesen, plusz szűrési lépés nélkül lehet elválasztani a reakcióelegytől. A berendezés lehetővé teszi a reakció előrehaladásának és paramétereinek (áramlási sebesség, katalizátor hőmérséklet, nyomás, hidrogénnyomás) folyamatos monitorozását és módosítását, ezzel is támogatva a kísérletek könnyű reprodukálhatóságát és optimalizálását.³⁷



11. ábra: H-Cube Pro, folyamatos áramú hidrogénező berendezés

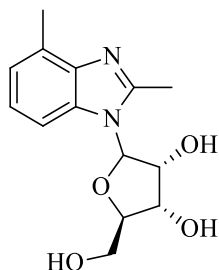
3.4 A benzimidazol alapváz gyógyszerkémiai jelentősége

Köszönhetően széles körű biológiai aktivitásuknak, a benzimidazolszármazékok (**10**) fontos szerepet játszanak a gyógyszerkutatásban, és nélkülözhetetlenek számos terápiás területen. Ezek közül kiemelendők az onkológia,^{38,39,40} vírusellenes szerek,^{41,42} gyulladásgátlók,⁴³ vérnyomáscsökkentők,⁴⁴ fekélyellenes szerek,⁴⁵ fájdalomcsillapítók,⁴⁶ gombaellenes szerek,⁴⁷ antibakteriális szerek^{48,49} és féreghajtók⁵⁰ (12. ábra).



12. ábra: A benzimidazolszármazékok főbb indikációs területei

A legjelentősebb természetben előforduló benzimidazolszármazék az *N*-ribozildimetilbenzimidazol (**11**, 13. ábra), mely a B₁₂ vitaminban a kobaltion axiális ligandjaként szolgál.⁵¹

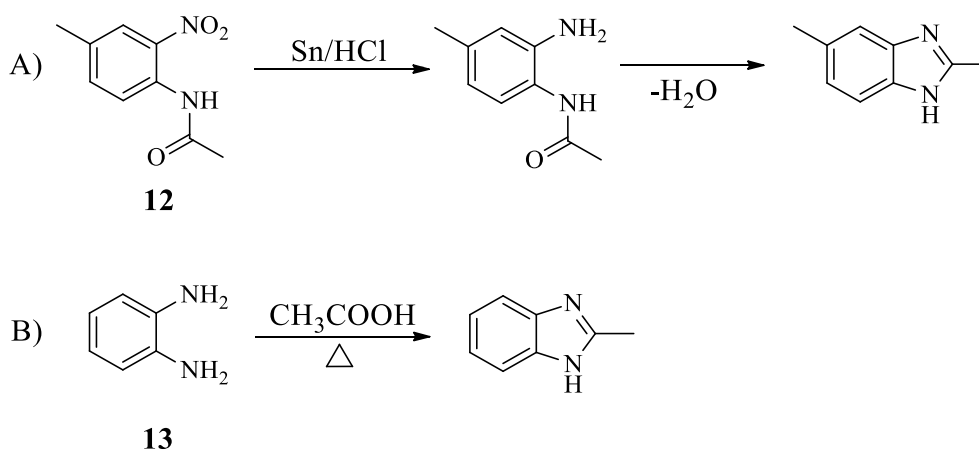


11

13. ábra: Az *N*-ribozildimetilbenzimidazol szerkezete

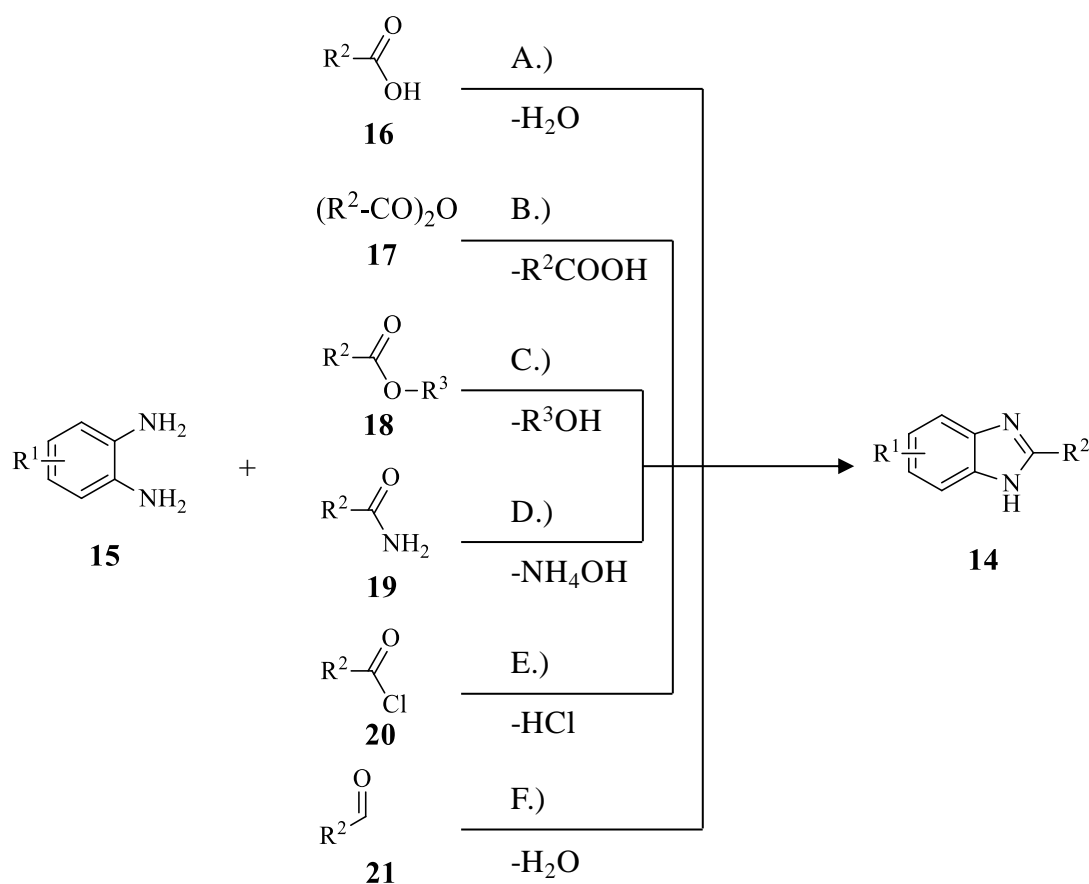
3.4.1 A benzimidazol alapváz előállításának lehetőségei batch technológia alkalmazásával

A benzimidazol gyűrűváz első szintézisét Hoebrecker valósította meg 1872-ben, *N*-(4-metil-2-nitrofenil)acetamid-ból (**12**) kiindulva, a nitrocsoport ón jelenlétében sósavas közegben történő redukciójával, majd ezt követő vízkilépési reakcióval (14. ábra, A út). Pár évvel később Ladenburgnak az *o*-feniléndiamin (**13**) ecetsavas refluxáltatásával sikerült a kívánt gyűrűváz előállítása (14. ábra, B út).^{52,53}



14. ábra: A benzimidazol gyűrűváz első előállítási módszerei

A 2-szubsztituált benzimidazolszármazékok (**14**, **15**. ábra) szintézisét széles körben tárgyalja az irodalom. A legelterjedtebb eljárások kiindulási anyagai szubsztituált *o*-feniléndiaminszármazékok (**15**); a leggyakrabban előforduló előállítási módszereket a 15. ábrán mutatom be.

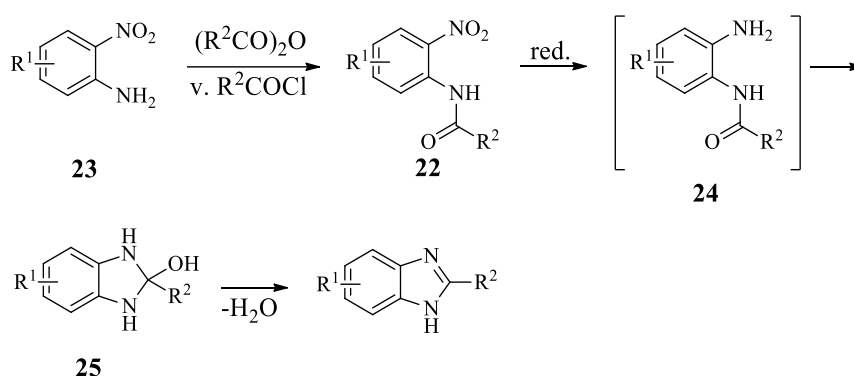


15. ábra: A 2-szubsztituált benzimidazolszármazékok előállítási lehetőségei *o*-feniléndiaminszármazékokból kiindulva

Karbonsavakkal (16) történő gyűrűzárás a hangyasav kivételével csak lassan és magas hőmérsékleten (>100 °C) megy végbe, és általában szükséges savas katalizátor használata, mint például polifoszforsav⁵⁴ vagy sósav.⁵⁵ Elterjedt még Lewis-savak, mint AlMe₃,⁵⁶ BF₃,⁵⁷ Al₂O₃⁵⁸ és trifenilfoszfin oxid katalizátorok használata^{59,60} (15/A. ábra). Karbonsavanhidridek (17) esetében nem szükséges vízelvonószer használata, de az *N*-acilezett melléktermék képződésének visszaszorítása érdekében fontos a reagensek molaránya és az adagolás körülményei (15/B. ábra).⁵² Észterekkel (18) történő gyűrűzárás esetében szintén magas hőmérsékletet kell alkalmazni, ilyen körülmények között a képződő R³-OH alkohol könnyen *N*-alkilezési mellékreakciót indukálhat (15/C. ábra).⁶¹ Amidokat (19) ritkábban használnak benzimidazol szintézisre, a reakció során magas, akár 200-250 °C-os hőmérséklet is szükséges lehet (15/D. ábra).⁶² A savkloridokat (20) *o*-feniléndiaminokkal reagáltatva 2-szubsztituált benzimidazolonkat állíthatunk elő, illetve a kísérleti körülményektől függően monoacilezett vagy diacilezett *o*-feniléndiaminokat kaphatunk melléktermékként (15/E. ábra).^{63,64} Aldehydekekkel (21) való reakció során a gyűrűzárás Schiff-bázis intermedieren keresztül játszódik le (15/F. ábra). Mivel a reakció egy oxidációs lépést is

tartalmaz, így azt oxidatív körülmények közt hajtják végre. Oxidatív ágensként leggyakrabban a levegő oxigénjét,⁶⁵ vagy rézsókat alkalmazhatnak (pl. $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$),⁶⁶ de egyéb, toxikus reagensekre is van példa az irodalomban, mint $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$,^{67,68} $\text{PhI}(\text{OAc})_2$,⁶⁹ $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ⁷⁰ vagy PbO_2 .⁷¹

Egy másik, gyakran alkalmazott kiindulási anyag típus az acilezett 2-nitroanilinszármazékok (**22**), melyeket szubsztituált 2-nitroanilinszármazékok (**23**) karbonsavanhidridekkel vagy karbonsavkloridokkal végzett acilezésével kaphatunk (16. ábra). A nitrocsoport dezaktiváló, illetve sztérikus hatása miatt az acilezéséhez erélyesebb körülményeket kell használni.⁷² Második lépésként a nitrocsoport redukciója következik, melyet megvalósíthatunk hidridekkel, mint LiAlH_4 ,⁷³ vagy NaBH_4 ,⁷⁴ savas közegben alkalmazott fémek felhasználásával *in situ* generált hidrogénnel, mint Fe/HCl ,⁷⁵ Sn/HCl ,⁷⁶ Zn/HCl ,⁷⁷ illetve alumínium,⁷⁸ lítium vagy nátrium amalgámmal.⁷⁹ Az előbb felsorolt reagensek erősen toxikusak és környezetszennyezőek, így előnyösebb katalitikus hidrogénezéssel előállítani az amint, Pd ,⁸⁰ Pt ,⁸¹ Rh ⁸² vagy Raney-nikkel⁸³ katalizátorokkal.



16. ábra: A 2-szubsztituált benzimidazolszármazékok előállítása 2-nitroanilinszármazékból kiindulva

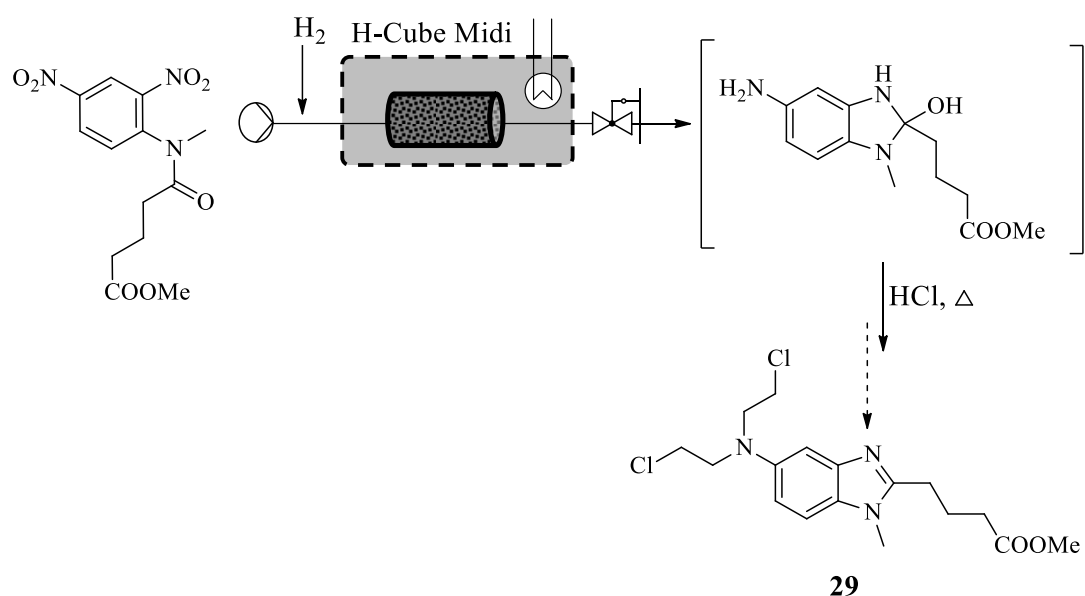
A redukció után kapott 2-acilamino-anilin (**24**) nem stabil, abból már a reakció körülményei között a gyűrűzárt 2-hidroxi intermedier (**25**) képződik. Az ezt követő dehidratációs lépéshez magas hőmérséklet és savas közeg, vagy vízelvonószer szükséges.^{84,85}

3.4.2 A benzimidazolszármazékok előállításának lehetőségei áramlásos kémiai technológia alkalmazásával

Azzal szemben, hogy a benzimidazolszármazékok szakaszos szintézise széles körben tárgyalt az irodalomban, csak kisszámú publikáció található a vegyületcsalád tagjainak áramlásos kémiai technológiával történő előállítására. Az alábbiakban bemutatott első három

Ahogy azt az előző fejezetben már említettem, a 2-nitroacetanilidszármazékokból kiinduló redukív eljárás (14/A. ábra) széles körben elterjedt az ipari alkalmazásban. Az ipari tapasztalatok alapján általánosságban elmondható, hogy a redukív ciklizációs eljárásokban a jó termelés és a kézmentarthatóság érdekében a one-pot eljárásokkal szemben előnyösebb, ha a nitrocsoport redukcióját és a dehidratációs lépést két külön technológiai lépésben valósítják meg.⁹⁰

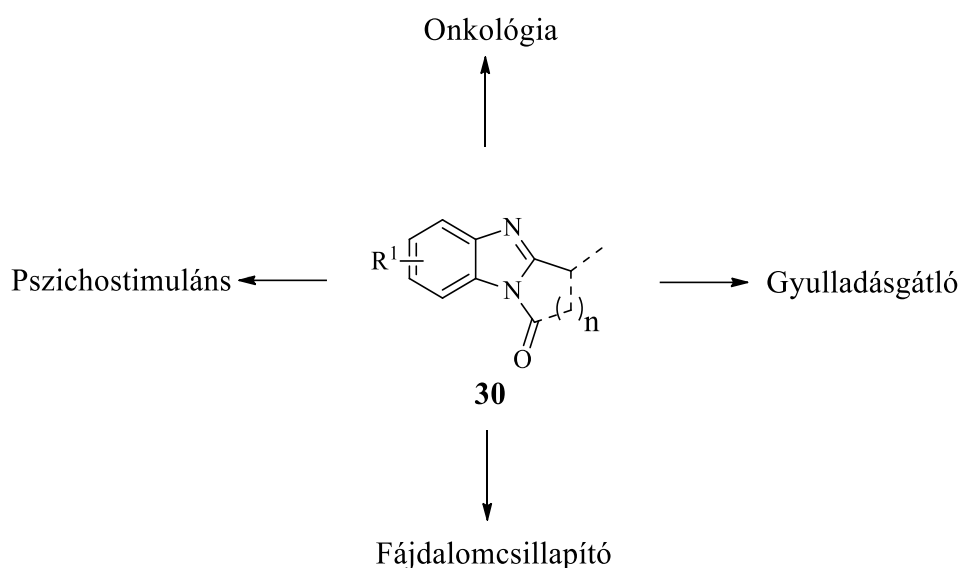
Ezt az eljárástípust áramlásos kémiai technológiával mindezidáig csak a TEVA gyógyszergyár kutatói valósították meg a bendamustin (**29**) onkológiai gyógyszer kulcsintermediérének előállítására (19. ábra).^{91,92} A szintézishez az H-Cube Midi folyamatos áramú hidrogénező berendezést használták. A redukció során 70 °C-os hőmérsékletet, légköri nyomást és metanol oldószert használtak. Így 95,3%-os szelektivitással tudták a tercier alkohol intermediert előállítani. Mivel ezen reakciókörülmények között csak minimális, 3% mértékben játszódott le a dehidratációs lépés, a kívánt benzimidazolt csak egy további, szakaszos körülmények között elvégzett sósavas refluxáltatással tudták megkapni.



19. ábra: Bendamustin (**29**) folyamatos áramú szintézisének sematikus rajza

3.5 A triciklusos benzimidazolszármazékok jelentősége

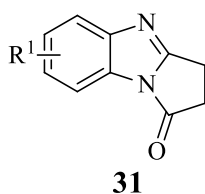
A triciklusos benzimidazolszármazékok (**30**) fontos szerepet játszanak a gyógyszerkutatásban, melyet széleskörű farmakológiai alkalmazhatóságuknak köszönhetnek. A teljesség igénye nélkül ezek a típusú vegyületek főként az onkológiai,^{93,94,95} gyulladásgátló,^{96,97} pszichostimuláns,⁹⁸ és fájdalomcsillapító⁹⁹ indikációkban játszanak fontos szerepet (20. ábra).



20. ábra: A triciklusos benzimidazolszármazékok főbb indikációs területei

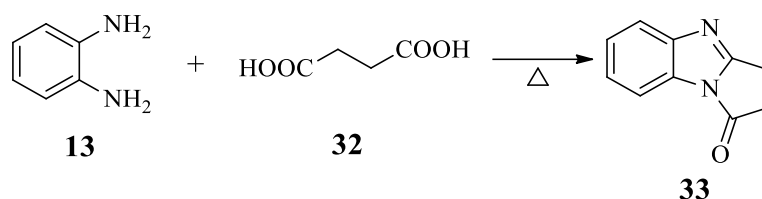
3.5.1 Triciklusos benzimidazolszármazékok előállítási lehetőségei batch technológia alkalmazásával

A címben jelzett vegyületek előállítására több módszer is ismert az irodalomban. Ezek rövid bemutatásával és értékelésével szándékozom bemutatni egy új eljárás kidolgozásának szükségességét. Ehhez a 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-onszármazékokat (**31**) választottam modellvegyületnek (21. ábra).



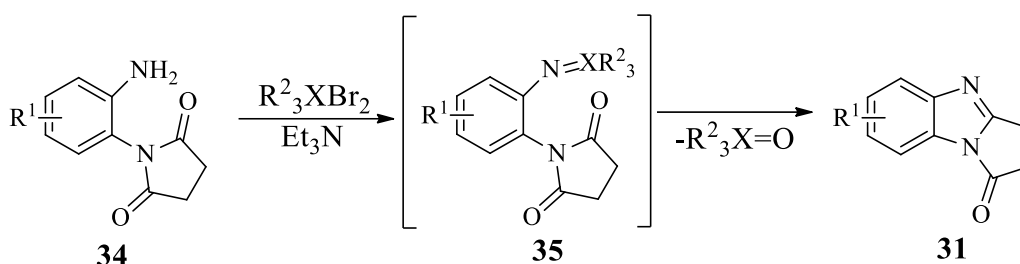
21. ábra: A 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-onszármazékok általános képlete

Már egy 1918-as publikációban megjelent, hogy *o*-feniléndiaminhoz (**13**) borostyánkősavat (**32**) adva pirolízist követően előállítható a 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-on (**33**, 22. ábra).¹⁰⁰



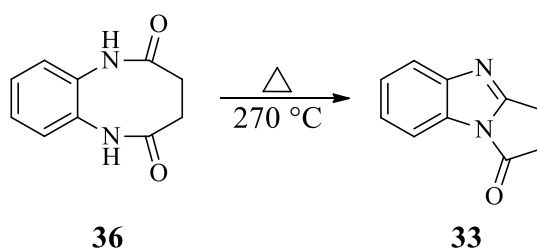
22. ábra: 2,3-Dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-on (**33**) előállítása pirolízissel *o*-feniléndiaminból és borostyánkősből kiindulva

A megfelelő szukcinimidből (**34**) kiindulva intramolekuláris aza-Wittig reakcióval lehet kialakítani a benzimidazol laktám vázat (23. ábra). A bázis mellett $R^2_3XBr_2$ típusú reagenst használnak, ahol R^2 egy szabadon választható alkil vagy aril csoport, az X lehet foszfor, arzén, bór vagy antimon. A gyűrűzárás az első lépésben képződő köztitermékben (**35**) található imid és (például) foszfinimin csoportok között játszódik le, melléktermékként Ph_3PO képződik.^{100,101,102}



23. ábra: 2,3-Dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-onszármazékok (**31**) előállítása 2-aminofenil szukcinimidből kiindulva

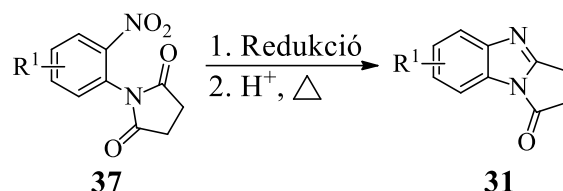
Leírták azt is, hogy a 3,4-dihydrobenzo[*b*][1,4]diazocin-2,5(1*H*,6*H*)-dion-diamid (**36**) 270 °C-on végzett pirolízisével ugyancsak **33** állítható elő (24. ábra).¹⁰³



24. ábra: 2,3-Dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-on (**33**) előállítása pirolízissel, 3,4-dihydrobenzo[*b*][1,4]diazocin-2,5(1*H*,6*H*)-dion-diamidból kiindulva

Az irodalomban csak néhány példa ismeretes, amikor a **31** vegyületeket egy 2-nitroszukcinimidszármazékból (**37**) kiindulva a nitrocsoport redukcióján keresztül szintetizálták (25. ábra). Elmondható, hogy a célvegyületet minden esetben két lépésben

állították elő. Először a nitrocsoport redukcióját valósították meg katalitikus hidrogénezéssel Pd/C katalizátorral, vagy vassal ecetsav oldószerben 60 °C-on,⁹⁸ vagy SnCl₂ · 2H₂O reagenssel 85 °C-on 12 óra reakcióidővel.⁸⁵ A második lépésben a gyűrűzárást 10%-os sósavval vagy 6 M kénsavval végezték el. A termék savkatalízis nélkül, dimetil-formamidban csak 72 órás forralással állítható elő igen alacsony, 18%-os termeléssel.⁸⁵



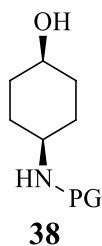
25. ábra: 2,3-Dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]benzimidazol-1-onszármazékok előállítása 2-nitroszukcinimidből kiindulva

Ahogy a fentebb felsorolt irodalmi példákból is látszik, az eddig alkalmazott eljárások számos hátrányos tulajdonsággal bírnak, úgymint a korrozív, toxikus reagensek, magas hőmérséklet és hosszú reakcióidő alkalmazása, továbbá az elért termelések is viszonylag alacsonyak.

Legjobb tudásom szerint a triciklusos benzimidazol alapvázat tartalmazó vegyületeket eddig áramlásos kémiai technológiát felhasználva nem állították elő. Az áramlásos kémia, mint innovatív technológia lehetőséget kínál arra, hogy a szakaszos reakciókkal kapcsolatban fent bemutatott hátrányokat enyhítse, különös tekintettel a hosszú reakcióidőre és a toxikus reagensek kizárására.

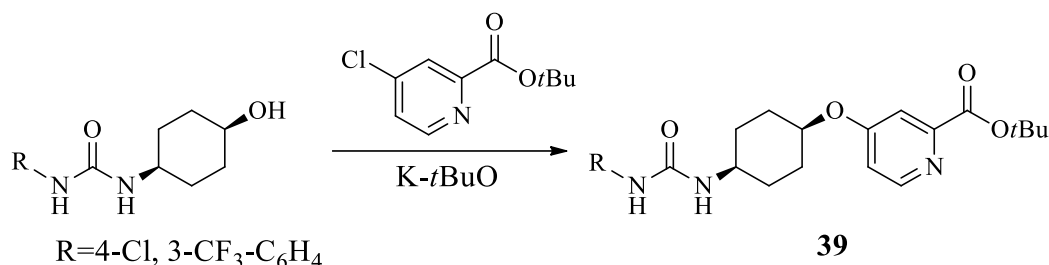
3.6 A *cis*-4-aminociklohexanol alapvázak jelentősége

A sztereoszelektív eljárásokra egyre növekvő igény van a kutatásban és a gyógyszergyártásban egyaránt. Az *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanolszármazékok (**38**) biológiailag aktív vegyületek kulcsfontosságú szerkezeti építőelemeinek számítanak (26. ábra).



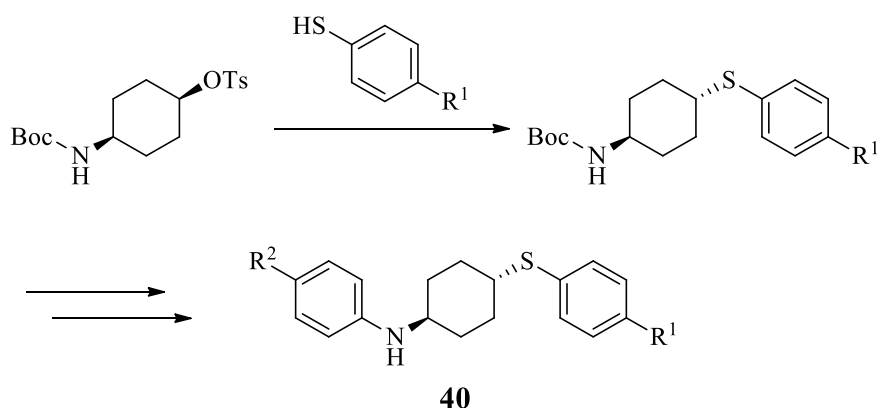
26. ábra: *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanolszármazékok általános szerkezete

Ezen molekulák jelentősége a sokoldalú felhasználásban rejlik. Egyrészt egyszerű *O*-szubsztitúcióval beépíthetők egy célvegyület vázába. Erre példa a *soluble epoxide hydrolase* (*sEH*) enziminhibitorok (**39**) szintézise (27. ábra).¹⁰⁴



27. ábra: Az *sEH* enziminhibitorok szintézise *cis*-4-aminociklohexanolszármazékból kiindulva

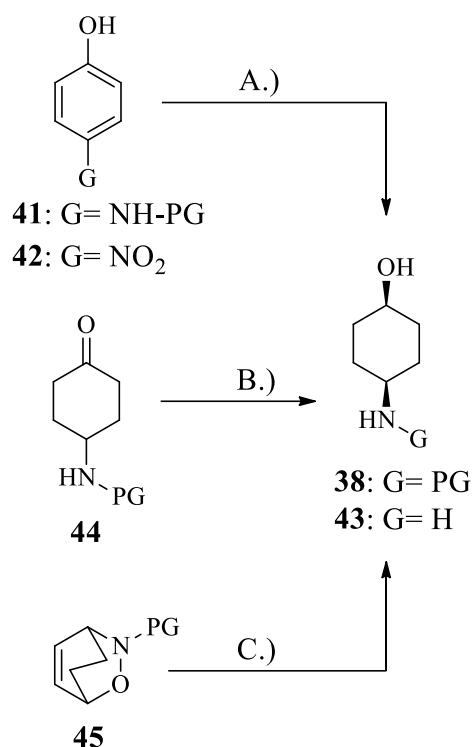
Másrészt, ha a kívánt biológiai hatásért a *transz* diasztereomerszármazék a felelős, akkor ezt például a megfelelő oldaltváz S_N2 típusú beépítésével nyerhetjük. Ezt a szintézisutat alkalmazzák többek között a *CC chemocine receptor 6* (*CCR6*) inhibitorok (**40**) szintézisének (28. ábra).¹⁰⁵



28. ábra: *CCR6* enziminhibitorok szintézise *cis*-4-aminociklohexanolszármazékból kiindulva

3.6.1 A *cis*-4-aminociklohexanolszármazékok előállítási lehetőségei

A **38**-as vegyületek előállítására számos példa található az irodalomban. Az egyik leggyakrabban alkalmazható eljárásban fenolszármazékokat katalitikus hidrogénezéssel redukálnak (29/A. ábra).^{106,107} A heterogén redukciókra jellemzően azonban közönséges katalizátorokkal, mint Pd, Ni, Pt, Rh, az eljárás diasztereomereszelektivitása csekély, megközelítőleg 1:1 arányban keletkezik a *cis* és *transz* termék, így a kívánt izomert csak további tisztítási lépésekkel, gyakrabban átkristályosítással, vagy kromatográfiával nyerhetjük ki.



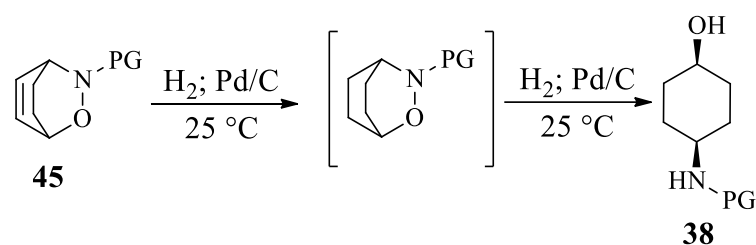
29. ábra: *cis*-4-Aminociklohexanolszármazékok előállítási lehetőségei

Abban az esetben, ha az *N*-védőcsoport (**41**) a redukció körülményeire nem érzékeny, úgy a redukció termékeként egyből a kívánt (**38**) terméket kaphatjuk. Ellenkező esetben azonban a redukciót *p*-nitrofenolból (**42**) kell elvégezni, majd a 4-aminociklohexanolt (**43**) csak a szintézis lépésszámának növelésével lehet a megfelelő védőcsoporttal ellátni, mely így csökkenti az eljárás hatékonyságát.

A másik szintézisút szerint az *N*-védett 4-aminociklohexanonszármazékokat (**44**) használhatjuk kiindulási anyagként (29/B. ábra). Az irodalomban 4-aminociklohexanonszármazékok redukciója nem ismert. 4-Alkilkiklohexanonokon elvégzett kísérletek alapján azonban megállapítható, hogy hagyományos redukáló módszerek alkalmazásával, mint például a katalitikus hidrogénezés, NaBH₄, LiAlH₄, NaAlH₄, a *transz* termék képződik főtermékként. Megfelelő *cis*-szelektivitást olyan nagy bázicitású és sztérikusan gátolt hidridekkel, mint az L-selectrid értek el.^{108,109} Ezen hidridek alkalmazásának legfőbb hátrányai közé tartozik azonban a reagensek magas ára és a reakció kriogén körülmény igénye.

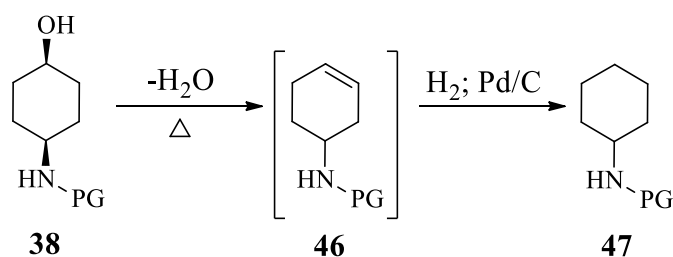
A reakció sztereoszelektivitását akkor tudjuk egyértelművé tenni, ha a térállás már a kiindulási anyag szerkezetében rögzített. Az *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok (**45**) esetében az oxigén és nitrogén atomok *cis* térállásban helyezkednek el,

így az N-O kötés hasításakor a *cis*-z terméket 100%-os szelektivitással kaphatjuk (29/C. ábra). Batch körülmények között ezt a redukciós eljárást általában két külön lépésben végzik. Az első lépés a N-O kötés hasítása, melyet nátrium-¹¹⁰ vagy alumíniumamalgámmal,¹¹¹ cinkkel savas közegben,¹¹² vagy nátriummal¹¹³ való kezeléssel valósítanak meg. Ezt követően az olefinkötés telítése heterogén katalitikus hidrogénezéssel megvalósítható.¹¹⁴ Az előzőekben említett reagensek használata sem biztonságosnak, sem környezetbarátnak nem mondható, mindemellett áramlásos rendszerbe sem implementálhatóak. Létezik példa one-pot megvalósításra is, amikor Pd/C katalizált hidrogénezéssel az olefin kötés telítését és a N-O kötés hasítását konszekutíven végzik el 25 °C-on, azonban ez hosszú, 14-24 órás reakcióidővel jár (30. ábra).^{115,116,117}



30. ábra: *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanolszármazék előállítás *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktokból kiindulva

A hőmérséklet emelésével a reakció gyorsítható, azonban ezzel a hidrogenolízis mellékreakció is előtérbe kerül.^{25,26} A **38** vegyületből vízkilépéssel a **46** ciklohexén intermedier keletkezik, melyből a redukció körülményei között főtermékként az *N*-védett aminociklohexán (**47**) képződik a reakció előrehaladtával (31. ábra).

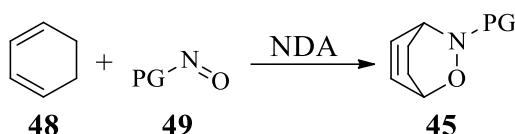


31. ábra: Az *N*-védett 4-aminociklohexanolok redukzív környezetben végbemenő bomlása

Összegezve az *N*-védett 4-aminociklohexanolszármazékok szakaszos körülmények közötti előállításai lehetőségeit megállapíthatjuk, hogy a kedvezőbb diasztereomerszelektivitás, toxikus reagensek felhasználása és gazdaságosság tekintetében is az utóbbiakban tárgyalt szintézis (29/C. ábra) a legkedvezőbb.

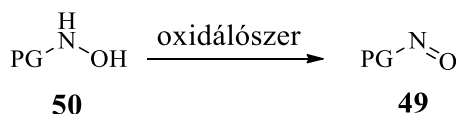
3.6.2 Az *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok előállítási lehetőségei szakaszos körülmények között

Az *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok kereskedelmi forrásból csak korlátozottan szerezhetőek be, így ezeket a ciklohexa-1,3-dién (**48**) és megfelelő *N*-nitrozo reagens (**49**) nitrozo-Diels-Alder reakciójával célszerű előállítani (32. ábra).¹¹⁸



32. ábra: Az *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok előállítási lehetőségei ciklohexa-1,3-diénből kiindulva

Néhány, kereskedelmi forgalomból hozzáférhető nitrozo vegyülettől eltekintve általánosságban kijelenthetjük, hogy instabilitásuk, rövid életidejük miatt ezeket a reagenseket a megfelelő hidroxámsavból (**50**) *in situ* állítják elő (33. ábra).¹¹⁹ Ezt követően a nitrozo-Diels-Alder reakció (NDA reakció) már szobahőmérsékleten pillanatszerűen lejátsszódik.



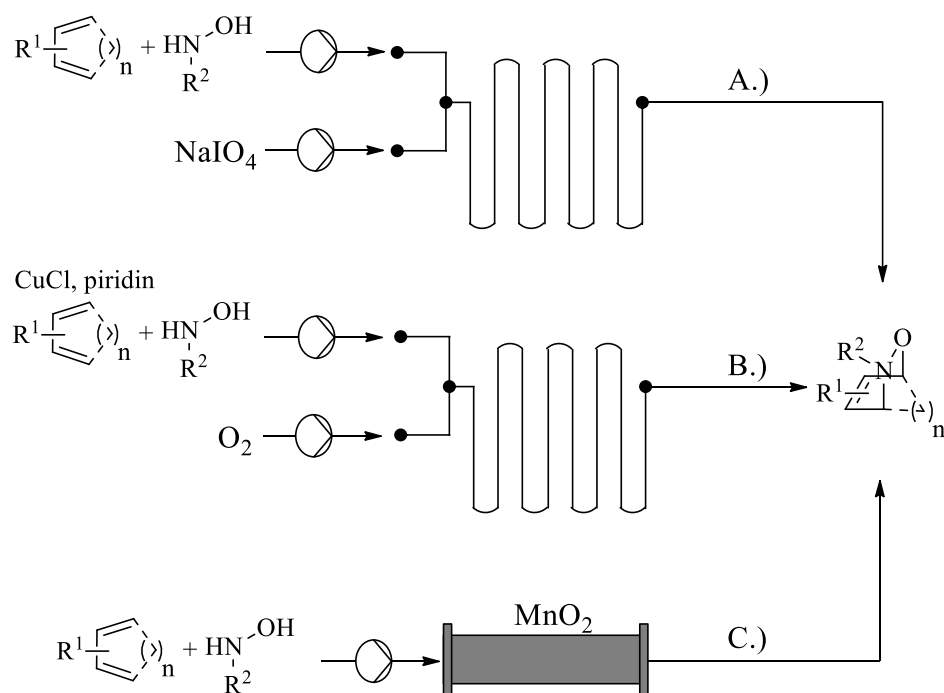
33. ábra: *N*-nitrozo reagens előállításának általános reakcióegyenlete hidroxámsavból kiindulva

Az irodalmi példák alapján a hidroxámsavak oxidációját szerves és szervetlen perjodátokkal,^{120,121} kálium-permanganáttal,¹²² Dess-Martin perjodáttal,¹²³ oxalil-kloriddal,¹²⁴ *N*-jód-szukcinimiddal,¹²⁵ ezüst-,¹²⁶ ólom-¹²⁷, mangán-¹²⁸ és titán oxiddal,¹²⁹ illetve peroxidokkal,¹³⁰ hipokloritokkal,¹³¹ vagy változó vegyértékű fémekkel (Fe(II/III),¹³² Cu(I/II)¹³³) valósítják meg, szakaszos körülmények között. Használják még nitrozo vegyületek előállítására a megfelelő hidroxámsav 9,10-dimetilantracénnel képzett adduktjának termikus bontását is.¹³⁴

3.6.3 Az *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok előállítási lehetőségei áramlásos kémiai körülmények között

A szakirodalom tanulsága szerint eddig két megközelítést dolgoztak ki nitrozo-Diels-Alder reakciók áramlásos kémiai módszerrel történő megvalósítására. Monbaliu és kutatócsoportja az acilezett nitrozo vegyületek *in situ* előállítását perjodáttal történő oxidációval valósította

meg.¹³⁵ Eljárásuk hátránya, hogy az oxidálószerből jelentős mennyiségű szervesetlen só melléktermék képződik, mely rontja az atomhatékonyságot és nehezíti a reakció feldolgozhatóságát (34/A. ábra).



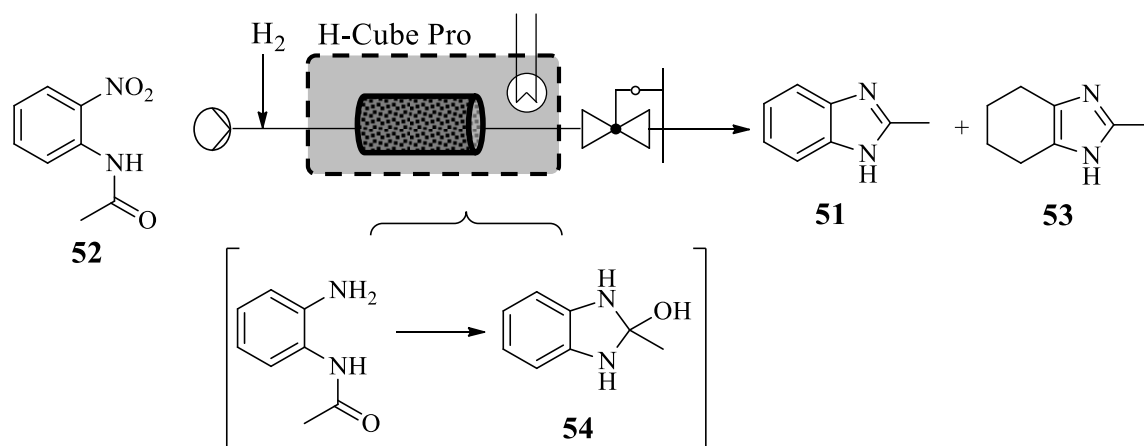
34. ábra: Az *N*-védett 2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én cikloadduktok előállítási lehetőségei áramlásos kémiai körülmények között

Nakashima csoportja az NDA reakciót két fajta oxidációval valósította meg (34/B,C. ábra).¹³⁶ Az első esetben oxidálószerként Cu(I)Cl-ot, levegőt és piridin bázist használtak, mely eljárásnak a perjodátos rendszerhez hasonló hátrányai vannak. A másik esetben a heterogén, mangán-dioxidos oxidációval dolgoztak, az oxidálószer egy oszlopba töltve használták fel. Az utóbbi eljárás előnye, hogy nem szükséges tisztítási lépés beiktatása, mivel a MnO₂ mindvégig az oszlopban marad, hátránya azonban a nagyon alacsony, 0,03 ml/perc áramlási sebesség mely nagymértékben csökkenti a produktivitást.

4. SAJÁT KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

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

A folyamatos áramú hidrogénezéseket a 3.3 fejezetben említett H-Cube Pro készüléken valósítottuk meg. A benzimidazolok reduktív ciklizációval történő előállítása három kémiai reakcióból épül fel: a nitrocsoport redukciónak, az azt követő intramolekuláris gyűrűzárásból és a dehidratációs lépésből.⁵³ A dehidratációs lépést tartalmazó reakciókat általában magas hőmérsékleten, vízmegkötőszer jelenlétében, illetve savas katalízissal valósítják meg (lásd 3.4.1 fejezet). Az irodalmi példák alapján döntésünk a savas katalízisre esett, ezen belül is az ecetsav oldószerként való felhasználását választottuk. Itt fontos továbbá megjegyezni, hogy a savas rendszerek választásában korlátozó tényező az H-Cube Pro készülék korrozív közegekkel szembeni ellenállóképessége. Célunk a két kémiai reakció egy reaktorrendszerben történő megvalósítása volt, melyhez a reakció kritikus paramétereit, mint a katalizátort, hőmérsékletet és oldószert gondosan kellett kiválasztani. Az eljárás optimalizálásához modellreakciónak a 2-metilbenzimidazol (**51**) 2-nitroacetanilidból (**52**) történő előállítását választottuk (35. ábra, 3. táblázat).¹³⁷



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

3. táblázat: A „one-pot” redukció és gyűrűzárás optimalizálásának eredményei

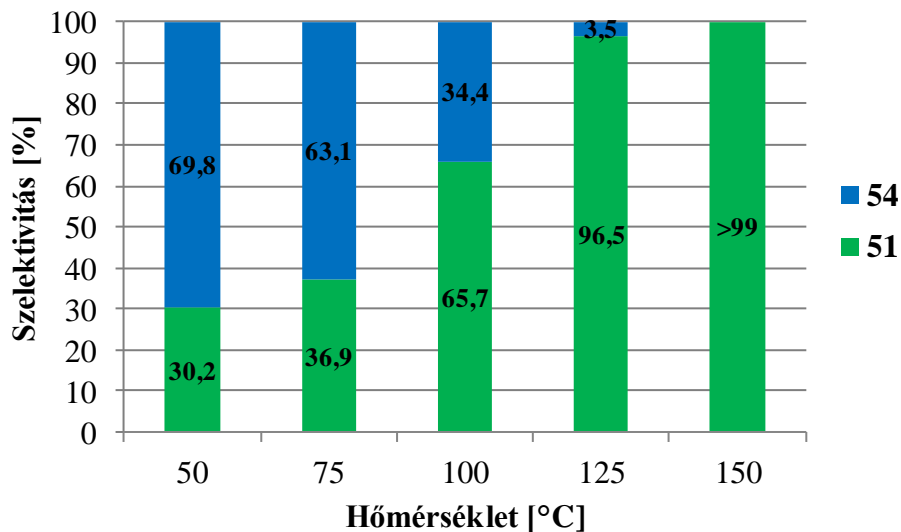
Mérés	Katalizátor	Oldószer	T [°C]	Termékszelektivitás (S)		
				54 [%]	51 [%]	53 [%]
1.	10% Pd/C	EtOH	150	64	18	5
2.	10% Pd/C	AcOH	150	-	-	98
3.	10% Pd/C	AcOH	125	5	29	60
4.	10% Pd/C	AcOH	100	25	63	7
5.	10% Pd/C	AcOH	50	38	60	2
6.	5% Pd/CaCO ₃ , Pb	AcOH	150	3	97	-
7.	5% Pt/C, S	AcOH	150	-	>99	-

Termékszelektivitás számítása: $S_1 = \frac{A_1}{\sum_{i=1}^n A_i} * 100\%$, ahol „A” a csúcs alatti területet jelöli.

Az egyes kísérleteknél a konverziót és a termékszelektivitásokat a kapott reakcióelegy oldószerének bepárlását követően GC analízissel határoztuk meg. Mivel a savas közeg kizárta a Raney-nikkel katalizátor használatát, a kezdeti kísérletek során 30 mm-es 10% Pd/C katalizátor töltet alkalmazhatóságát vizsgáltuk 0,5 ml/perc áramlási sebesség alkalmazása mellett. Azt tapasztaltuk, hogy 150 °C-on elvégezve a kísérletet, a kívánt gyűrűzárás mellett a benzolgyűrű telítése is végbement, ezáltal a 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzo[d]imidazolt (**53**) 98%-os szelektivitással tudtuk előállítani (3. táblázat, 2. mérés). A szelektivitás javítása érdekében a továbbiakban a hőmérséklet hatását vizsgáltuk. A hőmérséklet csökkentésével csak csekély javulást tudtunk a termékszelektivitásban elérni **51** vegyület javára, emellett a konverzió jelentős csökkenését tapasztaltuk (3. táblázat, 3-5. mérés). Ecetsav oldószer alkalmazásának igazolására kísérletünket etanol oldószerben is elvégeztük, ekkor a dehidratációs lépés csak elenyésző, 18%-os mértékben ment végbe, emellett 5% túlredukált **53** melléktermék rontotta a szelektivitást (3. táblázat, 1. mérés). Az intramolekuláris *N*-acilezés minden esetben 100%-os konverzióval játszódott le, azonban utóbbi esetben a dehidratációs lépés konverziójának csökkenésével a tercier alkohol típusú intermedier (**54**) feldúsulása volt tapasztalható. Ezek alapján a továbbiakban a 10% Pd/C katalizátor helyett a mérgezett katalizátorok szelektivitásának vizsgálata felé irányult a figyelmünk. Az iparban is széles körben használt Lindlar katalizátor (5% Pd/CaCO₃, Pb) alkalmazásával javult az **51** termék előállításának szelektivitása (97%), azonban kis mennyiségű (3%) tercier alkohol (**54**) is maradt a termékelegyben (3. táblázat, 6. mérés). Amikor az **52** ecetsavas oldatát kénnel mérgezett 5% Pt/C katalizátor tölteten vezettük át 150 °C-on és 20 bar nyomáson, >99%-os szelektivitással tudtuk a kívánt 2-metilbenzimidazolt (**51**) előállítani (3. táblázat, 7. mérés).

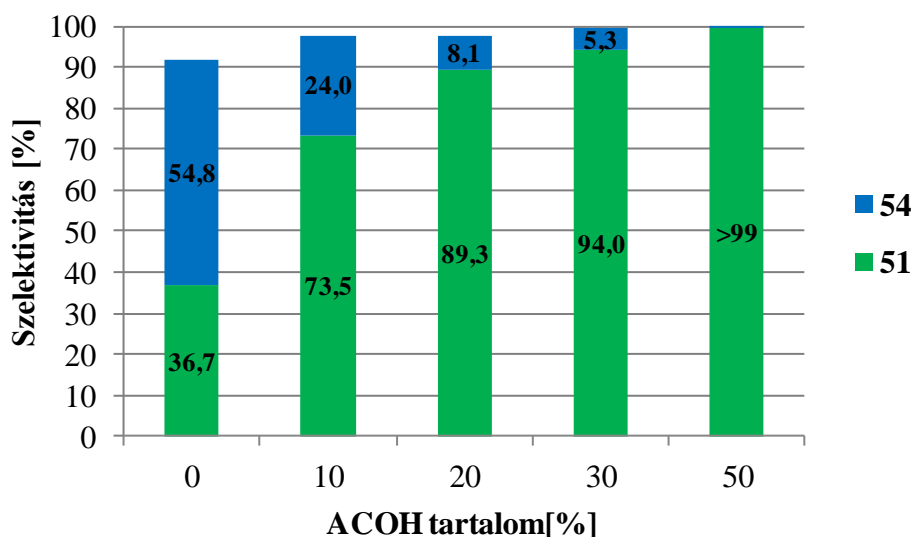
A következő lépésben az **54** vegyület dehidratálásának hőmérsékletfüggését vizsgáltuk 5% Pt/C, S katalizátor töltet, ecetsav oldószer, 20 bar nyomás és 0,5 ml/perc áramlási sebesség

alkalmazása mellett. Ahogy az a 36. ábrán is látható, a teljes konverzió eléréséhez az H-Cube Pro készülékben maximálisan elérhető, 150 °C-os hőmérsékleten szükséges végezni a kísérletet, mivel a hőmérséklet csökkenésével a konverzió csökken.



36. ábra: A hőmérséklet hatása a dehidratációs lépés konverziójára
(5% Pt/C, S, ecetsav, p=20 bar, V=0,5 ml/perc)

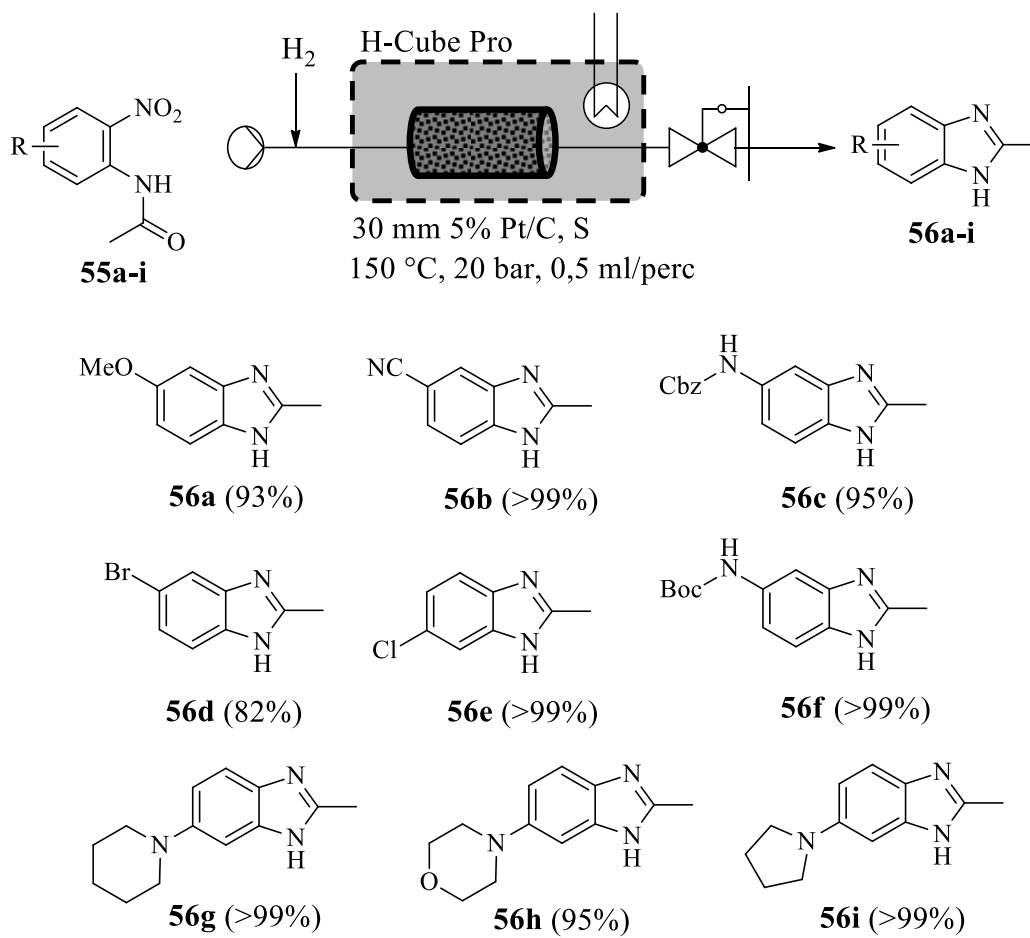
Annak érdekében, hogy eljárásunkat alkalmassá tegyük más áramlásos reakciókhoz való kapcsoláshoz, a továbbiakban 150 °C, 20 bar és 0,5 ml/perc paraméterek alkalmazása mellett minimálisan szükséges ecetsavtartalom meghatározását tűztük ki célul a szelektivitás megőrzése mellett (37. ábra). A mérések eredményei alapján megállapítottuk, hogy 100% etanol oldószer alkalmazása mellett 36%-os konverziójú dehidratációt értünk el, emellett egy *N*-alkilezési mellékreakció miatt 4% 3-etil-2-metilbenzimidazol is képződött. Az utóbbi mellékreakció mértéke az ecetsav tartalom növelésével visszaszorul. A diagramon jól látható, hogy már 50 tf% ecetsav-etanol oldószerkeletben teljes konverzió érhető el.



37. ábra: Az ecetsav tartalom hatása a redukív gyűrűzárási reakcióra etanolos oldatban
(5% Pt/C, S, T=150 °C, p=20 bar, V=0,5 ml/perc)

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

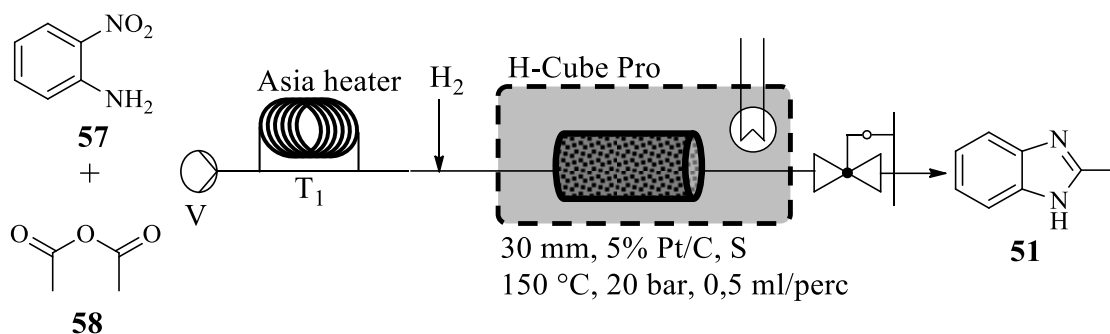
A következőkben számos, a szintetikus kémiában hasznos helyettesített 2-nitroacetanilid (**55a-i**) optimált körülmények között elvégzett redukív gyűrűzárása során az eljárás savas közegre, illetve redukív hasításra érzékeny funkciós csoportokkal szembeni toleranciáját vizsgáltuk (38. ábra). A kísérleti eredmények alapján elmondható, hogy mind a redukív hasításra érzékeny (MeO (**56a**),¹³⁸ CN (**56b**), Cbz (**56c**), Br (**56d**), Cl (**56e**)), mind a savas közegre érzékeny (Boc (**56f**), piperidin (**56g**), morfolin (**56h**) és pirrolidin (**56i**))¹³⁹ csoportokat tartalmazó vegyületek esetében kiemelkedő szelektivitásokat (82-99%) értünk el.



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

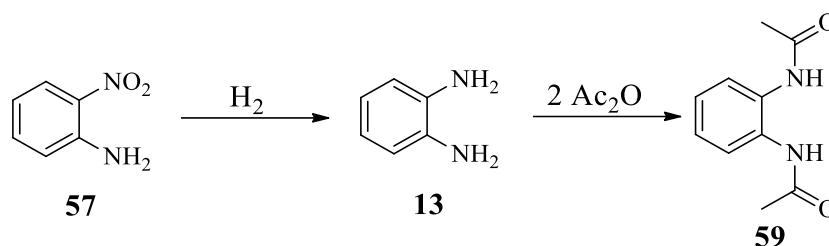
4.1.2 Kísérletek a 2-nitroanilin (**57**) acilezésének és a reduktív gyűrűzárásnak az integrálására

A következő kihívás a 2-nitroanilin (**57**) acilezésének és az előzőekben tárgyalt folyamatos áramú reduktív gyűrűzárási eljárásnak az integrálása volt. Ehhez egy 4 ml belső térfogatú Asia reaktormodult kötöttünk az H-Cube Pro-hoz (39. ábra). A felhasználható acilezőszerek terén az acetil-klorid és ecetsavanhidrid (**58**) jöttek számításba. Előbbi használatát elvetettük, mert az acilezés közben felszabaduló sósav a termékkel hidroklorid só képezhet, mely a folyadék/szilárd/gáz heterogén rendszerben könnyen kiválhat és dugulást eredményezhet. Az acilezési lépés optimalizálásakor a 2-nitroacetanilidet (**52**) nem izoláltuk, az acilezés után kapott termékelegyet közvetlenül az H-Cube Pro reaktorba vezettük (5% Pt/C,S; T=150 °C; p=20 bar, V=0,5 ml/perc).



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

Az acilezési lépés optimalizálásakor a redukív gyűrűzárásnál használt 0,5 ml/perc áramlási sebességet alkalmaztuk, mely 4 ml reaktortérfogat mellett 8 perc acilezési reakcióidőt jelent. Az eredmények a 4. táblázatban láthatók. Három ekvivalens ecetsavanhidriddel 150 °C-on csak mérsékelt, 48%-os szelektivitás volt elérhető. Fő melléktermékként az *N,N'*-(1,2-fenilén)diacetamid (**59**) (4. táblázat, 1. mérés, 49%) képződött. Ennek oka az, hogy a 2-nitroanilin (**57**) esetében az *orto* helyzetű nitrocsoport dezaktiválja az aminocsoportot az acilezés során, azonban az el nem reagált **57** vegyületből a hidrogénezéskor képződő *o*-feniléndiamin aminocsoportjai nukleofilebbek, így **13** még a hidrogénezés körülményei között, az anhidrid felesleggel kétszeresen acileződik (40. ábra). Megjegyzendő továbbá, hogy elméletileg **52** vegyületből is képződhet **59**.



40. ábra: *N,N'*-(1,2-Fenilén)diacetamid melléktermék keletkezésének feltételezett szintézisútja

Annak érdekében, hogy limitáljuk az **59** melléktermék képződését, az anhidrid feleslegének növelése helyett a metánszulfonsav katalizátor és magasabb hőmérséklet hatását vizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy 20 mol% metánszulfonsav alkalmazásával 150 °C hőmérsékleten az **51** termék szelektivitása 87%-ra nőtt (4. táblázat, 2. mérés), mellette 12% **59** melléktermék keletkezett. Azonban teljes, 99%-os szelektivitás érhető el hozzáadott katalizátor nélkül, ha az acilezést 200 °C-on végezzük el (4. táblázat, 3. mérés).

4. táblázat: Az acilezési lépés integrálása áramlásos rendszerbe

Mérés	Ac ₂ O ekv.	T ₁ [°C]	T ₂ [°C]	p [bar]	Termékszelektivitás (S)	
					51 [%]	59 [%]
1.	3	150	150	20	48	49
2. ^a	3	150	150	20	87	12
3.	3	200	150	20	>99	-

Termékszelektivitás számítása: $S_1 = \frac{A_1}{\sum_{i=1}^n A_i} * 100\%$, ahol „A” a csúcs alatti területet jelöli.

^a 0.2 ekv. CH₃SO₃H jelenlétében

Az eredmények alapján megállapítható, hogy 150 °C-on az **52** vegyület redukciója, majd az ezt követő intramolekuláris gyűrűzárás sebessége nagyobb, mint az acilezése, mert az ecetsavanhidrid feleslege ellenére sem képződött az **59** melléktermék.

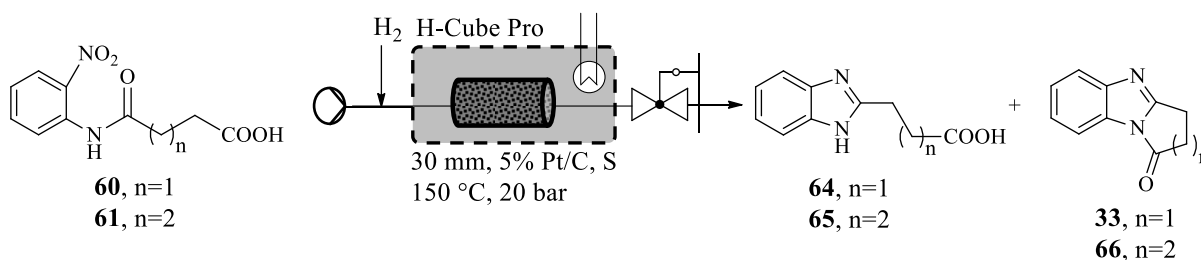
4.2 Benzimidazol laktámok redukzív gyűrűzárással történő előállítása áramlásos kémiai rendszerben

A címben jelzett vegyületek új eljárással történő előállításának kidolgozásakor a kísérleti munkát két szakaszra bontottuk annak érdekében, hogy a benzimidazol laktámok folyamatos áramú szintézisének moduláris megvalósítását két kulcslépés szeparált optimalizálásával érjük el. A vizsgálatainkat a redukzív gyűrűzárás folyamatos áramú optimalizálásával kezdtük. Kísérleteinket a 2-metilbenzimidazol redukzív gyűrűzárásának optimalizált körülményei között (30 mm 5% Pt/C, S; 20 bar, 150 °C, 0,5 ml/perc, ecetsav), H-Cube Pro készüléken végeztük el. A konverzió és termékszelektivitás értékeket a kapott reakcióelegy oldószerének bepárlását követően LC analízissel határoztuk meg.

Az ecetsav helyett az etanol, diklórometán, és etil-acetát oldószerként való felhasználása eredménytelen volt, mivel ezekben az esetekben a mérés közben dugulást és ebből fakadó hirtelen nyomásnövekedést tapasztaltunk.

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**) (41. ábra), illetve gyűrűs imid egységet tartalmazó 1-(2-nitrofenil)pirrolidin-2,5-dion (**62**) és 1-(2-nitrofenil)piperidin-2,6-dion (**63**) (42. ábra) származékokat vizsgáltunk, ezeket szakaszos körülmények között állítottuk elő.¹⁴⁰



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

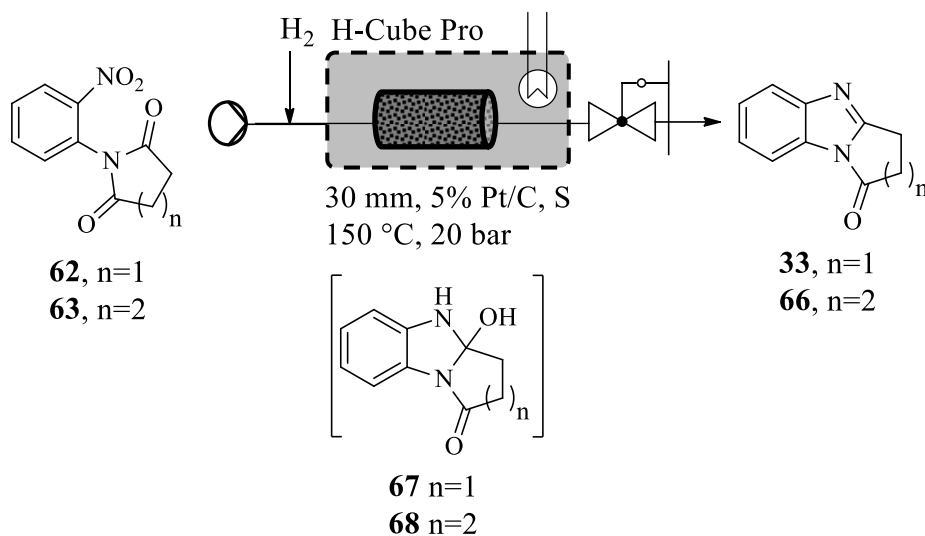
A **60** és **61** vegyületekből kiinduló reakciókban a tartózkodási idő hatását a **60** vegyületből kiindulva vizsgáltuk. A kísérletek eredményei az 5. táblázatban láthatóak. Ezek alapján kijelenthető, hogy a tartózkodási idő a 0,30-1,00 ml/perc tartományban nincs hatással a termékszelektivitásra és a 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propánsav (**64**) (5. táblázat, 1. mérés, 94%) és 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)butánsav (**65**) (5. táblázat, 4. mérés, 93%) is jó szelektivitással előállíthatók. A savas közegnek, illetve a magas hőmérsékletnek köszönhetően a dehidratációs lépés is kedvezményezetté válik, így minimális mennyiségben a triciklusos laktámszármazékok is képződnek (**33**, **66**). Látható, hogy a mellékreakció mértéke a tartózkodási idő csökkentésével nem szorítható vissza, emellett a lánc hosszúsága nem befolyásolja a laktámképződés mértékét.

5. táblázat: A one-pot redukció és gyűrűzárás eredményei a **60** és **61** vegyületből kiindulva

Mérés	Kiindulási anyag	V [ml/perc]	Termékszelektivitás (S)	
			[%]	[%]
1.	60	0,30	94 (64)	2 (33)
2.	60	0,75	94 (64)	3 (33)
3.	60	1,00	95 (64)	2 (33)
4.	61	0,50	93 (65)	2 (66)

Termékszelektivitás számítása: $S_1 = \frac{A_1}{\sum_{i=1}^n A_i} * 100\%$, ahol „A” a csúcs alatti területet jelöli.

Ezt követően a fenti reakciót a gyűrűs imid egységeket tartalmazó kiindulási anyagokkal (**62**, **63**) ismételtük meg (42. ábra). Az előző eredményekkel ellentétben e származékok esetében a tartózkodási idő jelentős szerepet játszik a termékszelektivitásban, amit a **62** vegyület esetében részletesen vizsgáltunk (6. táblázat, 1-4. mérés).



42. ábra: Benzimidazol laktámok folyamatos áramú szintézisének sematikus rajza

Az áramlási sebesség növelésével (0,3-1,0 ml/perc) a hidroxilcsoportot tartalmazó intermedierben (**67**) dúsul a termékelegy (6. táblázat, 4. mérés, 1,0 ml/perc, 19% (**67**)). A kívánt terméket (**33**, **66**) a minimálisan alkalmazható 0,3 ml/perc áramlási sebesség mellett tudtuk a legjobb szelektivitással előállítani (6. táblázat, 1. mérés, 94% (**33**)). Itt fontos megjegyezni, hogy az H-Cube Pro áramlásos rendszer hosszú távú, stabil üzemeltetése 0,3 ml/perc áramlási sebesség alatt nem biztosítható. Így a tartózkodási idő növelése érdekében a készülékkel kompatibilis legnagyobb, 70 mm-es katalizátor töltet méretet is kipróbáltuk (6. táblázat, 5. mérés). Meglepő módon, ezzel a módosítással dolgozva a laktámgyűrű felnyílását tapasztaltuk, aminek következtében a nyílt láncú termék (**64**) aránya 31% lett. Erre a kísérleti eredményre építve megállapítható, hogy a reakció körülményei között egyensúly van a laktám és a nyílt forma között. Tapasztalataink alapján a gyűrűfelnyílás mértéke függ a gyűrű méretétől, ezt támasztja alá, hogy a **63** imidből kiindulva már 30 mm-es katalizátoroszlop alkalmazása mellett is 11%-os mértékben figyelhető meg ez a mellékreakció (6. táblázat, 6. mérés, 11% **65**).

6. táblázat: A „one-pot” redukció és gyűrűzárás eredményei a **62** és **63** vegyületből kiindulva

Mérés	Kiindulási anyag	V [ml/perc]	Termékszelektivitás (S)	
			[%]	[%]
1.	62	0,30	1 (67)	94 (33)
2.	62	0,50	4 (67)	91 (33)
3.	62	0,75	12 (67)	82 (33)
4.	62	1,00	19 (67)	74 (33)
5. ^a	62	0,50	0 (67)	56 (33)
6. ^b	63	0,50	2 (68)	86 (66)

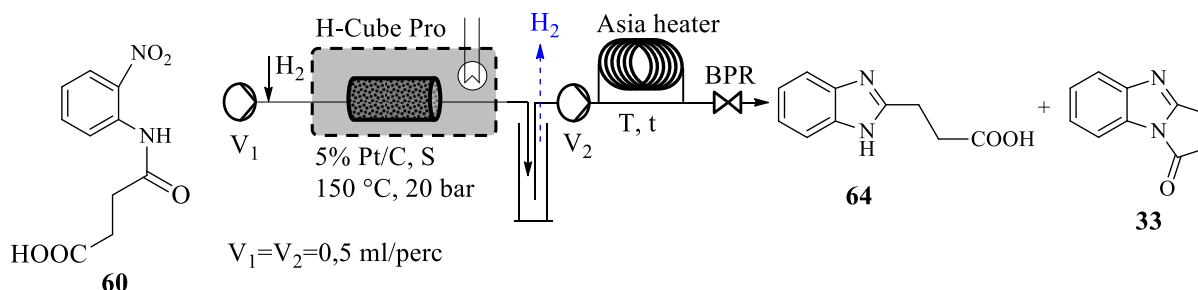
Termékszelektivitás számítása: $S_1 = \frac{A_1}{\sum_{i=1}^n A_i} * 100\%$, ahol „A” a csúcs alatti területet jelöli.

^a Katalizátor töltet mérete: 70 mm

^b A reakcióban 11% **65** is képződött.

4.2.2 Triciklusos benzimidazolszármazékok áramlásos kémiai előállítása kapcsolt rendszerben

A redukzív gyűrűzárás optimalizálását követően **33** triciklusos laktám előállítását **60** karbonsavból egy kapcsolt termikus laktámképzéssel kíséreltük meg (43. ábra). Áramlásos rendszerünk felépítése az eddig alkalmazotthoz képest annyiban módosult, hogy a hidrogénezési lépést követően a reakcióelegyet egy, a hidrogéngáz elvezetését szolgáló folyadék-gáz szeparátorból HPLC pumpa segítségével egy fűtött reaktormodulba pumpáltuk, melyhez nyomásszabályozó (BPR) egységet kötöttünk.



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

Konstans paraméterként 0,5 ml/perc áramlási sebességet és a fentiekben tárgyalt optimalizált hidrogénezési hőmérséklet és nyomás beállításokat tartottuk. A laktámképzés tartózkodási idejét a fűtött reaktormodul belső térfogatával (4, vagy 16 ml) változtattuk. A 7. táblázat 5. és 6. mérés kivételével a kísérleteink során 17,2 bar BPR-t használtunk. Mivel 250 °C, 17,2 bar mellett fűtött reaktormodulban átléptük a forrásgátat, így ebben az esetben 24,1 bar BPR nyomás használata volt indokolt. A 7. táblázat eredményei alapján két fő következtetés vonható le. Magasabb hőmérséklet hatására nő **33** aránya a termékelegyen, azonban azonos hőmérsékleten 8 helyett 32 perc reakcióidő alkalmazása **64** vegyület

képződésének kedvez. Ez az eredmény valószínűsíthetően a **64** és **33** termékek közt lévő egyensúlynak tulajdonítható. 150 °C-os hőmérsékleten a laktámképződés elhanyagolható mértékű (2-4%), de 250 °C-on, amely az Asia fűtőegység maximális hőmérséklete, jelentősen növelhető **33** mennyisége (7. táblázat, 5-6. mérés, 64-60%).

7. táblázat: Kísérletek a **33** vegyület előállítására kapcsolt áramlásos rendszerben

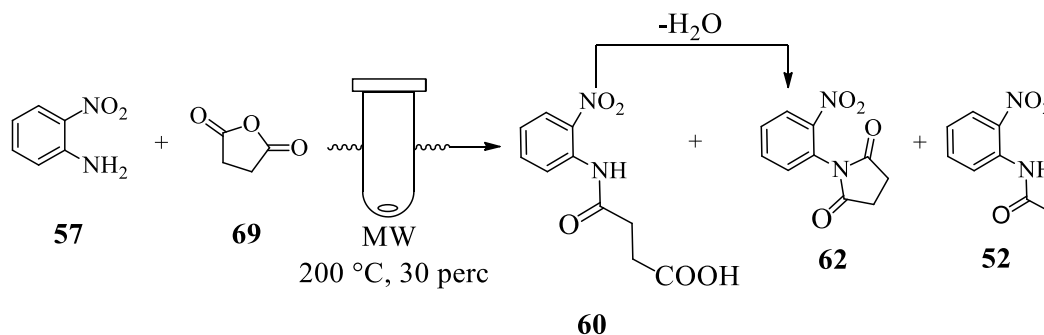
Mérés	Asia fűtőmodul térfogat [ml]	T [°C]	t [perc]	Termékszelektivitás (S)	
				64 [%]	33 [%]
1.	4	150	8	84	2
2.	16	150	32	93	4
3.	4	200	8	40	56
4.	16	200	32	46	40
5. ^a	4	250	8	20	64
6. ^a	16	250	32	30	60

Termékszelektivitás számítása: $S_1 = \frac{A_1}{\sum_{i=1}^n A_i} * 100\%$, ahol „A” a csúcs alatti területet jelöli.

^a Alkalmazott BPR: 24,1 bar

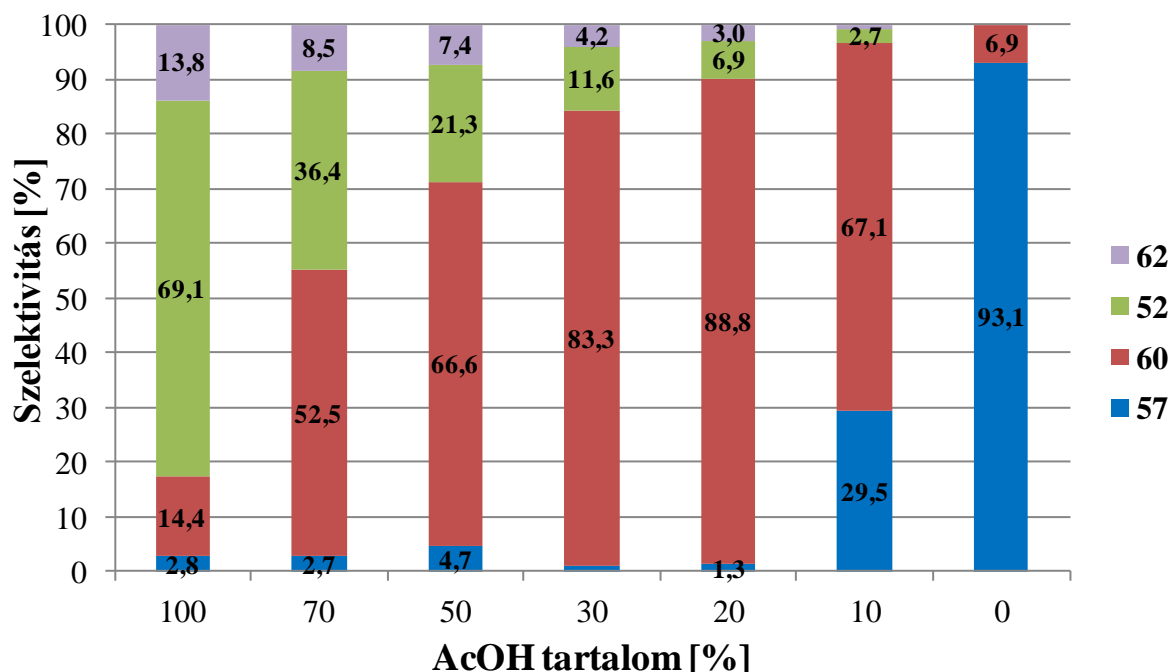
Következő célunk az acilezési lépés áramlásos rendszerbe történő integrálása volt. Az acilezés optimális paramétereit batch körülmények között mikrohullámú reaktorban határoztuk meg. A mikrohullámú kémia már széles körben bizonyította, hogy hasznos támogatást tud nyújtani az áramlásos kémiai szintézisek gyorsabb és hatékonyabb optimalizálásában.^{141,142,143} Rövid időn belül nagyszámú kísérlet elvégzését teszi lehetővé, mindamelllett tökéletesen alkalmas az áramlásos kémiai rendszerekre jellemző rövid felfűtés és az elérhető magas hőmérsékletek reprodukálására.

A 2-nitroanilin (**57**) és a feleslegben vett borostyánkősav-anhidrid (**69**) kondenzációját a CEM Explorer típusú mikrohullámú reaktorában 220 W teljesítmény alkalmazása mellett 200 °C hőmérsékleten és 30 perc reakcióidővel végeztük el (44. ábra).



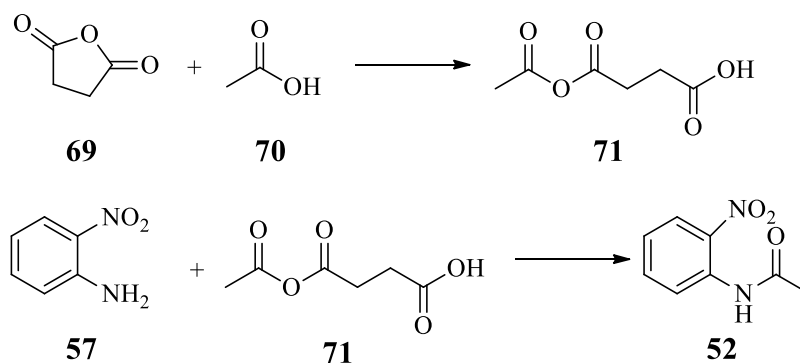
44. ábra: 2-Nitroanilin és borostyánkősav-anhidrid kondenzációjának optimalizálása mikrohullámú reaktorban

Az oldószer kiválasztásánál fontos szempont volt, hogy egyrészt megfelelő oldhatóságot biztosítson a kiindulási anyagoknak és termékeknek, illetve legyen stabil és inert a hidrogénezés és acilezés körülményei között. A korábbi tapasztalatokat és megfontolásokat figyelembe véve a toluol mellett döntöttünk. Katalizátorként és koszolvensként ecetsavat használtunk és térfogatszázalékának változtatásával (0-100 tf%) vizsgáltuk a termékszelektivitásra kifejtett hatását (45. ábra). Az egyes mért konverziókat és szelektivitásokat a kapott reakcióelegy oldószerének bepárlását követően LC analízissel határoztuk meg.



45. ábra: Az ecetsav tartalom hatása a reakciósor szelektivitására toluolos oldatban

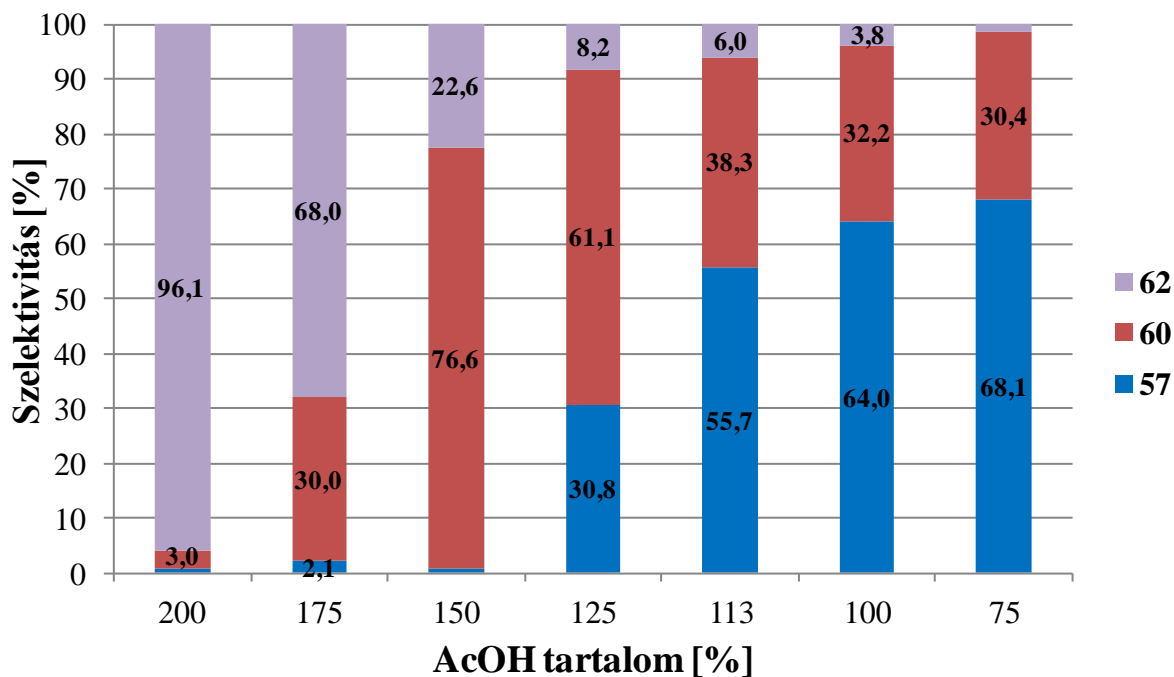
A kapott eredmények azt mutatják, hogy az ecetsav arányának növelésével a főtermék (**60**) dehidratáció következtében a **62** terméké alakul át. Ezen felül a nagyobb ecetsavtartalom mellett a borostyánkősav és ecetsav (**70**) vegyes anhidridjének (**71**) képződése válik kedvezményezetté (46. ábra), aminek következtében a 2-nitroacetanilid (**52**) képződése figyelhető meg egyre növekvő mértékben (45. ábra, 100 tf% ecetsav, 69% **52**).



46. ábra: 2-Nitroacetanilid melléktermék képződésének feltételezett szintézisútja

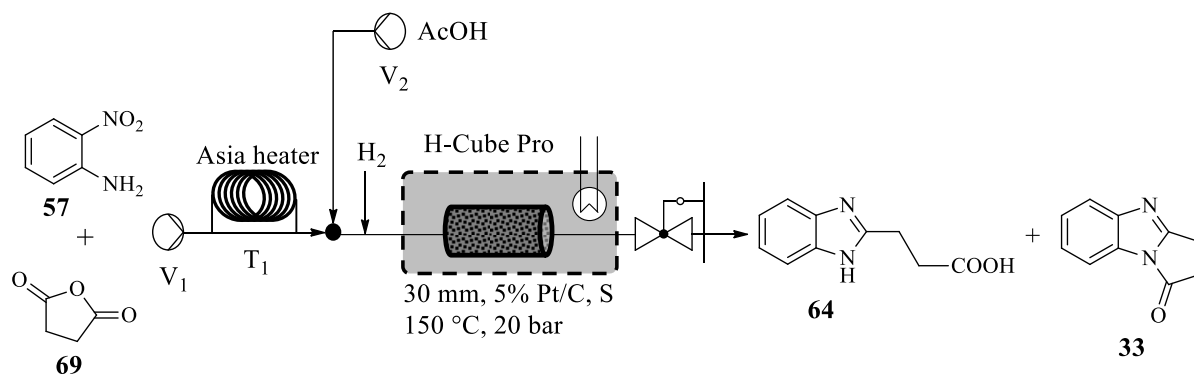
Megállapítható, hogy az általunk kívánt (**60**) terméket 80 tf% toluol-20 tf% ecetsav oldószerrendszerben lehet a legkedvezőbb szelektivitással előállítani (45. ábra, 20 tf% ecetsav, 89% **60**). Ilyen ecetsav/toluol aránynál a konverzió is majdnem teljesnek mondható, csupán 1% kiindulási anyag (**57**) volt kimutatható a termékelegyből. Ecetsav hiányában (0 tf% ecetsav tartalom) a konverzió jelentősen lecsökkent (93% **57**).

Annak érdekében, hogy elkerüljük a fentiekben említett vegyes anhidrid és ezzel együtt az **52** melléktermék képződését, kísérletet tettünk az ecetsav kiváltására. Feltételezésünk szerint erősebb savnak kisebb mennyisége is hatékony katalízist nyújthat a mellékreakciók minimalizálása mellett. Sajnos két ekvivalens metánszulfonsav hozzáadásakor intenzív, fehér csapadékkiválást tapasztaltunk, ami a dugulás veszélye miatt kizárja az áramlásos rendszerbe történő integrálását. Ezt követően a felületén szulfonsav csoportokat tartalmazó, erősen savas Amberlyst XN-1010 ioncserélőgyanta hatékonyságát vizsgáltuk. A kísérletekben 30 perc reakcióidőt, 3 ekvivalens borostyánkősavanhidridet, 50 t% katalizátort és toluol oldószert használtunk. Ebben az esetben a hőmérséklet konverzióra és termékszelektivitásra való hatását vizsgáltuk, melynek eredményei a 47. ábrán láthatóak. A mikrohullámú reakciót követően az ioncserélő gyantát kiszűrtük, majd az oldószer lepárlása után a nyers termék összetételét gázkromatográfiás analízissel határoztuk meg. Meglepő módon a szukcinimides termék (**62**) szinte teljes szelektivitással (96%) állítható elő 200 °C hőmérsékleten. A hőmérséklet csökkenésével azonban a szelektivitás romlik, ezen felül 150 °C alatt a konverzió is jelentősen csökken. Sajnálatos módon 150 °C feletti hőmérsékleten a termékelegyben **62** imid fehér tús kristályainak keletkezését figyeltük meg, ami kizárja a módszer áramlásos rendszerbe integrálhatóságát.



47. ábra: A hőmérséklet hatása a reakciósor szelektivitására toluolos oldatban Amberlyst XN-1010 katalizátor alkalmazása mellett

Az acilezés mikrohullámú optimalizálásakor nyert tapasztalatokra építve az áramlós rendszerbe integrálás során az ecetsav katalizált rendszert választottuk. Az acilezéssel és redukív gyűrűzárással összekapcsolt áramlós rendszerünk sematikus rajza a 48. ábrán látható. Az **57** és **69** 20 tf% ecetsav és 80 tf% toluolban elkészített oldatát egy fűthető reaktormodulba pumpáltuk, melyhez közvetlenül az H-Cube Pro[®] folyamatos áramú hidrogénező berendezést kapcsoltuk.



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

Az LC-MS eredmények alapján nagy mennyiségű melléktermék képződik a hidrogénezési lépés során. Emellett megállapítható, hogy nagyobb tartózkodási idő (8. táblázat, 2. mérés, 32

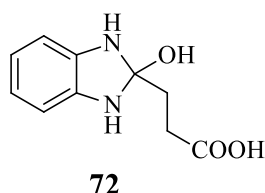
perc, 35% **33**) és borostyánkősav-anhidrid felesleg (8. táblázat, 4. mérés, 6 ekv. **69**, 47% **33**) kedvez a **33** laktám képződésének (8. táblázat, 1-4. mérés).

8. táblázat: Az acilezési lépés integrálása a folyamatos áramú hidrogénezéshez

Mérés	69 anhidrid ekv.	V ₁ [ml/perc]	Asia fűtőegység V [ml]	T ₁ [°C]	V ₂ [ml/perc]	Termékszelektivitás (S)	
						64 [%]	33 [%]
1.	3	0,50	4	200	-	36	17
2.	3	0,50	16	200	-	31	35
3.	1,2	0,50	16	200	-	49	2
4.	6	0,50	16	200	-	16	47
5.	1,2	0,12	4	200	0,38	55	1
6.	1,2	0,12	4	200	0,88	56	1
7.	3	0,12	4	200	0,38	72	7
8.	3	0,12	4	200	0,88	60	5
9.	3	0,12	16	200	0,38	49	17
10.	3	0,12	16	200	0,88	59	22

Termékszelektivitás számítása: $S_1 = \frac{A_1}{\sum_{i=1}^n A_i} * 100\%$, ahol „A” a csúcs alatti területet jelöli.

A korábbi tapasztalatok alapján joggal feltételezhetjük, hogy a mellékreakciók fő oka az alacsony ecetsav tartalom miatt feldúsuló 2-hidroxi intermedier (49. ábra, **72**), mely a magas hőmérsékletnek köszönhetően mind intra- és intermolekuláris mellékreakciókban is részt vehet.



49. ábra: 3-(2-Hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propánsav szerkezete

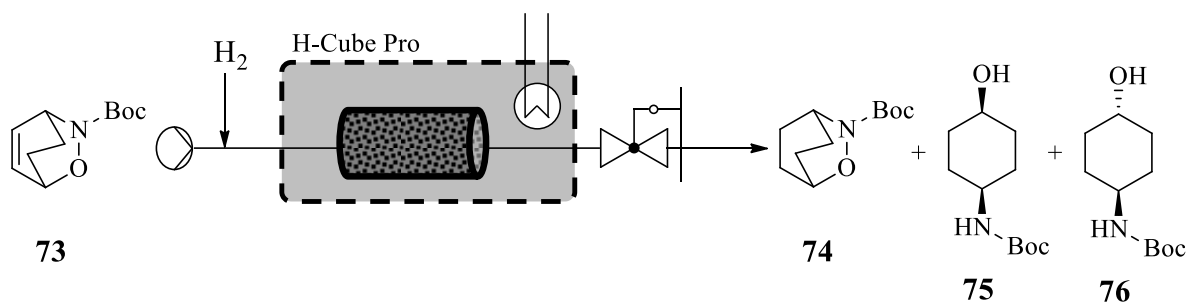
Annak érdekében, hogy elkerüljük a **72** intermedier dúsulását, az acilezési lépést követően egy T alakú keverőegységen keresztül jégecet hozzáadásával növeltük az ecetsav tartalmat (8. táblázat, V₂, 5–10. mérések). A mérési eredmények alapján a kívánt **64** termék előállításához 3 ekvivalens **69**, 33,3 perc acilezési reakcióidő és a redukív gyűrűzárás lépésben 80% ecetsav tartalom alkalmazása az optimális (8. táblázat, 7. mérés, 72% **64**).

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

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

Ahogy azt az irodalmi bevezetőben is tárgyaltam (3.6.1. fejezet), az *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanok redukzív gyűrűnyítással történő előállítása során külön kihívást jelent a **45** védett származékok áramlásos kémiai előállításának implementálása, mivel ezen vegyületek a kereskedelemről csak korlátozottan szerezhetők be.

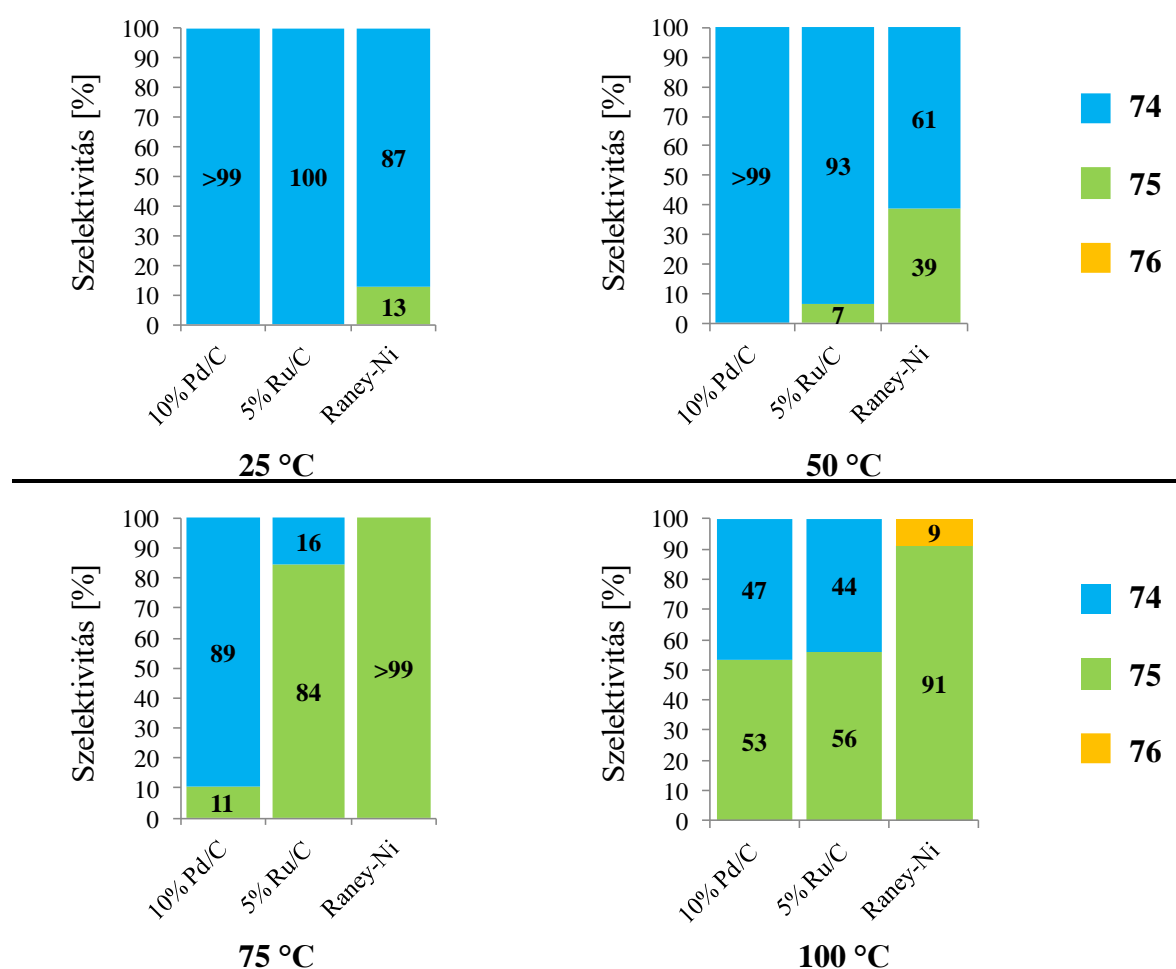
Első lépésként célunk a redukzív gyűrűnyitás körülményeinek optimalizálása volt H-Cube Pro folyamatos áramú készüléken. Hogy ezt elérjük, tesztanyagként a *tert*-butil-2-oxa-3-azabicyklo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilátot (73) választottuk kiindulási anyagként, melyet szakaszos körülmények között állítottunk elő (50. ábra).

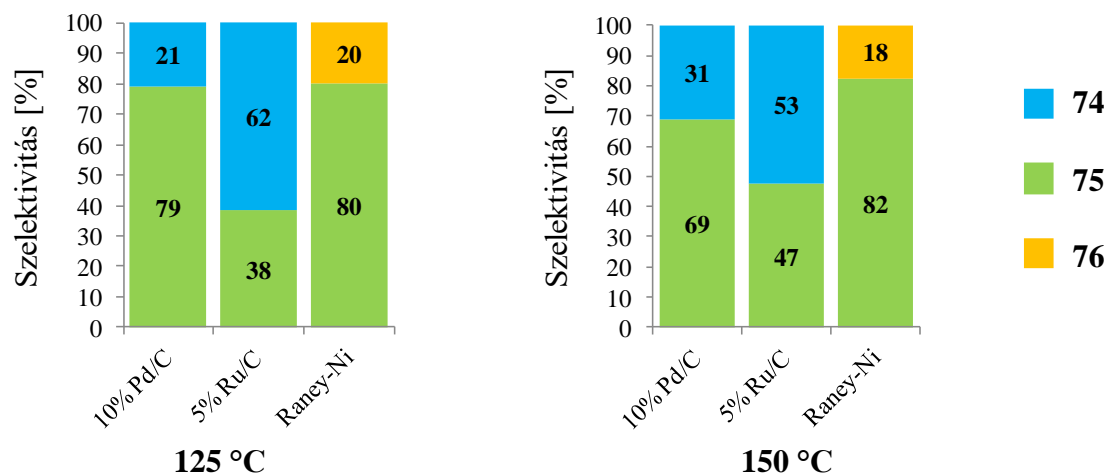


50. ábra: *tert*-Butil-2-oxa-3-azabicyklo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilát (73) áramlásos kémiai redukzív gyűrűnyításának sematikus rajza

Egylépéses eljárás kidolgozásához gondosan kell megválasztanunk a reakció kritikus paramétereinek számító katalizátortöltet típusát, a hőmérsékletet és a nyomást. Ezért széles hőmérséklet skálán ($T=25-150$ °C), három katalizátortöltet aktivitását és szelektivitását hasonlítottuk össze. Ezek a 10% Pd/C, 5% Ru/C, illetve a Raney-nikkel katalizátorok voltak. A kísérletek konstans paramétereit a nyomás ($p=20$ bar) és az áramlási sebesség (0,5 ml/perc) voltak. Annak érdekében, hogy a folyamat a nitrozo-Diels-Alder (NDA) reakcióval is kompatibilis legyen, először abszolút tetrahydrofuran oldószerben és nitrogén atmoszféra alatt vizsgáltuk a redukzív gyűrűnyítást. Az egyes mért konverziókat és szelektivitásokat a kapott reakcióelegy oldószerének bepárlását követően GC analízissel határoztuk meg. Az eredmények alapján elmondható (51. ábra), hogy az olefinkötés telítése mindhárom katalizátor esetében, már 25 °C-on megtörténik. 10% Pd/C és 5% Ru/C katalizátorok esetében

a N-O kötés hasítása csak melegítés hatására következik be, azonban nem tudtuk a **75** termék irányába jelentősebb szelektivitást elérni. Ebből következik, hogy sorrendben első lépésként az olefin kötés telítése, majd az N-O kötés hasítása megy végbe, amit az irodalmi példák is alátámasztanak (lásd: 3.6.1). 5% Ru/C esetében nagyobb aktivitást tapasztaltunk 50 °C-on (7% **75**) és 75 °C-on (84% **75**) mint 10% Pd/C esetében, azonban magasabb hőmérsékleten az 5% Ru/C katalizátor aktivitása váratlan csökkenést mutatott. Ahogy az 51. ábrán is látható, a Raney-nikkel katalizátor töltet már 25 °C-on mutat aktivitást az N-O kötés hasítására (13% **75**) és magasabb, 75 °C-os hőmérsékleten közel teljes szelektivitással kapjuk a várt Boc védett *cisz*-4-aminociklohexanol terméket (>99% **75**).





51. ábra: A katalizátor és hőmérséklet változtatásának hatása **73** redukzív gyűrűnyitási reakciójára

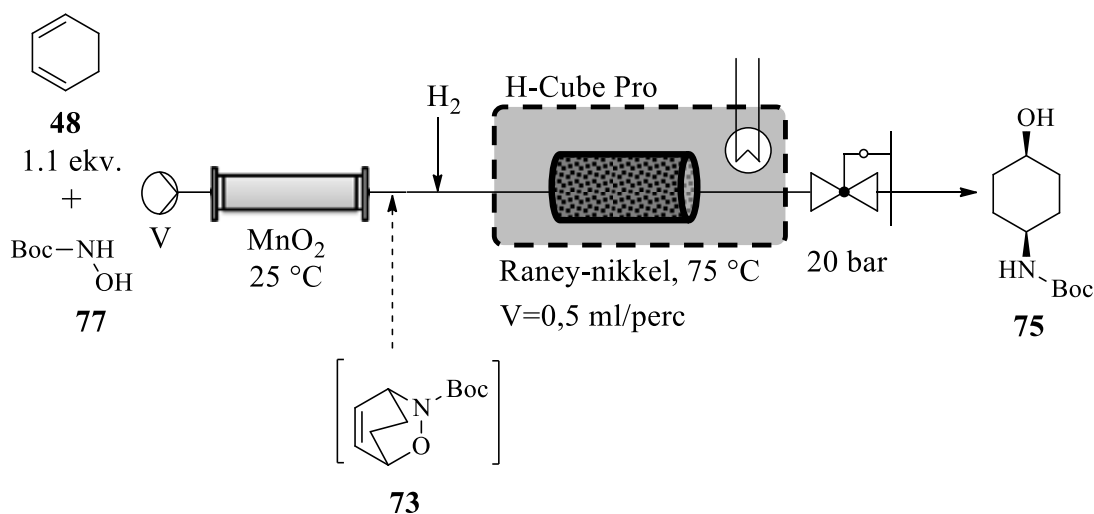
Megfigyeltük, hogy magasabb hőmérsékleten a Raney-nikkel katalizátoron *cisz-transz* izomerizáció játszódik le, melyben 125 °C feletti hőmérsékleten egyensúly áll be (125 °C, 20% **76**; 150 °C, 18% **76**). A kiemelkedő termékszelektivitás mellett az eljárás további előnye a Boc védőcsoport teljes stabilitása a reakció körülményei között.¹⁴⁴

Az optimalizálást követően megvizsgáltuk az inert körülmények szükségességét. A mérésekben a fentebb definiált optimális körülményeket használtuk (30 mm Raney-nikkel katalizátor töltet, 75 °C, 20 bar, 0,5 ml/perc), egyedüli változtatás a normál, nem stabilizált tetrahydrofuran és légköri atmoszféra használata. 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 termékelegyenben. A hőmérséklet emelésével növelhető a redukzív gyűrűnyitás konverziója, a maximálisan vizsgálható 150 °C-os hőmérsékleten 89% **75** és 11% **74** volt kimutatható a termékelegyenben. Nem inert reakciókörülmények között az izomerizációs mellékreakciót nem tapasztaltuk 150 °C-on. Feltételezésünk szerint ezekben a kísérletekben az oldószer víztartalma volt felelős a katalizátor deaktiválódásáért. Mindemellett a nem stabilizált tetrahydrofuran bomlása miatt jelen levő hidroperoxid nyomok további, szintén nem várt hatással lehetnek. Irodalmi források alapján oxigén, illetve peroxid nyomok hatására vékony oxidréteg alakulhat ki a katalizátor felületén.¹⁴⁵

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

A következő lépés az NDA kapcsolás integrálása volt a folyamatos áramú redukzív gyűrűnyitáshoz. Ahogy azt az irodalmi bevezető 3.6.2. pontjában tárgyaltam, pár kivételtől

eltekintve a nitrozovegyületek rövid életidejű, nem stabil származékok, azokat az NDA reakció közben *in situ* kell előállítani. Mivel az a legpraktikusabb, ha az oxidálószer és reakcióelegy szeparálása a reakcióval egy időben zajlik, a hidroxámsav nitroso reagenssé való átalakítását töltött oszlopban, heterogén fázisú MnO₂-os oxidációval végezzük el. A MnO₂ kis szemcsemérete miatt fennáll a veszélye az oxidálószer kimosódásának, ami a folyamatos áramú rendszer következő moduljában könnyen dugulást okozhat. Ezért az oszlop két végét a reakció szempontjából inert, nagy fajlagos felületű Celit töltettel zártuk le. Az általunk összeállított áramlásos rendszer sematikus rajza az 52. ábrán látható.

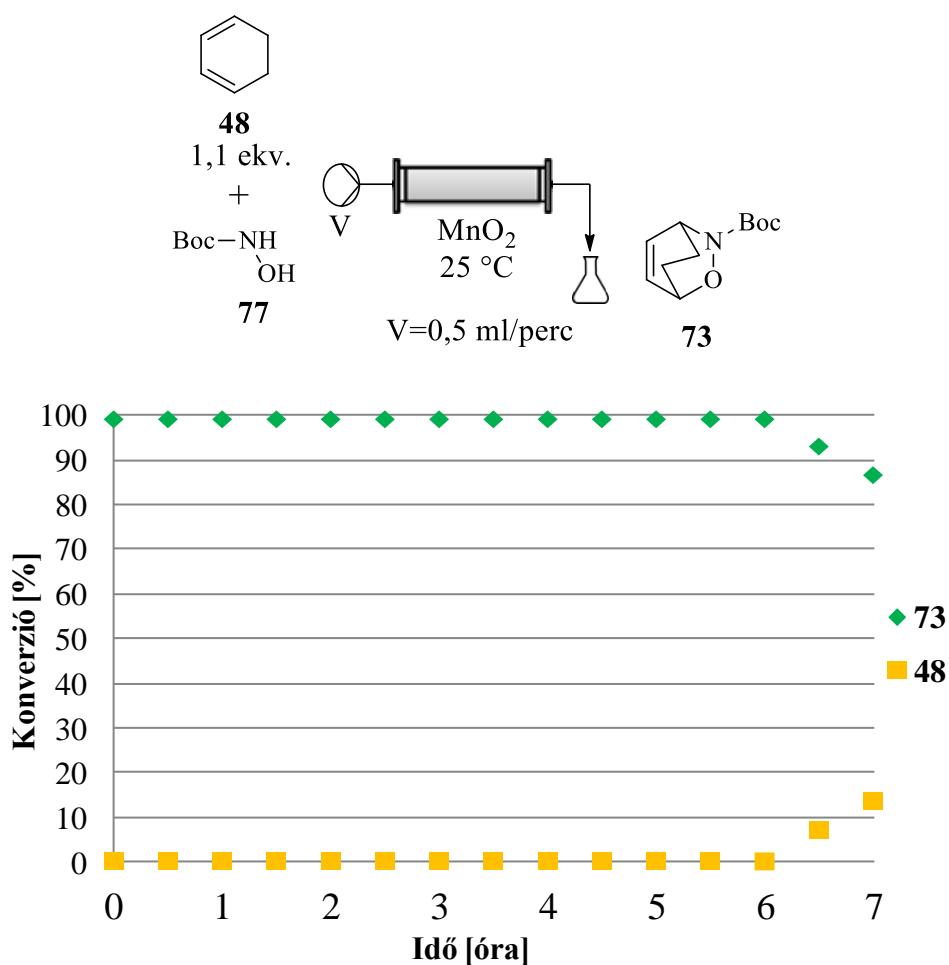


52. ábra: A nitroso Diels-Alder cikloaddíció (NDA) áramlásos kémiai rendszerbe történő integrálásának sematikus rajza

Az inert atmoszféra alatt tartott 1,3-ciklohexadién (**48**) és *N*-Boc-hidroxilamin (**77**) víz- és peroxidmentes tetrahidrofurános oldatát egy „T” keverőben homogenizáltuk, majd 5 g MnO₂-vel töltött 25 °C-os Omnifit oszlopba vezettük és az innen kiáramló reakcióelegyet közvetlenül kötöttük az H-Cube Pro-ba (30 mm Raney-nikkel katalizátor töltet, 75 °C, 20 bar, 0,5 ml/perc). Kísérleteinkben 1,1 ekvivalens ciklohexadién (**48**) alkalmazásával teljes konverziót értünk el (>99% **75**). A **48** feleslegéből a hidrogénezés körülményei között ciklohexán keletkezik, ami a termék oldószereként funkcionál a továbbiakban, így a termék tisztaságát és az atomhatékonyságot nem rontja.

A mérés többszöri ismétlésekor a katalizátor nem várt dezaktiválódását tapasztaltuk, melyet az irodalom alapján legnagyobb valószínűséggel a mangánionoknak a reakcióelegybe való esetleges beoldódása okozhatta. Az H-Cube Pro-t kikötöttük és atomabszorpciós analízis segítségével vizsgáltuk az Omnifit oszlopból kicsepegő reakcióelegyet, mely alapján 15 ppm

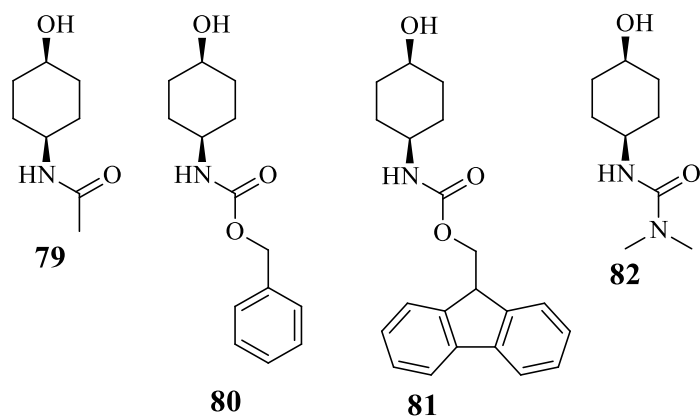
mangántartalom volt kimutatható. Ennek érdekében, hogy biztosítsuk a termék időben állandó minőségét, a MnO₂ töltet után a kereskedelemből beszerezhető SiliaMetS AMPA mangán ionra szelektív kelátképzőt töltöttünk. Ezzel a módosítással az általunk használt mérés időtartamában (3 óra) a továbbiakban nem tapasztaltuk a Raney-nikkel katalizátor dezaktiválódását. A következő lépésben megmértük az 5 g-os MnO₂ töltet kapacitását az idő függvényében (53. ábra). A **78** termékre vonatkoztatott konverziót 30 percenként vett minták GC mérésével határoztuk meg. Ahogy az 53. ábrán is látható, 6 órán keresztül teljes konverzióval nyerhető a **78** termék.



53. ábra: A MnO₂ oszlop kapacitásának meghatározása az idő függvényében.

(T= 25 °C; V= 0,5 ml/perc; Töltet: 5 g MnO₂, 1 ekv. **77** és 1,1 ekv. **48**, C= 0,05 M)

Végezetül eljárásunk alkalmazhatóságának bizonyításául számos *N*-védett hidroxilaminszármazékot alakítottunk a szintetikus kémiában szintén fontos *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanollá (54. ábra, **79-82**).



54. ábra: Az előállított *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanolok (**79-82**)

Acetil hidroxámsavból kiindulva kiváló szelektivitást értünk el (9. táblázat, 1. mérés, >99%). Benzil-karbamát védőcsoport esetében szintén jó szelektivitást sikerült elérni (9. táblázat, 2. mérés, 90%), ami alapján kijelenthetjük, hogy az általunk optimalizált eljárás körülményei között a redukív hasításra érzékeny csoportok nagy stabilitást mutatnak. Tekintélyes degradáció következtében alacsonyabb szelektivitást tudtunk elérni az Fmoc (9. táblázat, 3. mérés, 66%) és 1,1-dimetilkarbamid védőcsoportot (9. táblázat, 4. mérés, 26%) tartalmazó vegyületek esetében.

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

Mérés	<i>N</i> -szubsztituált hidroxámsav	Termékszelektivitás (S)
		<i>N</i> -védett <i>cis</i> -4-aminociklohexanolszármazék
1.	Ac-NH-OH	>99% (79)
2.	Cbz-NH-OH	90% (80)
3.	Fmoc-NH-OH	66% (81)
4.	Me ₂ N-CO-NH-OH	26% (82)

Termékszelektivitás számítása: $S_1 = \frac{A_1}{\sum_{i=1}^n A_i} * 100\%$, ahol „A” a csúcs alatti területet jelöli.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A szakirodalomból jól ismert, gyógyszerkémiaiában fontos építőkövekként számon tartott benzimidazol és *N*-védett *cisz*-4-aminociklohexanolszármazékok folytonos üzemű előállításáig eddig nem volt elérhető, vagy csak a származékok szűk körére alkalmazható folyamatos áramú szintézistechnológiák álltak rendelkezésre. Doktori munkám során célul tűztem ki, hogy olyan áramlós kémiai módszereket dolgozzunk ki, melyek a későbbiekben a gyógyszerfejlesztés során származékok széles körére kiterjeszhető, emellett egy többlépéses szintézis esetében a szintézissorba való integrálhatóság is megvalósíthatóvá váljon.

Első lépésként 2-metilbenzimidazolt (**51**) választva modellvegyületnek 2-nitroacetanilidből kiindulva (**52**) meghatároztuk a redukív intramolekuláris gyűrűzáráshoz (egy áramlós rendszerben végrehajtott három konszekutív kémiai reakció: nitrocsoport redukció, intramolekuláris addíció, majd víz elimináció) szükséges paramétereket, mint a katalizátor minősége, nyomás és tartózkodási idő. Feltérképeztük továbbá a hőmérsékletnek és az oldószer ecetsavtartalmának a gyűrűzárás, illetve a dehidratációs lépés konverziójára gyakorolt hatását. Az optimalizálást követően a módszert sikerrel alkalmaztuk a 2-metilbenzimidazol változatosan szubsztituált származékainak (**56a-i**) szintézisére. Az eredmények alapján elmondható, hogy mind a redukív hasításra érzékeny, mind a savas közegre érzékeny funkciós csoportok esetében kiemelkedő szelektivitásokat (82-99%) sikerült elérnünk. Célunk volt továbbá, hogy a redukív gyűrűzárás kiindulási anyagának (**52**) előállítását is integráljuk áramlós rendszerünkhöz. 2-Nitroanilinből (**57**) és ecetsavanhidridből (**58**) kiindulva a katalizátormentes acilezést egy Asia loop reaktorban valósítottuk meg, a kapcsolt eljárást alkalmazva 100% termeléssel kaptuk **51** vegyületet.

A triciklusos benzimidazol laktámszármazékok áramlós kémiai szintézisét a benzimidazoloknál előbbieken alkalmazott eljárással analóg módon igyekeztünk megvalósítani. 4-[(2-Nitrofenil)amino]-4-oxobutánsavból (**60**) és 5-[(2-nitrofenil)amino]-5-oxopentánsavból (**61**) kiindulva a 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propánsavat (**64**) és 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)butánsavat (**65**) 94-93%-os szelektivitással tudtuk előállítani, a benzimidazol laktám szerkezetű termékek (**33**, **66**) a tartózkodási idő növelésével is csak minimális, 2-3%-os mértékben keletkeztek. Ezen kívántunk javítani azzal, hogy **60** vegyületből kiindulva a redukív gyűrűzárást követően egy termikus kondenzációs lépést kapcsoltunk a folyamatos áramú hidrogénező berendezés után. A módosítással 64%-os szelektivitást sikerült elérnünk a **33** termékre vonatkoztatva. Kísérleteink során a tartózkodási

idő növelésével a laktám aránya változatlan maradt **64** karbonsavhoz képest, ez alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a vizsgált körülmények között a nyílt láncú sav forma (**64**, **65**) és a laktám forma (**33**, **66**) között egyensúly áll fent.

Gyűrűs imid egységet tartalmazó 1-(2-nitrofenil)pirrolidin-2,5-dionból (**62**) kiindulva 94%-os szelektivitással kaptuk 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-1-on-t (**33**). Ezzel ellentétben a nagyobb, 6-os gyűrűtagszámú 1-(2-nitrofenil)piperidin-2,6-dionból (**63**) kiindulva azt tapasztaltuk, hogy a laktám a reakció körülményei között kevésbé stabil és a termék hidrolízist szenved, **65** vegyületet eredményezve. Kísérleteket végeztünk arra, hogy a redukív gyűrűzárási lépés után egy fűtött reaktort kapcsolva elérhetővé váljon **60** vegyületből kiindulva a **33** laktám előállítás. Megállapítható, hogy a hőmérséklet növelésével javítható a **33** termékre vonatkozó szelektivitás, az általunk megépített rendszerben 64%-ot tudtunk elérni.

Ahogy az előzőekben a 2-metilbenzimidazol esetében, úgy itt is célunk volt, hogy 2-nitroanilinszármazékokból kiindulva az acilezés és redukív gyűrűzáras is folyamatos áramban legyen megvalósítható. Annak érdekében, hogy áramlásos rendszerben alkalmazható eljárást találjunk, **57** és borostyánkősav-anhidrid (**69**) kondenzációját mikrohullámú berendezésben optimalizáltuk. A kísérletek eredményei alapján megállapítottuk, hogy a megfelelő konverzió biztosítása, illetve a mellékreakciók visszaszorítása érdekében az oldószer ecetsavtartalmának pontos beállítása szükséges (toluol:ecetsav=80:20).

Az optimalizált acilezési körülményeket felhasználva **57** és **69** kondenzációs reakcióját egy Asia reaktorban valósítottuk meg, majd a termékelegyet az H-Cube Pro folyamatos áramú hidrogénező berendezésbe vezettük. A kísérletek során nagy számú ismeretlen melléktermék képződött, a termékelegyben alacsony (49%) volt **64** sav aránya. Feltételezésünk szerint a melléktermékek képződésének fő oka a redukív gyűrűzárási lépés során alkalmazott alacsony ecetsav tartalom. Ezen felismerés alapján, a hidrogénezési lépést megelőzően egy T-mixeren keresztül jégecetet adtunk a rendszerhez és így a szelektivitást 72%-ra tudtuk növelni.

A nitrogénen védett *cis*-4-aminociklohexanolszármazékok folyamatos áramú szintézisének fejlesztésekor kezdetben a célvegyület a *cis*-*N*-Boc-4-aminociklohexanol (**75**) volt, amelyet az H-Cube Pro folyamatos áramú hidrogénező berendezéssel állítottunk elő *tert*-butil-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilát (**73**) biciklusból kiindulva. A módszer fejlesztése során a hőmérséklet és katalizátor minőségének hatását vizsgáltuk. Raney-nikkel katalizátorral 75 °C-on >99%-os szelektivitást sikerült elérnünk. Magasabb

hőmérsékleten izomerizációs mellékreakciót figyeltünk meg. Következő lépésként az áramlásos kémia irodalmában már jól ismert heterogén, MnO₂ katalizált nitrozo Diels-Alder reakciót sikeresen integráltuk a redukív gyűrűnyitási reakcióhoz. Ennek köszönhetően megvalósíthatóvá vált *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanolok folyamatos áramú szintézise 1,3-ciklohexadiénből (**48**) és a megfelelő *N*-védett hidroxámsavból (**50**) kiindulva. A kapcsolt eljárást sikeresen alkalmaztuk 4 másik, *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanolszármazék előállítására (26- >99%) is. Megállapítottuk, hogy a termék állandó mennyiségének és minőségnek biztosításához stabilizált THF oldószer, inert közeg és mangánionra szelektív kelátképző alkalmazása szükséges a Raney-nikkel katalizátor dezaktiválódásának elkerülése érdekében. Végezetül meghatároztuk a MnO₂ oszlop kapacitását, ami alapján kijelenthető, hogy az általunk alkalmazott folyamatos áramú rendszert alkalmazva 6 órán át biztosított a **38** általános képletű (**75, 79-82**) származékok folyamatos szintézise.

6. TÉZISEK

Doktori munkám főbb eredményeit 7 tézispontban foglaltam össze:

1. Elsőként valósítottuk meg áramlásos kémiai körülmények között a 2-metilbenzimidazol előállítását redukzív, intramolekuláris gyűrűzárással 2-nitroacetanilidből kiindulva. Megállapítottuk, hogy a kidolgozott módszerrel mind a redukzív hasításra érzékeny, mind a savas közegre érzékeny funkciós csoportokat tartalmazó 2-nitroacetanilidszármazékokból kiindulva kiemelkedő szelektivitásokkal (82-99%) állíthatók elő a megfelelő benzimidazolszármazékok.¹³⁷
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.¹³⁷
3. A benzimidazol gyűrűváz előállítására általunk kidolgozott új, folyamatos áramú technológiát sikeresen terjesztettük ki laktám típusú, triciklusos benzimidazolszármazékokra is. Az 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%).¹⁴⁰
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.¹⁴⁰
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.¹⁴⁴

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%).¹⁴⁴

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.¹⁴⁴

7. KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA

7.1 Felhasznált alapanyagok forrásai, az előállított vegyületek azonosításához használt készülékek és módszerek

A kereskedelmi forgalomban kapható kiindulási anyagokat vásároltuk (Sigma Aldrich), felhasználásuk további tisztítás nélkül történt. A *cisz*-*N*-Boc-4-aminociklohexanol (**75**) és *transz*-*N*-Boc-4-aminociklohexanol (**76**) analitikai referenciáit, illetve az 5-(2-nitrofenilamino)-5-oxopentánsavat (**61**) a Combi-Blocks-tól vásároltuk. A folyamatos áramú redukciók során alkalmazott katalizátor tölteteket a Thalesnano-tól vásároltuk.

A reakcióelegyek oldószereit Büchi rotációs vákuumbepárló készülékkel távolítottuk el. Az oszlopkromatográfiás tisztítások során 60-as szilika gélt (0,040-0,063 mm), a vékonyréteg kromatográfiához a Merck GF 254 típusú szilika géles lapjait használtuk. Az előállított vegyületek szerkezetét ^1H és ^{13}C NMR spektrumokkal igazoltuk, melyeket Bruker Avance III készüléken 400 és 800 MHz-en vettük fel CDCl_3 , MeOH-d_4 vagy DMSO-d_6 oldószerekben. A proton kémiai eltolódásokat ppm egységben adtuk meg, viszonyítva az alkalmazott belső tetrametilszilán sztenderdhez (^1H : 0,00 ppm). A ^{13}C -NMR spektrumokban a ^{13}C eltolódásokat szintén ppm-ben adtuk meg, az oldószer csúcsához ($\delta\text{CDCl}_3 = 77,00$ ppm, vagy $\text{DMSO-d}_6 = 39,40$ ppm) kalibráltuk a spektrumot. Az összes csatolási állandót (J) Hertz-ben (Hz) adtuk meg.

A GC-MS méréseket a Shimadzu GCMS-QP2010SE gázkromatográf-tömegspektrométer készüléken végeztük. A kromatográfiás elválasztáshoz „Zebron 5-HT Inferno polyimide-coated fused silica” (30 m×0.32 mm×0,25 μm , Phenomenex) kolonnát használtunk. A GC kolonna hőmérsékletét 40 °C indulási hőmérsékletéről 40 °C/perc fűtési sebességgel 380 °C-ig fűtöttük fel. Az elektromos ionizációhoz 70 eV-ot alkalmaztunk, az ionforrás hőmérséklete 250 °C. Az alkalmazott vivő gáz He, melynek sebessége konstans, 51 cm/másodperc volt. Az injektálást (1 μl) split módban végeztük (1:10) 250 °C-on. A kromatogramok felvétele során a 15-600 m/z tartományt monitoroztuk. A HPLC-MS méréseket az Agilent 1200 folyadékromatográf készülékkel és az ahhoz kapcsolt 6410 QQQ-MS (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) tömegspektrométerrel végeztük. A kromatográfiás elválasztáshoz Cortecs C_{18} kolonnát (150×4,6 mm, 2,7 μm , Waters) használtunk melyet 40 °C-on termosztáltunk, a mozgófázis áramlási sebessége 1,0 ml/perc. A mozgófázis két eluensből tevődött össze (A és B). Az A eluens 0,1 tf% TFA tartalmú víz (pH=1,9), a B eluens acetonitril és víz 95:5 arányú elegye 0,1 tf% TFA-val. B eluens 15-65%-ig tartó lineáris gradiensét 0-17 perc időtartamig

alkalmaztuk. Az ionizációhoz ESI pozitív ionizálást használtunk, a kromatogramok felvétele során a 100-600 m/z tartományt monitoroztuk. A szárító gáz hőmérséklete 350 °C, nitrogén áramlási sebessége 12 l/perc, porlasztó nyomás 2,8 bar, kapilláris feszültsége 2500 V, fragmentáló feszültsége 60 V.

A folyamatos áramú hidrogénezési kísérleteket a ThalesNano-tól vásárolt H-Cube Pro készüléken végeztük el. Az egyes folyadékáramok szállítását KNAUER 40p típusú HPLC pumpával valósítottuk meg. A magas hőmérsékletű acilezési reakciókhoz az Asia heater termékcsalád 4 és 16 mL belső térfogatú reaktorait használtuk. A heterogén oxidációkhoz használt MnO₂ töltetet szabályozható belső térfogatú Omnifit üvegoszlopba töltöttük.

7.2 2-Metilbenzimidazolszármazékok előállítása

7.2.1 2-Nitroacetanilidszármazékok szintézise (52, 55a-i)

2-Nitrofenilacetamid (52)^{137,146}

A 2-nitroanilin (1,0 g; 7,24 mmol) ecetsavas oldatához (20 ml) cseppenként adtuk hozzá az ecetsavanhidridet (2,96 g; 28,96 mmol) és a reakcióelegyet 10 óráig refluxáltattuk. A reakció lejátszódását VRK-val követtük. Az oldószert vákuum alatt bepároltuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (gradiens elúció, diklórometán/metanol).

A termék sárga szilárd anyag (1,35 g) Termelés: 96%

VRK futtatóelegy: DKM, R_f=0,55. Op: 90-92 °C

¹H NMR (799,7 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 2,06 (s, 3H), 7,36 (ddd, *J*=8,2, 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J*=8,1, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J*=8,2, 1,3 Hz, 1H), 10,28 (br s, 1H).

¹³C NMR (201,1 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C 23,2, 124,7, 125,0, 125,1, 131,0, 133,7, 142,5, 168,3.

ESI(pos)-HRMS: számított C₈H₉O₃N₂ [M+H]⁺: 181,06077; talált: 181,06075; delta= -0,1 ppm.

N-(4-Metoxi-2-nitrofenil)acetamid (55a)^{137,147}

Előállítását az **52** származéknál leírt módszerrel végeztük, 4-metoxi-2-nitroanilinből kiindulva (0,50 g; 2,97 mmol).

A termék narancssárga szilárd anyag (0,59 g), Termelés: 95%

VRK futtatóelegy: DKM, R_f=0,45. Op: 114-115 °C

¹H NMR (399,8 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 2,02 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,26–7,31 (m, 1H), 7,43–7,47 (m, 2H), 10,05 (br s, 1H).

¹³C NMR (100,5 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C 23,0, 55,9, 108,9, 120,0, 123,9, 127,3, 143,6, 156,0, 168,3.

EI-HRMS: számított C₉H₁₀O₄N₂ [M]⁺: 210,06351; talált: 210,06367; delta=0,8 ppm.

***N*-(4-Ciano-2-nitrofenil)acetamid (55b)**^{137,148}

Előállítását az **52** származéknál leírt módszerrel végeztük, 4-ciano-2-nitroanilinból (0,50 g; 3,07 mmol) kiindulva.

A termék sárga szilárd anyag (0,57 g), Termelés: 90%

VRK futtatóelegy: hexán/etil-acetát=1:1, R_f=0,54. Op: 130-131 °C

¹H NMR (399,8 MHz, CDCl₃): δ_H 2,35 (s, 3H), 7,87 (dd, *J*=8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 9,03 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 10,55 (br s, 1H).

¹³C NMR (100,5 MHz, CDCl₃): δ_C 25,8, 106,8, 116,6, 122,7, 130,2, 135,3 (br), 138,43 (átlapolt), 169,2.

EI-HRMS: számított C₉H₇O₃N₃ [M]⁺: 205,04819; talált: 205,04811; delta= -0,4 ppm.

(4-Acetilamino-3-nitrofenil)-karbonsav benzil észter (55c)¹³⁷

A benzil-kloroformátot (0,56 g; 3,96 mmol) 2-nitro-*p*-feniléndiamin (0,50 g; 3,3 mmol) vízmentes diklórmétános (30 ml) oldatához 0 °C-on nitrogén atmoszféra alatt cseppenként adagolva adtuk hozzá. A reakciót 2 óra múltán engedték szobahőmérsékletre felmelegedni és 24 óráig kevertették. A reakcióelegyet 20 ml 10%-os NaHCO₃ oldattal bontottuk meg, a szerves és vizes fázist szétválasztottuk. A szerves fázist telített sóoldattal mostuk (2×20 ml), az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-tal szárítottuk, majd szűrést követően vákuumbepárló készülékkel pároltuk be az oldatot. A nyersterméket tisztítás nélkül oldottuk fel diklórmétánban (30 ml) nitrogen atmoszféra alatt és trietil-amin (0,40 g; 3,96 mmol) hozzáadását követően 0 °C-ra hűtöttük le. Az acetyl-kloridot (0,31 g; 3,96 mmol) cseppenként adtuk hozzá. A reakciót 48 órán át kevertették 25 °C-on és VRK-val követték a reakció lejátszódását. A reakcióelegyet telített NaHCO₃ oldattal (15 ml) bontottuk meg, majd a fázisok elválasztását követően a vizes fázist 20 ml diklórmétánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk (2×20 ml), majd telített sóoldattal (20 ml) és végül Na₂SO₄-tal szárítottuk. Szűrést követően az oldószert vákuum alatt bepároltuk, a nyersterméket oszlopkromatográfiával (hexán-etyl-acetát) tisztítottuk.

A termék sárga szilárd anyag (0,83 g), Termelés: 76%

VRK futtatóelegy: hexán-etilacetát=2:1, $R_f=0,29$. Op: 137-138 °C

^1H NMR (399,8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{H} 2,03 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,33–7,46 (m, 5H), 7,50 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=8,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,19 (br s, 1H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{C} 23,1, 66,1, 113,2, 123,0, 125,4, 126,4, 128,07, 128,11, 128,4, 136,16, 136,18, 142,7, 153,2, 168,3.

ESI(neg)-HRMS: számított $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_3$ [M-H] $^-$: 328,09389; talált: 328,09330; delta= -1,2 ppm.

***N*-(4-Bróm-2-nitrofenil)acetamid (55d)**^{137,149}

Előállítását az **52** származéknál leírt módszerrel végeztük, 4-bróm-2-nitroanilinből (0,50 g; 2,3 mmol) kiindulva.

A termék sárga szilárd anyag (0,57 g), Termelés: 95%

VRK futtatóelegy: DKM, $R_f=0,62$. Op: 106-107 °C

^1H NMR (399,8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{H} 2,06 (s, 3H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 10,34 (s, 1H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{C} 23,2, 115,9, 126,8, 127,2, 130,4, 136,4, 142,9, 168,4.

EI-HRMS: számított $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_2\text{Br}$ [M] $^+$: 257,96346; talált: 257,96360; delta=0,5 ppm.

***N*-(5-Klór-2-nitrofenil)acetamid (55e)**^{137,150}

Előállítását az **52** származéknál leírt módszerrel végeztük, 5-klór-2-nitroanilinből (0,50 g; 2,89 mmol) kiindulva.

A termék sárga szilárd anyag (0,60 g), Termelés: 97%

VRK futtatóelegy: hexán/etil-acetát=1:1, $R_f=0,68$. Op: 117-118 °C

^1H NMR (399,8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{H} 2,10 (s, 3H), 7,42 (dd, $J=8,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 10,35 (s, 1H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{C} 23,5, 124,0, 124,6, 126,8, 132,8, 138,0, 140,3, 168,7.

ESI(neg)-HRMS: számított $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ [M-H] $^-$: 213,00724; talált: 213,00508; delta= -10,2 ppm.

(4-Acetilamino-3-nitrofenil)-karbonsav *terc*-butil észter (55f)¹³⁷

A 2-nitro-*p*-feniléndiamin (0,50 g; 3,3 mmol) vízmentes diklórmetános (15 ml) oldatához szobahőmérsékleten adtuk hozzá nitrogén atmoszférában a di-*terc*-butildikarbonátot (0,94 g; 4,29 mmol). 24 óra kevertetést követően a reakciót 10% NaHCO₃ oldattal (10 ml) bontottuk meg. A szerves fázist telített sóoldattal mostuk (2×10 ml), majd a kombinált szerves fázisokat Na₂SO₄-tal szárítottuk és szűrést követően vákuum alatt bepároltuk. A nyersterméket tisztítási lépés nélkül oldottuk fel diklórmetánban (30 ml), trietil-amint adtunk hozzá (598 µl; 4,29 mmol) és a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttük. Az acetyl-kloridot (306 µl; 4,29 mmol) cseppenként adtuk a rendszerhez. A reakcióelegyet 24 órán át kevertettük, a konverziót VRK-val követtük. A reakciót 15 ml telített NaHCO₃ oldattal megbontottuk, majd a fázisok szétválasztását követően a vizes fázist diklórmetánnal (1×10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel (2×10 ml), majd telített sóoldattal (1×10 ml) mostuk, a szerves fázist Na₂SO₄-tal szárítottuk. Szűrést követően a reakcióelegyet vákuum alatt bepároltuk és a bepárlási maradékban lévő nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán-etyl-acetát).

A termék sárga szilárd anyag (0,82 g), Termelés: 84%

VRK futtatóelegy: hexán-etylacetát=2:1, R_f=0,52. Op: 158-159 °C

¹H NMR (399,8 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 1,49 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 7,46 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).

¹³C NMR (100,5 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C 23,1, 27,9, 79,8, 113,0, 122,9, 125,0, 126,2, 136,7, 142,7, 152,6, 168,2.

EI-HRMS: számított C₁₃H₁₇O₅N₃ [M]⁺: 295,11627; talált: 295,11629; delta=0,04 ppm.

***N*-(5-Piperidino-2-nitrofenil)acetamid (55g)**¹³⁷

Az *N*-(5-klór-2-nitrofenil)acetamid (55e) (0,30 g; 1,4 mmol) és piperidin (0,36 g; 4,2 mmol), 10 ml dimetil-formamidban készített oldatát 100 °C-os hőmérsékleten 17 óráig kevertettük. A reakció lejátszódását VRK-val követtük. Szobahőmérsékletre hűtést követően a reakcióelegyet jeges vízre öntöttük. A kivált sárgásfehér csapadékot szűrtük, majd a szűrletet hideg vízzel mostuk. A tiszta terméket diizopropil-éterből történő átkristályosítással nyertük.

A termék sárgás fehér szilárd anyag (0,30 g), Termelés: 82%

VRK futtatóelegy: DKM, R_f=0,22. Op: 149 °C

¹H NMR (399,8 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 1,54–1,68 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,43–3,48 (m, 4H), 6,78 (dd, *J*=9,7, 2,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 23,7, 24,75, 24,84, 47,5, 103,6, 108,5, 126,7, 128,0, 136,4, 154,4, 169,0.

ESI(pos)-HRMS: számított $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264,13427; talált: 264,13421; delta= -0,2 ppm.

***N*-(5-Morfolino-2-nitrofenil)acetamid (55h)**¹³⁷

Előállítását az **55g** származéknál leírt módszer alapján végeztük el, 5-kloro-2-nitroanilinből (0,10 g; 0,47 mmol) és morfolinból (0,12 g; 1,41 mmol) kiindulva.

A termék narancssárga szilárd anyag (0,10 g), Termelés: 80%

VRK futtatóelegy: DKM, $R_{\text{f}}=0,11$. Op: 134 °C

^1H NMR (399,8 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 2,15 (s, 3H), 3,34–3,38 (m, 4H), 3,71–3,75 (m, 4H), 6,82 (dd, $J=9,6, 2,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 10,42 (s, 1H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 24,5, 46,3, 65,6, 104,7, 108,7, 127,5, 128,6, 135,7, 154,8, 168,9.

EI-HRMS: számított $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_3$ $[\text{M}]^+$: 265,10571; talált: 265,10584; delta=0,5 ppm.

***N*-(5-pirrolidino-2-nitrofenil)acetamid (55i)**¹³⁷

Előállítását az **55g** származéknál leírt módszerrel végeztük, 5-klór-2-nitroanilinből (0,10 g; 0,47 mmol) és pirrolidinből (0,10 g; 1,41 mmol) kiindulva.

A termék narancssárga szilárd anyag (0,10 g), Termelés: 88%

VRK futtatóelegy: DKM, $R_{\text{f}}=0,33$. Op: 138 °C

^1H NMR (399,8 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 1,96–2,01 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 3,35–3,39 (m, 4H), 6,42 (dd, $J=9,5, 2,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 10,66 (s, 1H).

^{13}C NMR (100,5 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 24,7, 24,9, 47,7, 101,8, 107,5, 125,6, 128,1, 136,6, 152,1, 169,0.

ESI(pos)-HRMS: számított $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250,11862; talált: 250,11872; delta=0,4 ppm.

7.2.2 2-Metilbenzimidazolszármazékok szintézise one-pot redukív gyűrűzárásos módszerrel áramlásos kémiai rendszerben

2-Metilbenzimidazolszármazékok one-pot redukív gyűrűzárással megvalósított folyamatos áramú szintézise, 2-nitroacetanilidszármazékokból (**52**, **55a-i**) kiindulva: A megfelelő 2-nitroacetanilidszármazékot jégcetben oldottuk fel nitrogén atmoszféra alatt (0,05

M). A reakció paramétereit, a hőmérsékletet ($T=150\text{ }^{\circ}\text{C}$), áramlási sebességet ($V=0,5\text{ ml/perc}$), illetve a hidrogén gáz nyomását ($p=20\text{ bar}$) beállítottuk az H-Cube Pro készüléken (30 mm, 5% Pt/C, S). A kísérlet reakciókörülményein, a rendszeren 30 percig tiszta oldószert áramoltattunk a szubsztrát oldat adagolását megelőzően. A reakcióelegyet egy gáz-folyadék szeparátorban gyűjtöttük, majd vákuum alatt bepárooltuk.

2-Metilbenzimidazolszármazékok folyamatos áramú szintézise 2-nitroanilból, az acilezési lépés integrálásával: A 2-nitroanilint ($C=0,05\text{ M}$) és ecetsav anhidridet jégecetben feloldottuk nitrogén atmoszféra alatt. Az Asia reaktor fűtő egységét ($T_1=200\text{ }^{\circ}\text{C}$; $V=4\text{ ml}$) egy 30 cm hosszú PTFE csővel (átmérő 1/16") az H-Cube Pro ($T_2=150\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 bar, 0,5 ml/perc) készülékhez kötöttük. A kísérlet reakciókörülményei között a rendszeren 30 percig tiszta oldószert áramoltattunk a szubsztrát oldat adagolását megelőzően. A reakcióelegyet egy gáz-folyadék szeparátorban gyűjtöttük, majd vákuum alatt bepárooltuk.

2-Metil-1*H*-benzimidazol (51)^{137,151}

$^1\text{H NMR}$ (799,7 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ_{H} 2,82 (s, 3H), 7,52–7,54 (m, 2H), 7,77–7,80 (m; 2H), 14,7 (br, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (201,1 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ_{C} 12,4, 113,9, 125,7, 131,1, 151,7.

EI-HRMS: számított $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{ [M]}^+$: 217,12096; talált: 217,12149; delta=2,4 ppm.

2-Metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (53)^{137,152}

$^1\text{H NMR}$ (799,7 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ_{H} 1,75–1,79 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,51–2,54 (m, 4H), 13,7 (br, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (201,1 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ_{C} 11,1, 19,8, 21,5, 126,1, 141,9.

EI-HRMS: számított $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{ [M]}^+$: 136,0998; talált: 136,1000; delta= -1,5 ppm.

2-Metoxi-2-metil-1*H*-benzimidazol (56a)^{137,153}

$^1\text{H NMR}$ (499,9 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ_{H} 2,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,12 (dd, $J=9,0, 2,3\text{ Hz}$, 1H), 7,24 (d, $J=2,3\text{ Hz}$, 1H), 7,67 (d, $J=9,0\text{ Hz}$, 1H), 14,6 (br, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125,7 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ_{C} 12,2, 55,8, 96,3, 114,4, 114,9, 125,0, 131,9, 150,6, 157,7.

EI-HRMS: számított $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{ [M]}^+$: 162,07876; talált: 162,07864; delta= -0,8 ppm.

2-Metil-5-ciano-1H-benzimidazol (56b)^{137,154}

¹H NMR (799,7 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_H 2,83 (s, 3H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,41–8,42 (m, 1H).

¹³C NMR (201,1 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_C 12,7, 115,1, 118,5, 119,0, 128,6, 131,2, 134,2, 155,0.

EI-HRMS: számított C₉H₇N₃ [M]⁺: 157,06345; talált: 157,06359; delta=0,9 ppm.

Benzil N-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)karbamát (56c)¹³⁷

¹H NMR (499,9 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_H 2,77 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,34–7,52 (m, 6H), 7,69 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,04 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H), 14,6 (br, 2H).

¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_C 12,3, 66,0, 101,7, 113,9, 117,0, 126,2, 128,1, 128,2, 128,5, 131,3, 136,4, 137,2, 150,9, 153,5.

EI-HRMS: számított C₁₆H₁₅O₂N₃ [M]⁺: 281,11588; talált: 281,11621; delta=1,2 ppm.

2-Metil-5-bromo-1H-benzimidazol (56d)^{137,155}

¹H NMR (799,7 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_H 2,80 (s, 3H), 7,67 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 7,76 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 8,06 (br s, 1H).

¹³C NMR (201,1 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_C 12,3, 115,5, 116,4, 117,5, 128,3, 130,1, 132,1, 152,7.

EI-HRMS: számított C₈H₇N₂Br [M]⁺: 209,97871; talált: 209,97866; delta= -0,25 ppm.

2-Metil-6-kloro-1H-benzimidazol (56e)^{137,156}

¹H NMR (799,7 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_H 2,80 (s, 3H), 7,56 (dd, J=8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (201,1 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_C 12, 5, 113,7, 115,3, 125,9, 129,9, 130,0, 131,8, 153,1.

EI-HRMS: számított C₈H₇N₂Cl [M]⁺: 166,02923; talált: 166,02914; delta= -0,5 ppm.

terc-Butil N-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)karbamát (56f)¹³⁷

¹H NMR (499,9 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_H 1,51 (s, 9H), 2,77 (s, 3H), 7,47–7,51 (br m, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,02 (~br s, 1H).

¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_C 12,3, 28,0, 79,5, 101,5, 113,7, 117,0, 125,9, 131,3, 137,7, 150,7, 152,9.

EI-HRMS: számított C₁₃H₁₇O₂N₃ [M]⁺: 247,13153; talált: 247,13180; delta=1,1 ppm.

2-Metil-6-piperidino-1H-benzimidazol (56g)¹³⁷

¹H NMR (799,7 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_H 1,62–1,67 (m, 2H), 1,81–1,87 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,44–3,48 (m, 4H), 7,58–7,61 (br m, 1H), 7,72 (~br s, 1H), 7,81 (br d, J=8,7 Hz, 1H).

¹³C NMR (201,1 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_C 12,3, 21,9, 24,1, 53,8, 103,6 (br), 114,6, 117,7, 128,1 (br), 131,7, 144,6 (br), 152,2.

EI-HRMS: számított C₁₃H₁₇N₃ [M]⁺: 215,14170; talált: 215,14131; delta= -1,8 ppm.

2-Metil-6-morfolino-1H-benzimidazol (56h)¹³⁷

¹H NMR (799,7 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_H 2,76 (s, 3H), 3,22–3,24 (m, 4H), 3,80–3,83 (m, 4H), 7,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

¹³C NMR (201,1 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_C 12,3, 49,8, 66,0, 98,9, 114,1, 116,1, 125,0, 132,1, 149,3, 150,5.

EI-HRMS: számított C₈H₈N₂ [M]⁺: 132,06820; talált: 132,06820; delta=0,0 ppm.

2-Metil-6-pirrolidino-1H-benzimidazol (56i)¹³⁷

¹H NMR (499,9 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_H 1,99–2,03 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,27–3,32 (m, 4H), 6,63 (d, J=1,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (125,7 MHz, DMSO-d₆ + TFA): δ_C 12,1, 24,9, 48,0, 93,0, 112,0, 113,8, 121,8, 132,6, 146,3, 148,7, 172,0.

EI-HRMS: számított C₁₂H₁₅N₃ [M]⁺: 201,12605; talált: 201,12615; delta=0,5 ppm.

7.3 Benzimidazol-laktámok folyamatos áramú előállítása

7.3.1 Kiindulási anyagok előállítása (60, 62, 63)

4-(2-Nitrofenilamino)-4-oxobutánsav (60)^{140,157}

A 2-nitroanilin (1,0 g; 7,5 mmol) ecetsavas oldatához (20 ml) intenzív keverés mellett egy adagban adtuk hozzá a borostyánkősavanhidridet (8,25 mmol) A reakcióelegyet 72 óráig refluxáltattuk nitrogén atmoszféra alatt. A szobahőmérsékletre lehűtött reakcióelegyet vákuum alatt bepároltuk, a tiszta terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (hexán-etil-acetát).

A termék fehér szilárd anyag (0,88g), Termelés: 62%

VRK futtató elegy: hexán-etilacetát, Rf=0,3. Op: 142-145 °C

^1H NMR (DMSO- d_6): δ_{H} 2,49 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,45 (td, $J=8,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,71 (td, $J=8,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1H), 10,30 (br s, 1H), 12,17 (br s, 1H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ_{C} 173,5, 170,4, 142,2, 133,9, 131,3, 125,1, 125,0, 124,9, 30,8, 28,7.

N-Szubsztituált ciklikus imidek előállítása

Intenzíven kevertetett 2-nitroanilin (1,0 g; 7,5 mmol) ecetsavas oldatához (30 ml) hozzáadtuk az anhidridet (22,5 mmol) egy adagban. A reakcióelegyet 2 napig refluxáltattuk, ezt követően koncentrált kénsavat adtunk hozzá cseppenként (0,74 g; 7,5 mmol). A reakcióelegyet még 10 órát refluxáltattuk, majd jégre (100 g) öntöttük. A kivált kristályokat szűrtük, 2×10 ml nátrium bikarbonát oldattal mostuk, majd 10 ml vízzel. A nyersterméket végül oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (gradiens elúció, hexán-etil-acetát)

1-(2-Nitrofenil)pirrolidin-2,5-dion (62):^{140,158}

A termék fehér szilárd anyag (1,02 g) Termelés: 73%.

VRK futtató elegy: hexán-etilacetát=1:1, $R_f=0,74$. Op: 157 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ_{H} 2,96 (m, 4H), 7,39 (dd, $J=7,5$, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (td, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (td, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, $J=8,0$, 1,0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ_{C} 175,4, 134,5, 130,6, 130,2, 126,1, 28,8.

1-(2-Nitrofenil)piperidin-2,6-dion (63):^{51,140}

A termék fehér szilárd anyag (0,81 g) Termelés: 54%.

VRK futtató elegy: hexán-etilacetát=1:1, $R_f=0,74$. Op: 84 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ_{H} 2,15 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 7,28 (dd, $J=7,5$, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (td, $J=7,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (td, $J=7,5$, 1,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ_{C} 172,3, 134,5, 131,9, 129,9, 126,0, 32,9, 17,0.

7.3.2 Acilezési reakció optimalálása mikrohullámú reaktorban

A 2-nitroanilin (0,18 mmol; 1 ekv.) és borostyánkősav-anhidrid (3 ekv.) elegyéhez nitrogén áram alatt adtuk hozzá a katalizátort (50 t% Amberlyst XN-1010 ioncserélő gyanta, vagy ecetsav a megfelelő térfogatarányban), majd a megfelelő oldószerben (2 mL) 100-200 °C-ra melegítettük nyomás szabályzóval ellátott CEM Discover Microwave reaktorban 220 W-on 30 percig. Az oldószer bepárlásával jutottunk a nyerstermékhez.

7.3.3 Reduktív gyűrűzárás optimalizálása

A megfelelő kiindulási anyagot (**60**, **61**, **62**, **63**) ecetsavban feloldottuk (0,05 M). A reakció paramétereit, mint a hőmérsékletet ($T=150\text{ °C}$), folyadék áramlási sebessége (0,5 ml/perc), hidrogéngáz nyomása ($p=20\text{ bar}$) az H-Cube pro készüléken állítottuk be, a kísérletek során a 30 mm 5% Pt/C, S katalizátor töltetet használtuk. A kísérlet reakciókörülményein a rendszeren 30 percig tiszta oldószert áramoltattunk át a szubsztrát oldat adagolását megelőzően. A reakcióelegyet egy gáz-folyadék szeparátorban gyűjtöttük, majd vákuum alatt bepárooltuk.

7.3.4 Benzimidazol laktámok áramlásos kémiai szintézise redukzív gyűrűzárással és hozzákapcsolt termikus dehidratálással

A **60** kiindulási anyagot jégcetben feloldottuk (0,05 M), a redukzív gyűrűzárás paramétereit, mint a hőmérsékletet ($T=150\text{ °C}$), áramlási sebességet (0,5 ml/perc), hidrogéngáz nyomását ($p=20\text{ bar}$) az H-Cube pro készüléken állítottuk be, a kísérletek során a 30 mm 5%Pt/C, S katalizátor töltetet használtuk. A hidrogénezési lépés után a reakcióelegyet egy gáz-folyadék szeparátorban gyűjtöttük, ahonnan egy HPLC pumpa segítségével ($V=0,5\text{ ml/perc}$) egy Asia fűtőegységbe ($V=4\text{ vagy }16\text{ ml}$) áramoltattuk, ami után BPR ($p=17,2\text{ vagy }24,1\text{ bar}$) egységet szereltünk be. Ezt követően a reakcióelegyet egy lombikban gyűjtöttük, majd vákuum alatt bepárooltuk.

7.3.5 Benzimidazol laktámok áramlásos kémiai szintézise redukzív gyűrűzárással, az acilezési lépés integrálásával

A 2-nitroanilin (1,0 ekv.) kiindulási anyagot és a borostyánkősavanhidridet (1,2 vagy 3 vagy 6 ekv.) 20 tf% ecetsav-80 tf% toluol oldószerelegyen oldottuk fel (0,05 M) nitrogén atmoszférában. Az Asia reaktor fűtő egységét ($T_1=200\text{ °C}$; $V=4\text{ ml}$) egy 30 cm hosszú PTFE csővel (átmérő 1/16") az H-Cube Pro ($T_2=150\text{ °C}$, $p=20\text{ bar}$, 0,5 ml/perc, 30 mm 5% Pt/C, S) készülékhez kötöttük. 8. táblázat 5-10. mérések esetében jégcetet kevertünk az Asia fűtőegységből kilépő reakcióelegyhez egy T keverőn keresztül. Az H-Cube Pro készülék után a reakcióelegyet egy gáz-folyadék szeparátorban gyűjtöttük, majd vákuum alatt bepárooltuk.

3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)propánsav (64)^{140,159}

¹H NMR (DMSO-d₆): δ_{H} 12,2 (s, 1H), 7,47 (dd, $J=6,0, 3,3\text{ Hz}$, 2H), 7,13 (dd, $J=6,0, 3,0\text{ Hz}$, 2H), 3,04 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,76 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 173,5, 154,0, 138,6, 121,2, 14,4, 31,3, 23,8.

4-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)butánsav (65)^{140,160}

^1H NMR (DMSO- d_6): δ_{H} 7,48 (dd, $J=6,0$, 3,3 Hz, 2H), 7,18 (dd, $J=6,0$, 3,0 Hz, 2H), 2,94 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,11 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 180,9, 156,5, 139,3, 123,3, 115,3, 36,7, 29,3, 25,6.

2,3-Dihidro-1*H*-benzo[*d*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-1-on (33)^{140,159}

^1H NMR (CDCl₃): δ_{H} 7,87 (d, $J=7,5$, 1H), 7,67 (dd, $J=7,2$, 1,2 Hz, 1H), 7,38–7,28 (m, 2H), 3,29–3,16 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl₃): δ_{C} 169,9, 162,1, 149,3, 128,48, 125,4, 124,3, 120,0, 113,0, 34,5, 21,2.

3,4-Dihidrobzeno[4,5]imidazo[1,2-*a*]piridin-1(2*H*)-on (66)^{99,140}

^1H NMR (CDCl₃): δ_{H} 8,79–8,76 (m, 1H), 8,26–8,23 (m, 1H), 7,95–7,88 (m, 2H), 3,68 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,36 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,75–2,67 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl₃): δ_{C} 169,0, 154,3, 134,8, 125,2, 120,2, 119,2, 116,7, 115,4, 33,7, 25,1, 20,3.

7.4 *N*-védett *cis*-4-aminociklohexanolszármazékok folyamatos áramú előállítás

7.4.1 *terc*-Butil-2-oxa-3-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilát előállítás (73)^{136,144}

terc-Butil *N*-hidroxikarbamát (5,0 g; 37,5 mmol) etanolos oldatához (300 ml) folyamatos kevertetés közben 0 °C-on hozzáadtunk 14,3 ml 1,3-ciklohexadiént (150 mmol). Ezt követően NaIO₄ 75 ml vízzel készült oldatát 30 perc alatt hozzácsepegtettük változatlan hőmérsékleten. Az így kapott szuszpenziót 0 °C-on még 2 órát kevertettük, majd szobahőmérsékleten további 12 órát. A reakciót VRK-val követtük. A reakció végén vákuum alatt az etanolt és az 1,3 ciklohexadién feleslegét eltávolítottuk, a megmaradt vizes oldatot 3×30 diklórmetánnal extraháltuk. A szerves fázist Na₂SO₄-tal szárítottuk, szűrést követően vákuum alatt pároltuk be. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (gradiens elúció, diklórmetán-metanol).

A termék enyhén sárgás áttetsző olaj (4,2 g), Termelés: 53%

VRK futtató elegy: hexán-etilacetát=5:1, R_f=0,33.

^1H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ_{H} 6,54 (dddd, $J=1,8$, 8,5, 8,5, 12,8 Hz, 2H), 4,73 (br m, 2H), 2,23-2,06 (2H), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,25 (m, 2H).

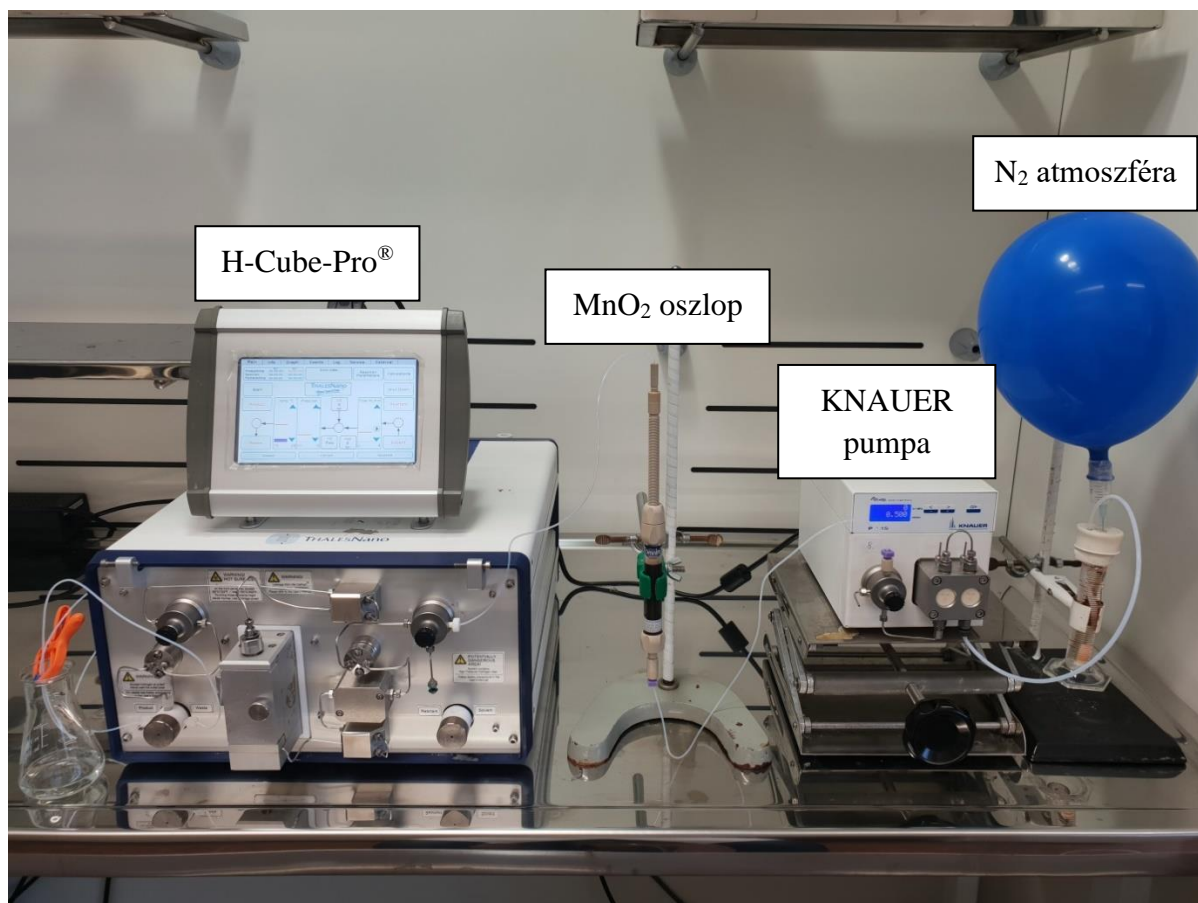
^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ_{C} 157,7, 131,7, 131,5, 81,5, 70,6, 50,1, 28,1, 23,5, 20,5.

7.4.2 *cisz-N-Boc-4-aminociklohexanol áramlásos kémiai szintézise redukív gyűrűnyitással terc-butil-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilátból*

A *terc-butil-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilátot* vízmentes, stabilizált tetrahidrofuránban oldottuk fel (0,05 M) nitrogén atmoszféra alatt. A reakció paramétereit, mint a hőmérsékletet ($T=75\text{ °C}$), áramlási sebességet (0,5 ml/perc), hidrogéngáz nyomását ($p=20\text{ bar}$) az H-Cube pro készüléken állítottuk be, a kísérletek során a 30 mm Raney-nikkel katalizátor töltetet használtuk. A kísérlet reakciókörülményein, a rendszeren 30 percig tiszta oldószer áramoltattunk a szubsztrát oldat adagolását megelőzően. A reakcióelegyet egy gáz-folyadék szeparátorban gyűjtöttük, majd vákuum alatt bepároltuk.

7.4.3 *A cisz-N-védett-4-aminoalkoholszármazékok áramlásos kémiai szintézise nitrozo Diels-Alder cikloaddícióval kapcsolva*

Az 1,3-ciklohexadiént (1,1 ekv.) és az *N*-szubsztituált hidroxilamint (0,05 M) vízmentes, stabilizált tetrahidrofuránban nitrogén atmoszféra alatt oldottuk fel. Egy változtatható belső térfogatú Omnifit oszlopot ($T_1=25\text{ °C}$) 5g MnO_2 -vel töltöttük meg, az oszlopot egy 30 cm hosszú PTFE csővel (átmérő 1/16") az H-Cube Pro készülékhez csatlakoztattunk ($T_2=75\text{ °C}$, $p=20\text{ bar}$, 0,5 ml/perc, 30 mm Raney-nikkel katalizátor töltet). A MnO_2 töltet két végét 200-200 mg Celit-tel zártuk le, illetve az oszlop kilépő végén 200 mg SilicaMetS AMPA kelátképzőt töltöttük az oszlopba. A rendszeren 30 percig tiszta oldószert áramoltattunk a szubsztrát oldatok adagolását megelőzően. A reakcióelegyet egy gáz-folyadék szeparátorban gyűjtöttük, majd vákuum alatt bepároltuk (54. ábra).



54. ábra: Az alkalmazott áramlásos kémiai berendezés elrendezése

***terc*-Butil-2-oxa-3-azabiciklo[2.2.2]oktán-3-karboxilát (74)^{144,161}**

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 4,19 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_C 156,2, 81,0, 77,0, 71,6, 28,4, 24,8, 23,7.

***cisz*-*N*-Boc-4-aminociklohexanol (75)^{105,144}**

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 3,8 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,3 (q, *J*=3,2, 1,6 Hz, 1H), 1,55-1,7 (m, 8H), 1,43 (s, 9H).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_C 156,5, 78,4, 65,5, 47,6, 30,6, 27,4, 27,1.

***transz*-*N*-Boc-4-aminociklohexanol (76)^{105,144}**

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 3,46 (m, 1H), 3,31 (q, *J*= 3,3, 1,6 Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 1,9 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (m, 3H).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_C 156,5, 78,2, 69,1, 65,5, 47,5, 33,3, 30,5, 27,4.

cisz-N-Acetil-4-aminociklohexanol (79)^{144,162}

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 3,84 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,31 (q, *J*=3,1, 1,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,66 (m, 8H).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_C 171,2, 65,1, 47,5, 30,6, 26,5, 21,0.

cisz-3-(4-Hidroxiciklohexil)-1,1-dimetilkarbamid (82)¹⁴⁴

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 5,82 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,3 (q, *J*=3,1, 1,5 Hz, 1H) 2,88 (s, 6H), 1,65 (m, 8H).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_C 158,3, 65,0, 47,2, 35,2, 31,0, 27,2.

cisz-N-Fmoc-4-aminociklohexanol (81)^{144,163}

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 7,79 (d, *J*=7,5Hz, 2H), 7,65 (d, *J*=7,4Hz, 2H), 7,38 (t, *J*=7,3Hz, 2H), 7,30 (t, *J*=7,4, 0,9 Hz, 2H), 4,34 (d, *J*=6,8Hz, 2H), 4,20 (t, *J*=6,8Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,31 (q, *J*=3,2, 1,6 Hz, 1H), 1,66 (8H, m).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_C 156,5, 144,0, 141,2, 127,3, 126,7, 124,8, 119,5, 65,9, 65,5, 47,9, 30,6, 26,9.

cisz-4-[(Benziloxikarbonil)amino]ciklohexanol (80)^{144,164}

¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_H 7,36 (d, *J*=4,5 Hz, 4H), 7,32 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 1,67 (m, 8H).

¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_C 155,5, 136,5, 128,6, 128,1, 77,0, 66,4, 48,3, 31,1, 27,5.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Faigl Ferencnek**, aki bevezetett az áramlásos kémiai technológiák alkalmazásába, útmutatást adott és segítette munkámat. Köszönettel tartozom **Dr. Éles Jánosnak**, aki lehetőséget biztosított, hogy munkám jelentős részét a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár gyógyszerkutató laborjában végezhettem, és bármikor számíthattam szakmai tanácsaira.

Hálával tartozom továbbá családomnak és barátaimnak, hogy mindvégig támogattak céljaim elérésében.

9. KÖZLEMÉNYEK

Az értekezés alapját képező tudományos közlemények.

(Zárójelben a dolgozatban található hivatkozási számok vannak feltüntetve.)

1. (140) 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>.
2. (144) 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>.
3. (137) 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>.
4. Szabó B.P.; Tamás B.; Faigl F.; Éles J. *Cisz*-4-aminociklohexanolszármazékok redukív 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.
5. 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.

Az értekezéshez nem kapcsolódó tudományos közlemények

1. 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>.

Az értekezéshez kapcsolódó szóbeli előadások

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

Az értekezéshez kapcsolódó poszter-prezentációk

1. 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.
2. 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.

10. IRODALOMJEGYZÉK

- (1) Ingham, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. A Systems Approach towards an Intelligent and Self-Controlling Platform for Integrated Continuous Reaction Sequences. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1–6. <https://doi.org/10.1002/anie.201409356>.
- (2) Schwalbe, T.; Autze, V.; Wille, G. Chemical Synthesis in Microreactors. *Chimia (Aarau)*. **2002**, *56* (11), 636–646. <https://doi.org/10.2533/000942902777679984>.
- (3) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. Continuous Flow Synthesis. A Pharma Perspective. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062–4098. <https://doi.org/10.1021/jm2006029>.
- (4) Connor, T. F. O.; Yu, L. X.; Lee, S. L. Emerging Technology: A Key Enabler for Modernizing Pharmaceutical Manufacturing and Advancing Product Quality. *Int. J. Pharm.* **2016**, *509*, 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.058>.
- (5) Fox, E. R.; Sweet, B. V.; Jensen, V. Drug Shortages: A Complex Health Care Crisis. *Mayo Clin. Proc.* **2014**, *89* (3), 361–373. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.014>.
- (6) Gérardy, A. R.; Emmanuel, N.; Toupay, T.; Kassin, E.; Tshibalonza, N. N.; Monbaliu, J. M. Continuous Flow Organic Chemistry: Successes and Pitfalls at the Interface with Current Societal Challenges. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2301–2351. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800149>.
- (7) Prashant, K. N.; Kumar, K. R. Green Synthesis of Benzimidazole Derivatives: An Overview of Bulk Drug Synthesis. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2015**, *8* (9), 60–68. <https://doi.org/10.33945/sami/chemm.2019.6.1>.
- (8) Wiles, C.; Watts, P. Green Chemistry Continuous Flow Reactors: A Perspective. *Green Chem.* **2012**, *44*, 38–54. <https://doi.org/10.1039/c1gc16022b>.
- (9) Roberge, D. M.; Zimmermann, B.; Rainone, F.; Gottsponer, M.; Eyholzer, M. Microreactor Technology and Continuous Processes in the Fine Chemical and Pharmaceutical Industry: Is the Revolution Underway? *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12* (5), 905–910. <https://doi.org/10.1021/op8001273>.
- (10) Schaber, S. D.; Gerogiorgis, D. I.; Ramachandran, R.; Evans, J. M. B.; Barton, P. I.;

-
- Trout, B. L. Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 10083–10092. <https://doi.org/10.1021/ie2006752>.
- (11) Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. Green and Sustainable Chemical Synthesis Using Flow Microreactors. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331–340. <https://doi.org/10.1002/cssc.201000271>.
- (12) Gustafsson, T.; Pontén, F. Trimethylaluminium Mediated Amide Bond Formation in a Continuous Flow Microreactor as Key to the Synthesis of Rimonabant and Efavoxiral. *Chem. Commun.* **2008**, 1100–1102. <https://doi.org/10.1039/b719603b>.
- (13) Laporte, T. L.; Hamed, M.; Depue, J. S.; Shen, L.; Watson, D.; Hsieh, D. Development and Scale-Up of Three Consecutive Continuous Reactions for Production of 6-Hydroxybuspirone. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12* (5), 956–966. <https://doi.org/10.1021/op800079u>.
- (14) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. A Flow-Based Synthesis of Imatinib: The API of Gleevec. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2450–2452. <https://doi.org/10.1039/c001550d>.
- (15) Pellegatti, L.; Sedelmeier, J. Synthesis of Vildagliptin Utilizing Continuous Flow and Batch Technologies. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19* (4), 5511–5554. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00058>.
- (16) Gustafsson, T.; Sörensen, H.; Pontén, F. Development of a Continuous Flow Scale-Up Approach of Reflux Inhibitor AZD6906. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 925–929. <https://doi.org/10.1021/op200340c>.
- (17) Ahmed-Omer, B.; Sanderson, A. J. Preparation of Fluoxetine by Multiple Flow Processing Steps. *Org. Biomol. Chem* **2011**, *9*, 3854–3862. <https://doi.org/10.1039/c0ob00906g>.
- (18) Mascia, S.; Heider, P. L.; Zhang, H.; Lakerveld, R.; Benyahia, B.; Barton, P. I.; Braatz, R. D.; Cooney, C. L.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; et al. End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis, Purification, and Final Dosage Formation. *Angew. Chemie* **2013**, *52*, 1–6.

-
- <https://doi.org/10.1002/anie.201305429>.
- (19) Bana, P.; Szigetvári, Á.; Kóti, J.; Éles, J.; Greiner, I. Flow-Oriented Synthetic Design in the Continuous Preparation of the Aryl Piperazine Drug Flibanserin. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 652–657. <https://doi.org/10.1039/c8re00266e>.
- (20) Smith, A. M.; Whyman, R. Review of Methods for the Catalytic Hydrogenation of Carboxamides. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5477–5510. <https://doi.org/10.1021/cr400609m>.
- (21) Mirviss, S. B.; Rutkowski, A. J.; Seelbach, C. W.; Oakley, H. T. Safety-Pyrophoric Organometallics. *Ind. Eng. Chem.* **1961**, *53* (1), 58–62. <https://doi.org/10.1021/ie50613a011>.
- (22) Alnajjar, M.; Quigley, D.; Kuntamukkula, M.; Simmons, F.; Freshwater, D.; Bigger, S. Methods for the Safe Storage; Handling; and Disposal of Pyrophoric Liquids and Solids in the Laboratory. *J. Chem. Heal. Saf.* **2010**, *18* (1), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.jchas.2010.03.001>.
- (23) Bozzini, B.; Ricotti, M. E.; Boniardi, M.; Mele, C. Evaluation of Erosion–Corrosion in Multiphase Flow via CFD and Experimental Analysis. *Wear* **2003**, *255*, 237–245. [https://doi.org/10.1016/S0043-1648\(03\)00181-9](https://doi.org/10.1016/S0043-1648(03)00181-9).
- (24) Hassanein, A.; Konkashbaev, I. Comprehensive Model for Disruption Erosion in a Reactor Environment. *J. Nucl. Mater.* **1995**, *222*, 244–248. [https://doi.org/10.1016/0022-3115\(94\)00421-8](https://doi.org/10.1016/0022-3115(94)00421-8).
- (25) Arnold, M. R. Hydrogenation and Hydrogenolysis. *Ind. Eng. Chem.* **1956**, *48* (9), 1629–1642. <https://doi.org/10.1021/ie51401a008>.
- (26) Connor, R.; Adkins, H. Hydrogenolysis of Oxygenated Organic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54* (1931), 4678–4690. <https://doi.org/10.1021/ja01351a026>.
- (27) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Metal-Mediated Reductive Hydrodehalogenation of Organic Halides. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009–4091. <https://doi.org/10.1021/cr0102967>.
- (28) Pandarus, V.; Ciriminna, R.; François, B.  . Hydrogenolysis of C–O Chemical Bonds of Broad Scope Mediated by a New Spherical Sol–Gel Catalyst. *ChemistryOpen* **2018**, *7*, 80–91. <https://doi.org/10.1002/open.201700185>.

-
- (29) Sawadjoon, S.; Lundstedt, A.; Samec, J. S. M. Pd-Catalyzed Transfer Hydrogenolysis of Primary, Secondary, and Tertiary Benzylic Alcohols by Formic Acid: A Mechanistic Study. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 635–642. <https://doi.org/10.1021/cs300785r>.
- (30) Wang, Y.; Guziec, F. S. A Convenient Reductive Deamination (Hydrodeamination) of Aromatic Amines. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8293–8296. <https://doi.org/10.1021/jo010681w>.
- (31) Balaraman, E.; Gunanathan, C.; Zhang, J.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. Efficient Hydrogenation of Organic Carbonates, Carbamates and Formates Indicates Alternative Routes to Methanol Based on CO₂ and CO. *Nat. Chem.* **2011**, *3* (8), 609–614. <https://doi.org/10.1038/nchem.1089>.
- (32) Papageorgiou, E. A.; Gaunt, M. J.; Yu, J.; Spencer, J. B. Selective Hydrogenolysis of Novel Benzyl Carbamate Protecting Groups. *Org. Lett.* **2000**, *2* (8), 1049–1051. <https://doi.org/10.1021/ol005589>.
- (33) Irfan, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Heterogeneous Catalytic Hydrogenation Reactions in Continuous-Flow Reactors. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 300–316. <https://doi.org/10.1002/cssc.201000354>.
- (34) Jones, R. V.; Gödörházy, L.; Varga, N.; Szalay, D.; Üрге, L.; Darvas, F. Continuous-Flow High Pressure Hydrogenation Reactor for Optimization and High-Throughput Synthesis. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8* (1), 110–116. <https://doi.org/10.1021/cc050107o>.
- (35) Coetzee, J.; Manyar, H. G.; Hardacre, C.; Cole-Hamilton, D. J. The First Continuous Flow Hydrogenation of Amides to Amines. *ChemCatChem* **2013**, *5* (10), 2843–2847. <https://doi.org/10.1002/cctc.201300431>.
- (36) Bryan, M. C.; Wernick, D.; Hein, C. D.; Petersen, J. V.; Eschelbach, J. W.; Doherty, E. M. Evaluation of a Commercial Packed Bed Flow Hydrogenator for Reaction Screening, Optimization, and Synthesis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1141–1149. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.132>.
- (37) Desai, B.; Kappe, C. O. Heterogeneous Hydrogenation Reactions Using a Continuous Flow High Pressure Device. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 641–643. <https://doi.org/10.1021/cc050076x>.

-
- (38) Nofal, Z. M.; Soliman, E. A.; El-Karim, S. S. A.; El-Zahar, M. I.; Srouf, A. M.; Sethumadhavan, S.; Maher, T. J. Novel Benzimidazole Derivatives As Expected Anticancer Agents. *Drug Res. (Stuttg)*. **2011**, *68* (4), 519–534.
- (39) Shrivastava, N.; Nawaz, F.; Ahmed, S.; Alam, O.; Hamdard, J.; Delhi, N. Benzimidazole Scaffold as Anticancer Agent: Synthetic Approaches and Structure–Activity Relationship. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2017**, *350* (6), 1–80. <https://doi.org/10.1002/ardp.201700040>.
- (40) Yadav, S.; Narasimhan, B.; Kaur, H. Perspectives of Benzimidazole Derivatives as Anticancer Agents in the New Era. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2016**, *16*, 1403–1425. <https://doi.org/10.2174/18715206166661511031134>.
- (41) Tewari, A. K.; Mishra, A. Synthesis and Antiviral Activities of *N*-Substituted-2-Substituted-Benzimidazole Derivatives. *Ind. J. Chem.* **2006**, *45*, 489–493. <https://doi.org/10.1002/chin.200623123>.
- (42) Pan, T.; He, X.; Chen, B.; Chen, H.; Geng, G.; Luo, H.; Zhang, H.; Bai, C. European Journal of Medicinal Chemistry Development of Benzimidazole Derivatives to Inhibit HIV-1 Replication through Protecting APOBEC3G Protein. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 500–513. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.050>.
- (43) Nikalje, A. P.; Ghodke, M. One Pot Green Synthesis of 2-Aryl/Heterylbenzimidazole As Anti-Inflammatory Agents. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, *3* (2), 1311–1322.
- (44) Datani, R. H.; Kini, S. G.; Mubeen, M. Design, Synthesis and Vasorelaxant Activity of 5-Nitro Benzimidazole Derivatives. *J. Comput. Methods Mol. Des.* **2012**, *2* (4), 149–157.
- (45) Patil, A.; Ganguly, S.; Surana, S. A Systematic Review Of Benzimidazole Derivatives As An Antiulcer Agent. *Rasayan J. Chem.* **2008**, *1* (3), 447–460.
- (46) Dey, A.; Rahman, S. M. A. Evaluation of Analgesic, Antipyretic, Hypoglycemic and CNS Depressant Activity of 2-Bromopopylamine Hydrobromide, 3-Bromopopyl Ammonium Bromide, Ortho-Amino Aniline and Benzimidazole-2-Thiol in Animal Model. *Der Pharm. Lett.* **2014**, *6* (1), 47–53.
- (47) Panwar, H.; Dubey, R.; Chaudhary, N.; Ram, T. A Green Approach for the

-
- Heterocyclization of 2-Substituted Benzimidazoles: Synthesis, Characterisation and Pharmacological Evaluation. *Der Pharma Chem.* **2013**, 5 (6), 192–200.
- (48) Ramprasad, J.; Nayak, N.; Dalimba, U.; Yogeeswari, P.; Sriram, D.; Peethambar, S. K.; Achur, R.; Kumar, H. S. S. Synthesis and Biological Evaluation of New Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]Thiadiazole-Benzimidazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 49–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.024>.
- (49) Yoon, Y. K.; Ali, M. A.; Wei, A. C.; Choon, T. S.; Ismail, R. Synthesis and Evaluation of Antimycobacterial Activity of New Benzimidazole Aminoesters. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 93, 614–624. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.025>.
- (50) Mariappan, G.; Hazarika, R.; Alam, F.; Karki, R.; Patangia, U.; Nath, S. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Arab. J. Chem.* **2015**, 8 (5), 715–719. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.11.008>.
- (51) Radha, Y.; Manjula, A.; Reddy, B. M.; Rao, B. V. Synthesis and Biological Activity of Novel Benzimidazoles. *Ind. J. Chem.* **2011**, 50, 1762–1773. <https://doi.org/10.1584/jpestics.D15-037>.
- (52) Rathod, C. P.; Rajurkar, R. M.; Thonte, S. S. Benzimidazole Synthesis and Biological Evaluation: A Review. *Indo Am. J. Pharm. Res.* **2013**, 3 (2), 2323–2329. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.04.005>.
- (53) Wright, J. B. The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem. Rev.* **1951**, 48 (3), 397–541. <https://doi.org/10.1021/cr60151a002>.
- (54) Lu, J.; Yang, B.; Bai, Y. Microwave Irradiation Synthesis Of 2-Substituted Benzimidazoles Using PPA As A Catalyst Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Comm.* **2002**, 32 (24), 3703–3709. <https://doi.org/10.1081/SCC-120015381>.
- (55) Wang, R.; Lu, X.; Yu, X.; Shi, L.; Sun, Y. Acid-Catalyzed Solvent-Free Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles under Microwave Irradiation. *J. Mol. Catal.* **2007**, 266, 198–201. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.04.071>.
- (56) Matsushita, H.; Lee, S.-H.; Joung, M.; Clapham, B.; Janda, K. D. Smart Cleavage Reactions : The Synthesis of Benzimidazoles and Benzothiazoles from Polymer-Bound Esters. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 313–316.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.10.168>.

- (57) Sharma, M. C.; Kohli, D. V.; Sharma, S.; Sharma, A. D.; Mahavidyalya, Y. Synthesis and Antihypertensive Activity of Some New Benzimidazole Derivatives of 4'-(6-Methoxy-2-Substituted-Benzimidazole-1-ylmethyl)-Biphenyl-2-Carboxylic Acid in the Presences of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. *Der Pharm. Sin.* **2010**, *1* (1), 104–115.
- (58) Niknam, K.; Fatehi-Raviz, A. Iranian Chemical Society Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles and Bis-Benzimidazoles by Microwave in the Presence of Alumina-Methanesulfonic Acid. *J. Iran. Chem. Soc.* **2007**, *4* (4), 438–443.
<https://doi.org/10.1007/BF03247230>.
- (59) Wang, Y.; Sarris, K.; Sauer, D. R.; Djuric, S. W. A Simple and Efficient One Step Synthesis of Benzoxazoles and Benzimidazoles from Carboxylic Acids. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4823–4826. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.05.052>.
- (60) Lin, S.; Isome, Y.; Stewart, E.; Liu, J.; Yohannes, D. Microwave-Assisted One Step High-Throughput Synthesis of Benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2883–2886. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.02.127>.
- (61) Jing, X.; Zhu, Q.; Xu, F.; Ren, X.; Li, D.; Yan, C. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry Rapid One-Pot Preparation of 2-Substituted Benzimidazoles from Esters Using Microwave Conditions. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2597–2601.
<https://doi.org/10.1080/00397910600764204>.
- (62) Hizartzidis, L.; Cossar, P. J.; Robertson, M. J.; Simone, M. I.; Young, K. A.; McCluskey, A.; Gordon, C. P. Expanding the Utility of Flow Hydrogenation—A Robust Protocol Restricting Hydrodehalogenation. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 56743–56748.
<https://doi.org/10.1039/C4RA09605C>.
- (63) Heravi, M. M.; Baghernejad, B.; Oskooie, H. A.; Malakooti, R. Mesoporous Molecular Sieve MCM-41 as a Novel and Efficient Catalyst to Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Chinese Chem. Soc.* **2008**, *55*, 1129–1132.
<https://doi.org/10.1002/jccs.200800166>.
- (64) Zhang, R.; Lei, L.; Xu, Y.; Hua, W.; Gong, G. Benzimidazol-2-yl or Benzimidazol-2-ylthiomethyl Benzoylguanidines as Novel Na^+/H^+ Exchanger Inhibitors, Synthesis and

-
- Protection against Ischemic-Reperfusion Injury. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2430–2433. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.02.035>.
- (65) Panda, S. S.; Jain, S. C. Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles in Water. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 729–735. <https://doi.org/10.1080/00397911003642682>.
- (66) Chari, M. A.; Sadanandam, P.; Shobha, D.; Mukkanti, K. A Simple, Mild, and Efficient Procedure for High-Yield Synthesis of Benzimidazoles Using Coppertriflate as Catalyst. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 153–155. <https://doi.org/10.1002/jhet.287>.
- (67) Xu, H.; Yu, D.-H.; Liu, L.-L.; Yan, P.-F.; Jia, L.-W.; Li, G.-M.; Yue, Z.-Y. Small Molecular Glasses Based on Multiposition Encapsulated Phenyl Benzimidazole Iridium (III) Complexes: Toward Efficient Solution-Processable Host-Free Electrophosphorescent Diodes. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 141–150. <https://doi.org/10.1021/jp909297d>.
- (68) Yamashita, T.; Yamada, S.; Yamazaki, Y.; Tanaka, H. New Procedure for the Synthesis of 2-Alkylbenzimidazoles. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2982–2988. <https://doi.org/10.1080/00397910902730838>.
- (69) Du, L.-H.; Wang, Y. A Rapid and Efficient Synthesis of Benzimidazoles Using Hypervalent Iodine as Oxidant. *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, *5*, 675–678. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965922>.
- (70) Ouyang, J. Synthesis and Fluorescent Properties of 2-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-Phenol Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 359–365. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570410309>.
- (71) Patil, V. D.; Patil, J.; Rege, P.; Dere, G. Mild and Efficient Synthesis of Benzimidazole Using Lead Peroxide Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 58–62. <https://doi.org/10.1080/00397910903531789>.
- (72) Stasyuk, O. A.; Szatyłowicz, H.; Krygowski, T. M.; Guerra, C. F. How Amino and Nitro Substituents Direct Electrophilic Aromatic Substitution in Benzene: An Explanation with Kohn–Sham Molecular Orbital Theory and Voronoi Deformation Density Analysis. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 11624–11633. <https://doi.org/10.1039/C5CP07483E>.

-
- (73) Luisa, M.; Gioia, D.; Leggio, A.; Guarino, I. F.; Leotta, V.; Romio, E.; Liguori, A. A Simple Synthesis of Anilines by $\text{LiAlH}_4/\text{TiCl}_4$ Reduction of Aromatic Nitro Compounds. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5341–5344.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.07.089>.
- (74) Reza, A.; Mirzajani, R.; Ataeian, F.; Fallah-mehrjardi, M. Immobilized Silver Nanoparticles on Silica Gel as an Efficient Catalyst in Nitroarene Reduction. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21* (9), 1015–1019. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2010.05.024>.
- (75) Pehlivan, L.; Méta y, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. Iron-Catalyzed Selective Reduction of Nitro Compounds to Amines. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (15), 1939–1941.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.067>.
- (76) Liao, F.; Shi, R.; Sha, Y.; Xia, J.; Lei, A. Pd/Cu-Catalyzed Dual C–H Bond Carbonylation towards the Synthesis of Fluorazones. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4354–4357. <https://doi.org/10.1039/c7cc01707c>.
- (77) Rajamathe, S.; Selvaraj, G. Feasibility of Room Temperature Reduction of Aromatic Carbonyl and Nitro Compounds by Zn/Dil. HCl-Et₂O System: An Experimental and DFT Study. *Asian J. Chem.* **2017**, *29* (8), 1761–1766.
<https://doi.org/10.14233/ajchem.2017.20623>.
- (78) Fitch, R. W.; Luzzio, F. A. The Aluminum Amalgam Reduction of 2-Nitroalkanol Promoted by Ultrasound. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (33), 6013–6016.
[https://doi.org/0040-4039\(94\)01232-6](https://doi.org/0040-4039(94)01232-6).
- (79) Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Wager, T. T. Reductive Cleavage of N–O Bonds in Hydroxylamine and Hydroxamic Acid Derivatives Using SmI_2/THF . *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (41), 7419–7422. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01557-4](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01557-4).
- (80) Rubio-Marqués, P.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. A Bifunctional Palladium/Acid Solid Catalyst Performs the Direct Synthesis of Cyclohexylanilines and Dicyclohexylamines from Nitrobenzenes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8160–8162.
<https://doi.org/10.1039/c3cc44064h>.
- (81) Sreedhar, B.; Rawat, V. S. Mild and Efficient PtO_2 -Catalyzed One-Pot Reductive Mono-*N*-Alkylation of Nitroarenes. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2490–2502.

<https://doi.org/10.1080/00397911.2011.561397>.

- (82) Quartarone, G.; Ronchin, L.; Tosetto, A.; Vavasori, A. New Insight on the Mechanism of the Catalytic Hydrogenation of Nitrobenzene to 4-Aminophenol in CH₃CN–H₂O–CF₃COOH as a Reusable Solvent System. Hydrogenation of Nitrobenzene Catalyzed by Precious Metals Supported on Carbon. *Appl. Catal. A Gen.* **2014**, *475*, 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2014.01.033>.
- (83) Nishimura, S.; Ikeda, S.; Kinoshita, M.; Kawashima, M. The Preparation of a Highly Active Raney Nickel Catalyst with Formation of a Recoverable Bayerite. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1985**, *58*, 391–392. <https://doi.org/10.1246/bcsj.58.391>.
- (84) Olgúin, L. F.; Jiménez-Estrada, M.; Bárzana, E.; Navarro-Ocaña, A. Baker's Yeast-Mediated Regioselective Reduction of 2,4-Dinitroacylanilines: Synthesis of 2-Substituted 6-Nitrobenzimidazoles. *Synlett* **2005**, *2*, 340–342. <https://doi.org/10.1055/s-2004-837203>.
- (85) Menke, E. H.; Lami, V.; Vaynzof, Y.; Mastalerz, M. π -Extended Rigid Triptycene-Trisaroylenimidazoles as Electron Acceptors. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (5), 1048–1051. <https://doi.org/10.1039/c5cc07238g>.
- (86) Damm, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Translating High-Temperature Microwave Chemistry to Scalable Continuous Flow Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 215–224. <https://doi.org/10.1021/op900297e>.
- (87) Sauks, J. M.; Mallik, D.; Lawryshyn, Y.; Bender, T.; Organ, M. A Continuous-Flow Microwave Reactor for Conducting High-Temperature and High-Pressure Chemical Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1310–1314. <https://doi.org/10.1021/op400026g>.
- (88) Nagao, I.; Ishizaka, T.; Kawanami, H. Rapid Production of Benzazole Derivatives by a High-Pressure and High-Temperature Water Microflow Chemical Process. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3494–3498. <https://doi.org/10.1039/c6gc01195k>.
- (89) Politano, F.; Buján, E. I.; Leadbeater, N. E. Preparation of Benzimidazole *N*-Oxides by a Two-Step Continuous Flow Process. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52* (11), 952–957. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-1992-1>.

-
- (90) Fonseca, T.; Gigante, B.; Gilchrist, T. L. A Short Synthesis of Phenanthro[2,3-*d*]imidazoles from Dehydroabiatic Acid. Application of the Methodology as a Convenient Route to Benzimidazoles. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1793–1799. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(00\)01158-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)01158-3).
- (91) Chen, J.; Roemmele, R. C.; Przyuski, K.; Bakale, R. P. Improved Continuous Flow Processing: Benzimidazole Ring Formation via Catalytic Hydrogenation of an Aromatic Nitro Compound. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (11), 1427–1433. <https://doi.org/10.1021/op400179f>.
- (92) Chen, J.; Przyuski, K.; Roemmele, R.; Bakale, R. P. Discovery of a Novel, Efficient, and Scalable Route to Bendamustine Hydrochloride: The API in Treanda. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1063–1072. <https://doi.org/10.1021/op200176f>.
- (93) Athri, P.; Wilson, W. D. Molecular Dynamics of Water-Mediated Interactions of a Linear Benzimidazole-Biphenyl Diamidine with the DNA Minor Groove. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7618–7625. <https://doi.org/10.1021/ja809249h>.
- (94) Jao, C.-W.; Lin, W.-C.; Wu, Y.-T.; Wu, P.-L. Isolation, Structure Elucidation, and Synthesis of Cytotoxic Tryptanthrin Analogues from *Phaius Mishmensis*. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1275–1279. <https://doi.org/10.1021/np800064w>.
- (95) Martínez-Vituro, C. M.; Domínguez, D. Synthesis of the Antitumoural Agent Batracylin and Related Isoindolo[1,2-*b*]Quinazolin-12(10*H*)-Ones. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1023–1026. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.11.168>.
- (96) Guillaumel, J.; Léonce, S.; Pierré, A.; Renard, P.; Pfeiffer, B.; Arimondo, P. B.; Monneret, C. Synthesis and Biological Activity of 6*H*-Isoindolo[2,1-*a*]Indol-6-Ones, Analogues of Batracylin, and Related Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.10.008>.
- (97) Sondhi, S. M.; Rani, R.; Singh, J.; Roy, P.; Agrawal, S. K.; Saxena, A. K. Solvent Free Synthesis, Anti-Inflammatory and Anticancer Activity Evaluation of Tricyclic and Tetracyclic Benzimidazole Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (7), 2306–2310. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.147>.
- (98) Sanz, G.; Decroix, B.; Cul, A.; Van Hijfte, L.; Daïch, A. Kinetic versus Thermodynamic Access to Imidazoisoindolones, Benzimidazoisoindolones, and

-
- [1,4]Diazepinoisindolones: Intramolecular Nitrogen and π -Aromatic Trapping of *N*-Acyliiminium Cation. *Tetrahedron* **2004**, *60* (48), 11029–11039.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.107>.
- (99) Elagawany, M.; Ibrahim, M. A.; Panda, S. S. One-Pot Synthesis of Bi- and Tricyclic Heterocyclic Compounds Using Benzotriazole Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (44), 4910–4913. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.070>.
- (100) Alkathlan, H. Z.; Al-Lohedan, H. A. Application of Phosphorus, Arsenic and Antimony Reagents in the Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1991**, *61* (3–4), 367–372.
<https://doi.org/10.1080/10426509108036819>.
- (101) Al-Khathlan, H.; Zimmer, H. Dibromotriphenylphosphorane Promoted Synthesis of Condensed Heterocyclic Systems from Aromatic Diamines. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, pp 1047–1049. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570250367>.
- (102) Crenshaw, M. D.; Zimmer, H. Pyrrolo- and Pyrido[1,2-*a*]Indoles via an Intramolecular Wittig Reaction. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21* (2), 623–624.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570210275>.
- (103) Abou-Teim, O.; Hacker, N. P.; Jansen, R. B.; McOmie, J. F. W.; Perry, D. H. Benzocyclobutenes. Part 6. Reactions of Substituted Benzocyclobutene-1,2-Diones with *o*-Phenylenediamine. *J. Chem. Soc.* **1981**, 988–990.
<https://doi.org/10.1039/P19810000988>.
- (104) Hwang, S. H.; Weckler, A. T.; Zhang, G.; Morisseau, C.; Nguyen, L. V.; Fu, S. H.; Hammock, B. D. Synthesis and Biological Evaluation of Sorafenib- and Regorafenib-like SEH Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732–3737.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.011>.
- (105) Tawaraishi, T.; Sakauchi, N.; Hidaka, K.; Yoshikawa, K. Identification of a Novel Series of Potent and Selective CCR6 Inhibitors as Biological Probes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3067–3072. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.042>.
- (106) Li, H.; Wang, Y.; Lai, Z.; Huang, K.; Li, H.; Wang, Y.; Lai, Z.; Huang, K. Selective Catalytic Hydrogenation of Arenols by a Well-Defined Complex of Ruthenium and Phosphorus-Nitrogen PN₃-Pincer Ligand Containing a Phenanthroline Backbone. *ACS*

-
- Catal.* **2017**, *7*, 4446–4450. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b01316>.
- (107) Latli, B.; Hrapchak, M.; Switek, H.; Retz, D. M.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. Synthesis of Labeled Ambroxol and Its Major Metabolites. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 15–23. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1694>.
- (108) Hutchins, R. O.; Su, W.-Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P. Stereoselective Reductions of Substituted Cyclohexyl and Cyclopentyl Carbon-Nitrogen π Systems with Hydride Reagents. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (20), 3412–3422. <https://doi.org/10.1021/jo00168a009>.
- (109) Harrison, J. Aminoborohydrides. 5. Reduction of Alkylcyclohexanones to the Corresponding Alcohols with Unique Steric Selectivity. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (29), 5201–5204. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)77063-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)77063-8).
- (110) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. Stereospecific Synthesis of Aminocyclitols via Cycloadditions of Unsymmetrical, Optically Pure Dienes: Conduramine A-1 and Dihydroconduramine A-1. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (43), 6077–6080. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)80757-W](https://doi.org/10.1016/0040-4039(91)80757-W).
- (111) Naylor, A.; Howarth, N.; Malpass, J. R. Synthetic Approaches to Nortropenes and Nortrop-6-Enes; Intramolecular Displacement by Nitrogen in 7-Membered Rings. *Tetrahedron* **1993**, *49* (2), 451–468. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)80313-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80313-6).
- (112) Werbitzky, O.; Klier, K.; Felber, H. Asymmetric Induction of Four Chiral Centers by Hetero Diels-Alder Reaction of a Chiral Nitroso Dienophile. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *3*, 267–270. <https://doi.org/10.1002/jlac.199019900148>.
- (113) Cowart, M.; Bennett, M. J.; Kerwin, J. F.; Park, A. Synthesis of Novel Carbocyclic Adenosine Analogues as Inhibitors of Adenosine Kinase. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2240–2249. <https://doi.org/10.1021/jo981658m>.
- (114) Miller, C. A.; Batey, R. A. Hetero Diels-Alder Reactions of Nitrosoamidines: An Efficient Method for the Synthesis of Functionalized Guanidines. *Org. Lett.* **2004**, *6* (5), 699–702. <https://doi.org/10.1021/ol0363117>.
- (115) Barfoot, C.; Brooks, G.; Davies, D. T.; Elder, J.; Giordano, I.; Hennessy, A.; Jones, G.; Markwell, R.; Mcguire, M.; Miles, T.; et al. The Design of Efficient and Selective

-
- Routes to a Key 1,4-*Cis*-Substituted Cyclohexylamide Intermediate. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2846–2848. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.03.083>.
- (116) Ranganathan, S.; George, K. S. 2-Aza-3-Oxabicyclo[2.2.1]Heptene Hydrochloride: An Exceptionally Versatile Synthone For Carbocyclic Sugars And Nucleosides. *Tetrahedron* **1997**, *53* (9), 3347–3362. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00057-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00057-4).
- (117) Lloyd, M. D.; Griffen, J. A.; White, J. C.; Kociok-k, G.; Wells, A.; Arnot, T. C.; Lewis, S. E. New Aminocyclitols with Quaternary Stereocentres via Acylnitroso Cycloaddition with an Ipso, Ortho Arene Dihydrodiol. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5989–5997. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.04.033>.
- (118) Carosso, S.; Miller, M. J. Nitroso Diels–Alder (NDA) Reaction as an Efficient Tool for the Functionalization of Diene-Containing Natural Products. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7445–7468. <https://doi.org/10.1039/c4ob01033g>.
- (119) Cohen, A. D.; Zeng, B.; King, S. B.; Toscano, J. P.; Hopkins, J.; Uni, V.; Street, N. C.; Forest, W.; Uni, V.; Hall, S.; et al. Direct Observation of an Acyl Nitroso Species in Solution by Time-Resolved IR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1444–1445. <https://doi.org/10.1021/ja028978e>.
- (120) Kirby, G. W. Electrophilic *C*-Nitroso-Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *6*, 1–24. <https://doi.org/10.1039/CS9770600001>.
- (121) Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. Recent Advances in Asymmetric Nitroso Diels–Alder Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031–2043. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500847>.
- (122) Suwa, K.; Otsuki, J.; Goto, K. Syntheses of Shuttlecock- and Bowl-Equipped Phenylazopyridines and Photomodulation of Their Coordination Ability to Zn-Porphyrin. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2106–2108. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.02.126>.
- (123) Jenkins, N. E.; Ware, R. W.; Atkinson, R. N.; King, S. B. Generation of Acyl Nitroso Compounds by the Oxidation of *N*-Acyl Hydroxylamines with the Dessmartin Periodinane. *Synth. Commun.* **2000**, *30* (5), 947–953. <https://doi.org/10.1080/00397910008087108>.

-
- (124) Martin, S. F.; Hartmann, M.; Josey, J. A. Diastereoselective [4+2] Cycloadditions of Acyl Nitroso Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (25), 3583–3586. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92508-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92508-5).
- (125) Zhang, L.; Zeng, Q.; Mao, A.; Wu, Z.; Luo, T.; Xiao, Y.; Zhang, J. NIS-Mediated Oxidative Cyclization of *N*-(2-Trifluoromethyl-3-Alkynyl) Hydroxylamines: A Facile Access to 4-Trifluoromethyl-5-Acylisoxazole. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8942–8946. <https://doi.org/10.1039/c4ob01790k>.
- (126) Demeunynck, M.; Lhomme, M. F.; Lhomme, J. 1-Acetoxy-4-Hydroxyimino-1,4-Dihydroquinoline, a Reactive Intermediate Derived from the Potent Carcinogen 4-Nitroquinoline *N*-Oxide. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (33), 3189–3192. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81860-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81860-8).
- (127) Tel, R. M.; Engberts, J. B. F. N. An Electron Spin Resonance Spectroscopic Study of Aminocarbonyl Nitroxides. Long-Range Hyperfine Splitting of Amino Substituents and Conformational Preferences around the C α -N(O) Bond in Aminocarbonyl Tosylmethyl Nitroxides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (22), 3542–3544. <https://doi.org/10.1021/jo00442a021>.
- (128) Maji, B.; Yamamoto, H. Catalytic Enantioselective Nitroso Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15957–15963. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b11273>.
- (129) Piccinini, P.; Minero, C.; Vincenti, M.; Pelizzetti, E.; Analitica, C.; Universita, T.; Giuria, P. Photocatalytic Interconversion of Nitrogen-Containing Benzene Derivatives. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1997**, *93* (10), 1993–2000. <https://doi.org/10.1039/A607883D>.
- (130) Zhu, Z.; Espenson, J. H. Kinetics and Mechanism of Oxidation of Anilines by Hydrogen Peroxide As Catalyzed by Methylrhenium Trioxide. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1326–1332. <https://doi.org/10.1021/jo00110a042>.
- (131) Davey, M. H.; Lee, V. Y.; Miller, R. D.; Marks, T. J. Synthesis of Aryl Nitroso Derivatives by *Tert*-Butyl Hypochlorite Oxidation in Homogeneous Media. Intermediates for the Preparation of High-Hyperpolarizability Chromophore Skeletons. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4976–4979. <https://doi.org/10.1021/jo990235x>.
- (132) Wang, R.; Jin, C.; Zhu, X.; Zhou, L.; Xuan, W.; Liu, Y.; Liu, Q.; Tan, W. Artificial

-
- Base ZT as Functional “Element” for Constructing Photoresponsive DNA Nanomolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9104–9107.
<https://doi.org/10.1021/jacs.7b02865>.
- (133) Selig, P. The Electrophilic α -Amination of α -Alkyl- β -Ketoesters with In Situ Generated Nitrosoformates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7080–7082.
<https://doi.org/10.1002/anie.201301282>.
- (134) Dumond, J. F.; King, S. B. The Chemistry of Nitroxyl-Releasing Compounds. *Antioxid. Redox Signal.* **2011**, *14* (9), 1637–1648.
<https://doi.org/10.1089/ars.2010.3838>.
- (135) Monbaliu, J. M. R.; Cukalovic, A.; Marchand-brynaert, J.; Stevens, C. V. Straightforward Hetero Diels–Alder Reactions of Nitroso Dienophiles by Microreactor Technology. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (44), 5830–5833.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.08.117>.
- (136) Nakashima, E.; Yamamoto, H. Continuous Flow of Nitroso Diels–Alder Reaction. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12309–12312. <https://doi.org/10.1039/C5CC03458B>.
- (137) 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.
<https://doi.org/10.2174/1385272822666180829100850>.
- (138) Meng, Q.; Yan, J.; Liu, H.; Chen, C.; Li, S.; Shen, X. Self-Supported Hydrogenolysis of Aromatic Ethers to Arenes. **2019**, *5* (11), 1–11.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aax6839>.
- (139) Smolobochkin, A. V.; Gazizov, A. S.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A.; Sinyashin, O. G. Ring Opening Reactions of Nitrogen Heterocycles Ring Opening Reactions of Nitrogen Heterocycles. **2019**, *88* (11), 1104–1127. <https://doi.org/10.1070/RCR4891>.
- (140) 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. <https://doi.org/10.3311/PPch.14275>.
- (141) Razzaq, T.; Kappe, C. O. Continuous Flow Organic Synthesis under High-

-
- Temperature/Pressure Conditions. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274–1289. <https://doi.org/10.1002/asia.201000010>.
- (142) Wilson, N. S.; Osuma, A. T.; Camp, J. A. V.; Xu, X. A Scalable Approach to Diaminopyrazoles Using Flow Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (34), 4498–4501. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.152>.
- (143) Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. The Microwave-to-Flow Paradigm: Translating High-Temperature Batch Microwave Chemistry to Scalable Continuous-Flow Processes. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (43), 11956–11968. <https://doi.org/10.1002/chem.201102065>.
- (144) 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. *J. Flow Chem.* **2019**, *9* (1), 13–17. <https://doi.org/10.1007/s41981-018-00028-3>.
- (145) Gleason, W. S.; Lewiston, N. Y. Deactivation of Catalysts. United States Patent Office 2,810,666, 1957.
- (146) Vinayak, B.; Chandrasekharam, M. Copper-Catalyzed Direct Nitration on Aryl C–H Bonds by Concomitant Azidation–Oxidation with TMS Azide and TBHP under Aerobic Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3528–3531. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01489>.
- (147) Cunha, S.; Santana, L. L. B. de. Eco-Friendly, Catalyst and Solvent-Free, Synthesis of Acetanilides and *N*-Benzothiazole-2-yl-Acetamides. *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28* (6), 1137–1144. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20160265>.
- (148) Maji, B.; Kumar, K.; Kaulage, M.; Muniyappa, K.; Bhattacharya, S. Design and Synthesis of New Benzimidazole–Carbazole Conjugates for the Stabilization of Human Telomeric DNA, Telomerase Inhibition, and Their Selective Action on Cancer Cells. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6973–6988. <https://doi.org/10.1021/jm500427n>.
- (149) Lu, Y.; Li, Y.; Zhang, R.; Jin, K.; Duan, C. Regioselective *Ortho*-Nitration of *N*-Phenyl Carboxamides and Primary Anilines Using Bismuth Nitrate/Acetic Anhydride. *Tetrahedron* **2013**, *69* (45), 9422–9427. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.08.076>.
- (150) Suzuki, H.; Tatsumi, A.; Ishibashi, T.; Mori, T. Ozone-Mediated Reaction of Anilides and Phenyl Esters with Nitrogen Dioxide: Enhanced *Ortho*-Reactivity and Mechanistic

-
- Implications. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 339–343.
<https://doi.org/10.1039/P19950000339>.
- (151) Chakraborty, A.; Majumdar, S.; Maiti, D. K. Selective Exploitation of Acetoacetate Carbonyl Groups Using Imidazolium Based Ionic Liquids: Synthesis of 3-Oxo-Amides and Substituted Benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (30), 3298–3302.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.048>.
- (152) Sato, H.; Imamura, S.; Kitano, Y. A Novel Beckmann Fission Reaction of 2-Aminocyclohexanone Oxime. *Bull. Chem. Soc.* **1984**, *57*, 895–896.
<https://doi.org/10.1246/bcsj.57.895>.
- (153) Mayo, M. S.; Yu, X.; Zhou, X.; Feng, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. Convenient Synthesis of Benzothiazoles and Benzimidazoles through Brønsted Acid Catalyzed Cyclization of 2-Amino Thiophenols/Anilines with β -Diketones. *Org. Lett.* **2014**, *16* (3), 764–767. <https://doi.org/10.1021/ol403475v>.
- (154) Kim, J.; Kim, J.; Lee, H.; Min, B.; Kim, B. H. Indium-Mediated One-Pot Benzimidazole Synthesis from 2-Nitroanilines or 1,2-Dinitroarenes with *Ortho*esters. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8027–8033. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.08.017>.
- (155) Dirk, S. M.; Tour, J. M. Synthesis of Nitrile-Terminated Potential Molecular Electronic Devices. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 287–293. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01527-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01527-2).
- (156) Selvam, K.; Swaminathan, M. An Easy One-Step Photocatalytic Synthesis of 1-Aryl-2-Alkylbenzimidazoles by Platinum Loaded TiO₂ Nanoparticles under UV and Solar Light. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3386–3392.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.04.090>.
- (157) Patil, S. V.; Mahale, K. A.; Gosavi, K. S.; Deshmukh, G. B.; Patil, N. S. Solvent-Mediated One-Pot Synthesis of Cyclic *N*-Substituted Imides. *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, *45* (4), 314–320. <https://doi.org/10.1080/00304948.2013.798569>.
- (158) Bunce, R. A.; Smith, C. L.; Knight, C. L. *N*-(Nitrophenyl) Benzamide and Benzenesulfonamide Derivatives by Nucleophilic Aromatic Substitution. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36* (5), 482–487. <https://doi.org/10.1080/00304940409356635>.

-
- (159) Bastug, G.; Eviolitte, C.; Markó, I. E. Functionalized Orthoesters as Powerful Building Blocks for the Efficient Preparation of Heteroaromatic Bicycles. *Org. Lett.* **2012**, *14* (13), 3502–3505. <https://doi.org/10.1021/ol301472a>.
- (160) Zhang, Y.; Du, Z.; Luo, X. Coordination Polymers with Different Dimensionalities: From 2D Layer to 3D Framework. *J. Inorg. Gen. Chem.* **2015**, *641* (15), 2637–2640. <https://doi.org/10.1002/zaac.201500617>.
- (161) Galvani, G.; Lett, R.; Kouklovsky, C. Mild Cleavage of N–O Bond of 3,6-Dihydro-1,2-Oxazines by Condensation of Aldehydes in Aqueous Media. *Synlett* **2015**, *26*, 1340–1344. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1380533>.
- (162) Asedegbega-Nieto, E.; Bachiller-Baeza, B.; Guerrero-Ruiz, A.; Rodríguez-Ramos, I. Modification of Catalytic Properties over Carbon Supported Ru–Cu and Ni–Cu Bimetallics II. Paracetamol Hydrogenation and n-Hexane Conversion. *Appl. Catal. A Gen.* **2006**, *303*, 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2006.01.042>.
- (163) Taldone, T.; Zatorska, D.; Patel, P. D.; Zong, H.; Rodina, A.; Ahn, J. H.; Moulick, K.; Guzman, M. L.; Chiosis, G. Design, Synthesis, and Evaluation of Small Molecule Hsp90 Probes. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (8), 2603–2614. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.03.013>.
- (164) Tanaka, H.; Bohno, A.; Hamada, M.; Ito, Y.; Kobashi, Y.; Kawamura, M. Preparation of Azole-Substituted Pyridine Compounds for Inhibition of 20-HETE-Producing Enzyme. WO2017141927, **2017**.

Nyilatkozat

Alulírott Szabó Balázs Péter 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, 2020. március 8.