

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

PhD program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás

Programvezető: Prof. Dr. Kiss Loránd

Gyógyszerkémiai Intézet

Témavezetők:

Prof. Dr. Fülöp Ferenc, Dr. Mándity István

Folyamatos áramú szintéziseljárások haloarének deuterálásra, *N*-acetilációra és amid képződési reakcióra

Doktori értekezés tézisei

Orsy György

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Dombi György

Tagok: Dr. Lázár László

Dr. Szabó Pál

Bíráló Bizottság:

Elnök: Dr. Dombi György

Opponensek: Dr. Szöllősi György

Dr. Tömböly Csaba

Tagok: Dr. Mernyák Erzsébet

Dr. Hunyadi Attila

Szeged

2020

1. Bevezetés és célkitűzések

A vegyipar az ipari forradalom óta nagyobb részben a hagyományos (szakaszos) kémiai technológiát alkalmazza, ennek az általános elve több száz éve változatlan, még a mai napig gyakorlatban van, és népszerűsége töretlen. A 21. század elején, a technikai fejlődés és a gazdasági érdek egy nagyfokú paradigmaváltáshoz vezetett. A hagyományos kémiai-folyamat modell ugyancsak hatalmas változáson ment keresztül: folyamatrendszerű gyártás. A paradigmaváltás mozgatórugója ezen erőfeszítéseinek a hulladék minimalizálása, a fenntarthatóság, fejlettebb biztonsági előírások, szelektív és gazdaságos módszerek kidolgozása a nagyobb hozam és nyereség elérése volt.

Az áramlásos kémia, mint új technológiai eljárás is ezeknek a törekvéseknek köszönhetően fejlődött ki és jelentős figyelmet kapott az elmúlt két évtizedben. Számos tudós szerte a világon rengeteg jelentős áttörést ért el a folyamatos áramú kémia alkalmazhatóság terén. Az áramlásos kémia legjelentősebb térhódítása a gyógyszeriparban figyelhető meg. Az új technológia lehetővé teszi új gyógyszerek felfedezését, a gyors fejlesztést és a potenciális gyógyszerjelöltek méretnövelésének optimalizálásának lehetőségét.

Az áramlásos kémiai technológia sajátosságainak köszönhetően megengedi a különleges reakciókörülményeket, mint például nagy nyomású és extrém magas hőmérsékletű reakciók kivitelezését. Ezen kívül lehetővé teszi instabil és/vagy mérgező reagensek biztonságosabb használatát, az atom-hatékony reagensek jobb kihasználását és gazdaságosabb reakciók fejlesztését is. Az áramlásos kémia egy rendkívül sokoldalú módszer, nemcsak a laboratóriumi felhasználók számára, egyfajta lehetőség, amelyet a szintetikus kémia bármely lehetséges területén fel lehet használni.

A célunk volt a folyamatos áramú technológia alkalmazása a már meglévő szakaszos kémiai reakciókban, amellyel hatékonyabb, fenntarthatóbb és szelektívebb szintézisek dolgozhatók ki, és mind e mellett törekedve, hogy a lehető legbiztonságosabb legyenek. Az alábbi három kémiai szintézis kivitelezését vizsgáltuk folyamatos áramlásos kémiai technológiával: (i) haloarének katalitikus deuterodehalogenezése H-Cube® készülékben, (ii) aminok *N*-acetilezése acetonnitrillel, mint oldószer és acetilező reagens egyben, (iii) direkt amid szintézis széndiszulfid segítségével.

2. Alkalmazott módszerek

A reagensek és anyagok, melyeket felhasználtunk a kísérletek során, kereskedelmi forgalomból beszerzett vegyületek, felhasználásuk beérkezésük formájában történt. Az

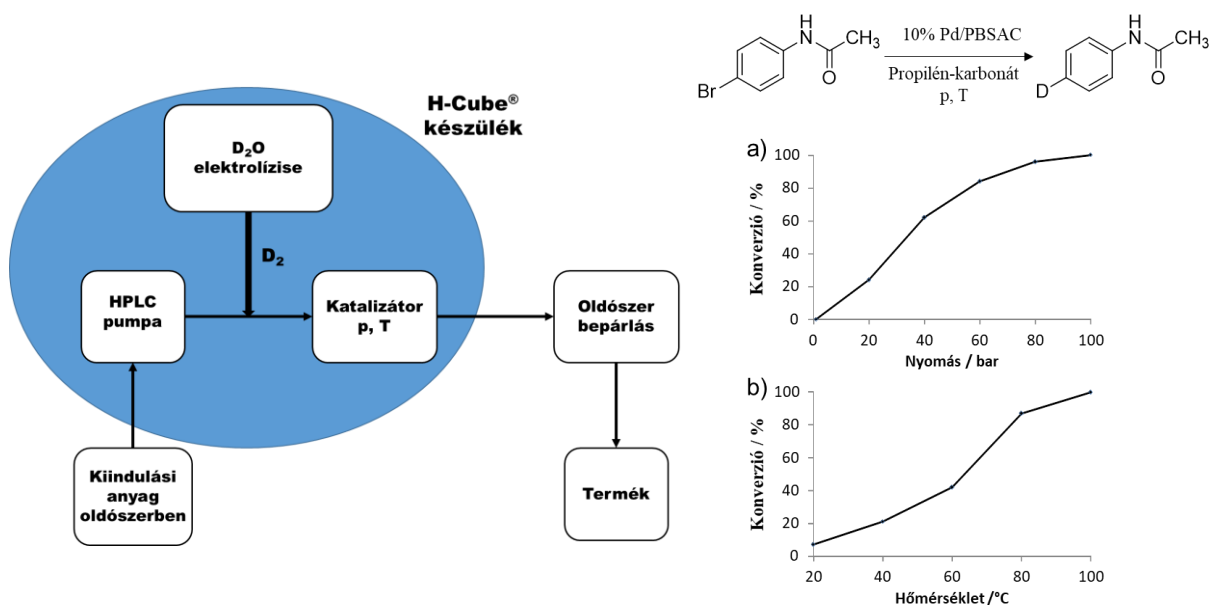
előállított vegyületeket szilikagél hordozón végzett oszlopkromatográfias módszerrel választottuk el és tisztítottuk. A vegyületek szerkezet azonosítása és jellemzése NMR spektroszkópiás méréssel történt.

A deuterálási reakciókat a ThalesNano által fejlesztett H-Cube® készülékben hajtottuk végre. Az acetilezési és amidálási reakciókat saját készítésű áramlásos reaktorban valósítottuk meg, amely a következő elemekből lett összeállítva: egy folyadékkromatográfias pumpa, egy rozsdamentes acél előmelegítő tekerecs, egy rozsdamentes folyadékkromatográfias acéloszlop és egy nyomásszabályozó. A rendszer részei rozsdamentes acél és PEEK anyagú csövekkel lettek összekapcsolva. A szükséges magas hőmérsékletet a reakciókhoz egy gázkromatográfias kemencét használtunk.

3. Eredmények és értékelésük

3.1. Haloarének áramlásos deuterálása H-Cube® eszközben

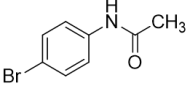
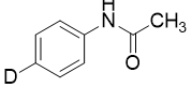
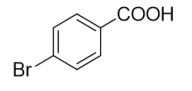
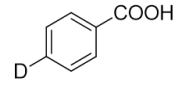
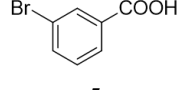
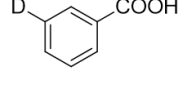
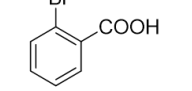
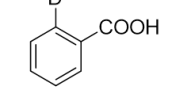
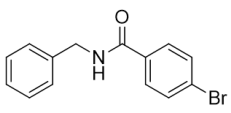
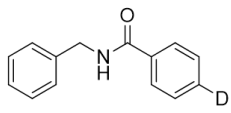
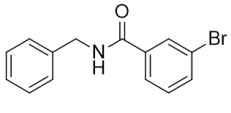
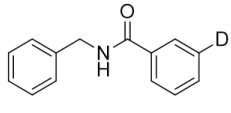
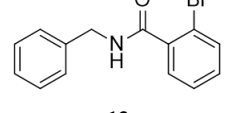
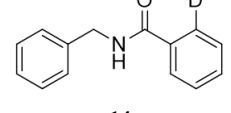
Sikeresen kidolgoztuk a haloarének első folyamatos áramú deuterodehalogenálási reakcióját H-Cube® készülékben. A kezdeti optimalizációs kísérlet sorozathoz szükséges tesztreakció a 4-brómacetanilid deuterodehalogenálási reakcióját választottuk. Megállapítottuk, hogy a szélsőséges reakciókörülményekre (100 °C és 100 bar), egy új, szférikus, aktív szén alapú palládium-katalizátorra (10% Pd/PBSAC) és propilén-karbonát- oldószerre volt szükség a teljes átalakulás eléréséhez 96% deutérium beépülési érték mellett (1. ábra).



1. ábra Az H-Cube® készülék sematikus ábrája és a 4-brómacetanilid optimalizálási reakciójának diagramja (1)

Az optimalizált reakciókörülmények mellett megvizsgáltuk a reakció lehetőségeit és korlátait. A reakciót először különböző brómmal szubsztituált aromás vegyületekkel teszteltük. Ahogy az 1. táblázat mutatja, ezeknél a regioizomereknél teljes konverziót figyeltünk meg, nagyobb, mint 95% deutérium beépülési értékek mellett. A módszert kiterjessztettük a **9**, **11**, és **13** aromás amidokra, amelyek szintén bróm szubsztituenssel rendelkeznek. Kiváló átalakulást és deutérium beépülési értéket értünk el minden esetben. A palládium fémkatalizátorok hidrogénnel történő redukív eljárásával végzett debenzilezési reakció a szerves kémia általános módszere, viszont, amidvegyületek deuterációs reakciójánál nem tapasztaltunk debenzilezési folyamatot.

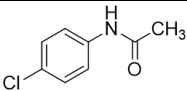
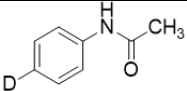
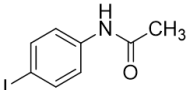
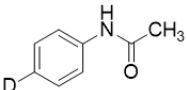
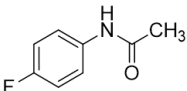
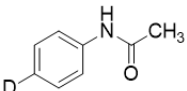
1. táblázat Bróm-szubsztituált vegyületek deuterálási reakciójának eredménye

	Kiindulási vegyület	Termék	Deutérium	
			beépülési érték (%)	Kitermelés (%)
1	 1	 2	96	96
2	 3	 4	96	97
3	 5	 6	95	95
4	 7	 8	98 ^[a]	94
5	 9	 10	97	98
6	 11	 12	96	94
7	 13	 14	98 ^[a]	95

[a] A kiindulási molekula előzetes deuterált metanollal történő kezelésével érhető el.

A többi halogén szubsztituenst tartalmazó vegyületeket is optimalizált reakcióval teszteltük. A *para*-klór szubsztituált acetanilid esetén teljes átalakulást figyeltünk meg magas deutérium beépülési érték mellett. Fontos megjegyezni, hogy a 4-jód szubsztituált acetanilid megmérgezte a palládium PBSAC katalizátort. A fluorral szubsztituált acetanilid esetében átalakulást nem észleltünk.

2.táblázat Klór-, jód- és fluor-acetanilid-analógokat tartalmazó szubsztrátokkal végzett optimalizált deuterációs reakció eredményei

	Szubsztrát	Termék	Deutérium beépülési érték (%)	Kitermelés (%)
1	 15	 2	96	96
2	 16	 2	n.d.	30
3	 17	 2	n.d.	0

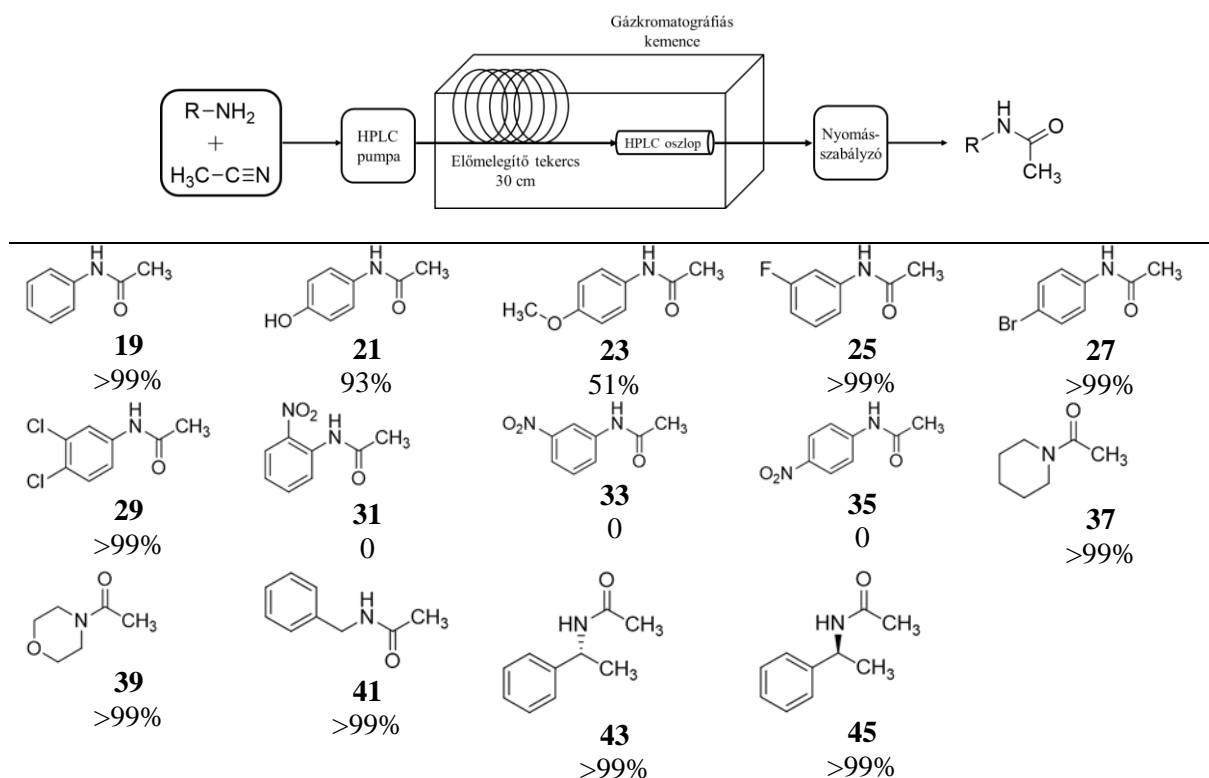
Előtérbe helyeztük a zöld kémiai elvárásokat, valamint a katalizátor újrafelhasználhatósága is fontos kérdés volt. Ezért, a deuterálás robusztusságát is teszteltük. A szférikus aktív szén alapú palládium-katalizátor (10% / PBSAC) mérsékelt újrafelhasználhatóságot mutatott.

3.2. Az aminok N-acetilezése acetonitrillel „saját készítésű” áramlásos reaktorban

Hatékony áramlásos módszert dolgoztunk ki az *N*-acetilezett amin vegyületek szintézisére. A reakciókat saját készítésű áramlásos reaktorban hajtottuk végre, ami egy folyadékkromatográfiás pumpából áll, szállítva az acetonitril oldószerben oldott kiindulási anyagot. A reakcióelegyet egy tölthető acéloszlopba vezetjük, amelyet ebben az esetben szilárd Al_2O_3 katalizátorral töltöttünk meg. Ezen kívül a rendszer tartalmaz egy gázkromatográfiás kemencét és egy nyomákszabályozó egységet, mely a megfelelő hőmérsékletet és nyomást biztosítja. Modellreakcióként az optimalizálási tanulmányhoz, az anilin *N*-acetilezését választottuk. Megállapítottuk, hogy az optimalizált reakciókörülmények $200\text{ }^\circ\text{C}$, 50 bar, $0,1\text{ mL perc}^{-1}$ áramlási sebesség volt, 27 perc tartózkodási idővel, és az áramlásos acetilezési szintézis leghatásosabb szilárd Lewis-katalizátora az Al_2O_3 volt.

A módszer alkalmazási körét kiterjesztettük számos acetamid-vegyület szintézisére (3. táblázat). Az összes reakciót egy lépésben hajtottuk végre, és a termékeket ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiával jellemeztük. A termék oszlopkromatográfiás tisztítására csak a **23** vegyületnél volt szükség, a többi esetben csak az acetonitril egyszerű bepárlására volt szükség.

3.táblázat Aminvegyületek *N*-acetilezési reakciójának eredményei.

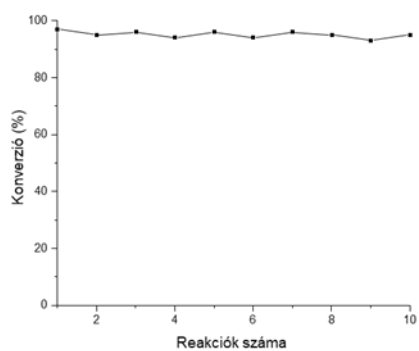
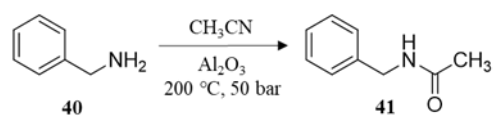


Körülmények: $200\text{ }^\circ\text{C}$, 50 bar, $0,1\text{ mL perc}^{-1}$, 27 perc

Az izolált hozamok az egyes vegyületek alatt vannak feltüntetve.

A 4-aminofenolt kiváló átalakulással acetileztük, így a **21** paracetamol hatóanyagot átkristályosítás után 93% hozammal kaptuk meg. Alacsonyabb hozamot kaptuk a 4-metoxianilinnél, így az acetilezett **23** terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után 51%-os kitermeléssel izoláltuk. A halogénekkal szubsztituált acetanilid származékoknál (**25**, **27** és **29**) kiváló hozamokat figyeltünk meg. Acetilált nitroanilin-származékokat (**31**, **33** és **35**) nem sikerült előállítani és csak a kiindulási anyagokat lehetett izolálni. Valószínűleg a termékképződés hiánya a nitro-funkciós csoport erősen elektronszívó jellege miatt csökkenti az aminocsoport nukleofilitását. Alifás primer és szekunder aminokat is teszteltünk. A primer benzil-amint kiváló hozammal alakítottuk át a megfelelő **41** acetamiddá. A szekunder aminok, piperidin és morfolin vizsgálatok az acetilezett származékokat (**37**, **39**) kiváló hozamokkal izoláltuk. Az acetilezési reakció sztereoselektív tulajdonságát is vizsgáltuk az 1-feniletanamin vegyület két enantiomerjével. Mindkét enantiomer esetében az acetilezett származékot kiváló hozammal kaptuk meg, miközben az enantiomer tisztaság nem változott. Az izolált termékek (**43**, **45**) optikai forgatását is vizsgáltuk, és a kapott értékeket azonosnak találtuk az irodalmi adatokkal, ami azt jelenti, nem volt hő indukálta racemizáció megfigyelhető.

A katalizátor újrafelhasználhatósága ennél a szintézisnél is egy fontos tulajdonság, ha figyelembe vesszük a fenntarthatóságot, így ezt is teszteltük. A kísérlethez a benzilamin acetilezési reakcióját választottuk és egy ciklus 20 mg benzilaminal történt. Megállapítottuk, hogy az alkalmazott Al_2O_3 katalizátor aktivitása 10 ciklus alatt sem csökkent jelentősen. A katalizátor újrafelhasználhatósági vizsgálatának kiváló eredményei utat nyitottak a reakció méretnöveléséhez, amelynek a tesztelése ugyanazzal a reakcióval történt. A méretnövelés során a benzilamin mennyiségét 2 g-ra növeltük, anélkül, hogy a termékkonverzió jelentősen csökkent volna. Az **41** *N*-benzil-acetamid terméket átkristályosítás után 94%-os hozammal izoláltuk. A reakció 28 órás volt és ez lényegesen gyorsabb, mint amiről a már ismert irodalom beszámolt.



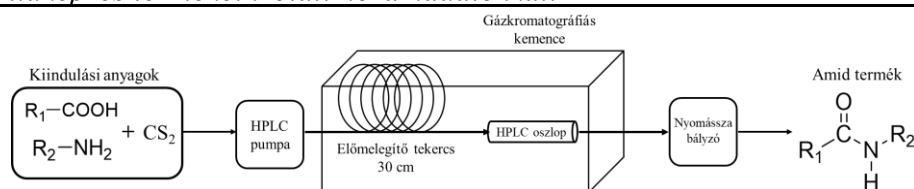
2. ábra. Az acetilezési reakció robusztussági vizsgálata benzilaminnal (**40**), a reakció ismételve volt tízszer ugyan azzal az Al_2O_3 katalizátorral.

3.3. Direkt amid szintézis „saját készítésű” áramlós reaktorban szén-diszulfid segítségével

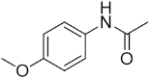
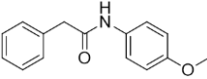
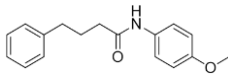

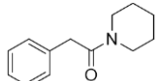
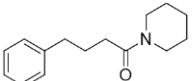

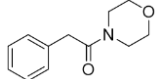
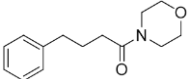
Sikeresen kidolgoztuk amidok direkt szintézisét, melyet ugyanabban a saját készítésű áramlós reaktorban hajtottuk végre, amelyet acetilezési reakcióban is használtunk. A modellreakcióban szubsztrátként benzilamint és 4-fenil-butánsavat alkalmaztunk, acetonitrilben oldva, 100 mM töménységű oldatot használva. Többféle Lewis-savat, oldószert és szerves bázist teszteltünk különböző körülmények között (hőmérséklet, nyomás, áramlási sebesség és koncentráció). Megállapítottuk, hogy az optimalizált reakciókörülmények 200 °C, 50 bar, 0,1 mL perc⁻¹ áramlási sebesség és 27 perc tartózkodási idő volt; Al₂O₃ katalizátort, valamint 4-dimetil-amino-piridint (DMAP) katalitikus mennyiségben és 1 ekv. szén-diszulfidot, mint reagenst használtunk.

Optimalizált körülmények között a reakciót kiterjesztettük 15 különféle amid előállítására (4. táblázat). A reakciókat három különböző karbonsavval és öt aminnal hajtottuk végre, beleértve primer, szekunder alifás és primer aromás aminokat. Általánosságban elmondható, teljes konverziót és kiváló hozamot értünk el tisztítási lépés nélkül.

4. táblázat Az amidképzés termékei izolált hozamadatokkal.

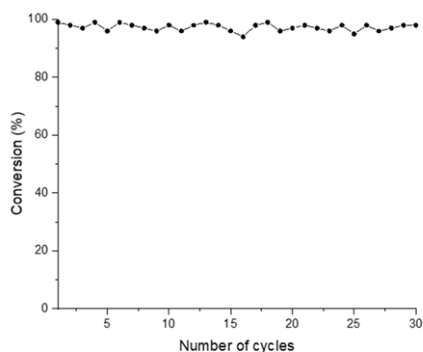
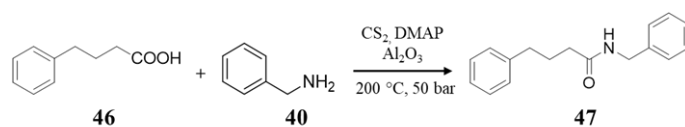


Szubsztrát	ecetsav	fenilecetsav	4-fenil-butánsav
benzil-amin			
	41 98%	49 96%	47 98%
anilin			
	19 98%	50 95%	51 96%

<i>p</i> -anizidin	 23 97%	 52 95%	 53 94%
piperidin	 37 98%	 54 97%	 55 96%
morfolin	 39 97%	 56 98%	 57 97%

A reakciókban a következő vegyszereket használtuk fel: 1 ekv. karbonsavat (100 mM), 1 ekv. amin (100 mM), Lewis-sav: Al₂O₃, Reagens: 1 ekv. CS₂, szerves bázis: 20 mol% DMAP, a körülmények pedig a következők voltak: 200 °C, 50 bar, 0,1 mL perc⁻¹ és 27 perc tartózkodási idő. Az izolált hozamok az egyes vegyületek alatt vannak feltüntetve.

A felhasznált Al₂O₃-katalizátor kiváló újrafelhasználhatóságot mutatott. Ezen kívül a méretnövelés is sikeres volt 2 gramm mennyiségig, a reakció kb. 13 óráig tartott. Ezeket a tényeket figyelembe véve, az általunk fejlesztett módszer széles körben alkalmazhatóvá válhat iparilag megbízható folyamatos áramú technológia fejlesztésére.



3. ábra Az amid képződési reakció robosztussági vizsgálata a választott modell szubsztrátokkal. A reakció ismételve volt 30 alkalommal ugyan azzal az Al₂O₃ katalizátorral.

Publikációk és előadások listája

Az értekezéshez kapcsolódó cikkek

- I. **György Orsy**, Ferenc Fülöp, István M. Mándity:
Continuous-flow catalytic deuterodehalogenation carried out in propylene carbonate
Green Chem., 2019, **21**, 956-961. IF.: 9.480
- II. **György Orsy**, Ferenc Fülöp, István M. Mándity:
N-Acetylation of Amines in Continuous-Flow with Acetonitrile-No Need for
Hazardous and Toxic Carboxylic Acid Derivatives
Molecules, 2020, **25**, 1985. IF.:3.267
- III. **György Orsy**, Ferenc Fülöp, István M. Mándity:
Direct amide formation in a continuous-flow system mediated by carbon disulfide
Catal. Sci. Technol., 2020, DOI: 10.1039/d0cy01603a IF.: 5.721

Egyéb közlemények

- IV. Loránd Kiss, Eniko Forró, **György Orsy**, Renáta Ábrahám, Ferenc Fülöp:
Stereo- and Regiocontrolled Syntheses of Exomethylene Cyclohexane β -Amino
Acid Derivatives
Molecules, 2015, **20**, 21094-102. IF.:3.267

Összesített impact faktor: 21.735

Az értekezéssel kapcsolatos előadások

1. **György Orsy**, Ferenc Fülöp, István M. Mándity:
Haloarének katalitikus deuterálása áramlásos reaktorban
Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány, a SZAB Szerves és
Gyógyszerkémiai Munkabizottsága és a Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád
Megyei Csoportja 16. tudományos előadótulése
Magyarország, Szeged, 2017
2. **György Orsy**, Ferenc Fülöp, István M. Mándity
Catalytic deuterodehalogenation of haloarenes in continuous-flow
7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences
Magyarország, Balatonfüred, 2017
3. **György Orsy**, Ferenc Fülöp, István M. Mándity
Direct amide formation in continuous-flow system mediated by carbon disulfide
Egyesült Királyság, Cambridge, 2018