

Mikrohullámú és áramlások kémiai szintézismódszerek alkalmazhatóságának vizsgálata*

BANA Péter^{a,**} GREINER István^b

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budaörsi út 8. F. II. magASFöldszint, 1111 Budapest

^bRichter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest

1. Bevezetés

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

Az új évezred fordulójára a technikai fejlődés olyan szintre ért, hogy a preparatív kémiai munkavégzésben megjelentek az addigiaktól eltérő melegítési módot lehetővé tevő mikrohullámú (MW) reaktorok, illetve a folyamatos áramú reakcióvezetés szerves kémiai térhódításával kialakult az áramlások kémia tudományterülete.

1.1. A mikrohullámú kémia alapjai és vizsgálati módszerei

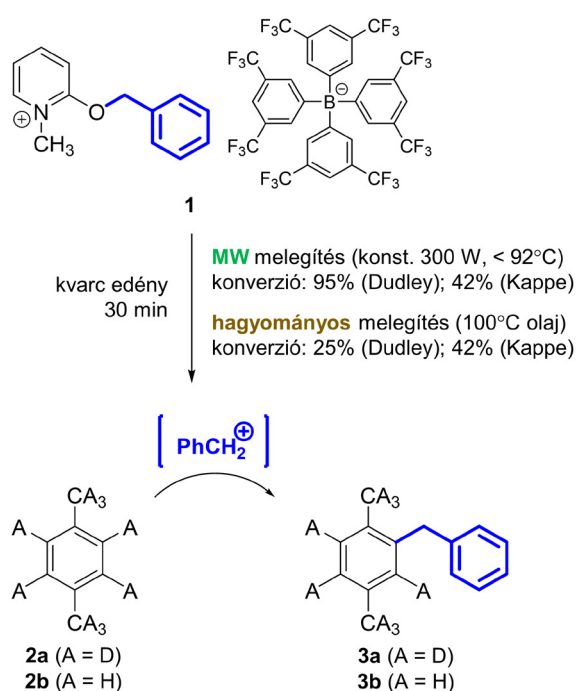
A szerves kémiai reakciók MW „aktiválásának” koncepciója csaknem egyidős a MW melegítés preparatív kémiai felhasználásával. A hagyományosan (azonos névleges hőmérsékleten) melegített ellenőrző kísérletekhez képest a MW reaktorban megfigyelt eltérések (megváltozott reakciósebesség, termelés, vagy termékösszetétel) leírására vezették be a MW effektusok fogalmát. A jelenlegi irodalmi konszenzus szerint a korábban feltételezett nem-termikus MW effektusok létezése kizárható, a MW melegítés hőmérsékleti (termikus) hatásai a mérvadóak. Ezek értelmezhetőek makroszkopikus méretű térrészek (a tömbfázis, vagy a minta kisebb tartományai) hőmérsékleti eltéréseivel, vagy a mikroszkopikus szinten (az egyes molekulák környezetében) definiálható kinetikus energia megváltozásával^{1,2}.

A MW reaktorban történő pontos hőmérsékletmérés és szabályozás nélkülözhetetlen ezen jelenségek vizsgálatakor. Ehhez a reakcióedény külső felületének hőmérsékletét mérő infravörös (IR) pirométer, illetve a bemező hőmérsékletként alkalmazható száloptikás (fiber optic, FO) szenzor egyidejű alkalmazása ajánlott. A MW és hagyományos melegítés összehasonlításakor a kísérleteket hasonló hőmérsékletprofil mellett, azonos geometriájú reakcióedényben célszerű elvégezni³.

A MW kémia irodalmában számos olyan jelenséget írtak le, melyekben a reakciósebesség változását nem a mérhető (makroszkopikus) hőmérsékleti különbségekkel magyarázták. Ekkor a homogén mintákon belül a MW besugárzás hatására kialakuló, magasabb hőmérséklettel (vagy kinetikus energiájával) jellemezhető mikroszkopikus méretű tartományokat (szemléletesen „forró pontokat”) feltételeznek. Az ilyen helyi túlmelegedéseket a gyakorlatban alkalmazott hőmérsékletmérési módszerek nem képesek feltárni⁴. A jelenség eredetének tanulmányozására Dudley és munkatársai erre a célra tervezett, „MW működtetésű” reakciórendszereket használtak. Ezek közül az első egy Friedel–Crafts típusú benzilezés volt (1. ábra), melyben a reagensként alkalmazott 2-benziloxipiridínium só (1) a *p*-xilol-*d*₁₀ oldószerrel (2a) adott reakcióban egyetlen terméket (3a) szolgáltat⁵. A reakciót állandó MW teljesítmény mellett végezve a hagyományos melegítésű ellenőrző kísérletekhez képest jelentősen magasabb konverzióról számoltak be (25% illetve 95% konverzió, beállított körülmények: 100 °C, 30 min). A reakció független vizsgálata során azonban Kappe és munkatársai nem tudták kimutatni a MW sebességnövekedést (42% illetve 42% konverzió, beállított körülmények: 100 °C, 30 min). Az ezt követően kialakult vitában nem jutottak egyetértésre a Dudley által javasolt MW effektus létezésében, így az ezzel kapcsolatos elméleti kérdések lezáratlanok maradtak⁶.

* Bana Péter azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó téziszfüzet alapján készült.

** Tel.: +36 1 431 5117, e-mail: banap@richter.hu



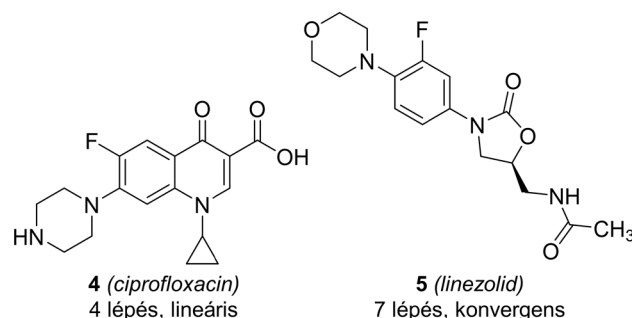
1. Ábra. A *p*-xilol- d_{10} (és nem deuterált izotopológjának) „MW működtetésű” benzilezése. (Az irodalmi konverzió értékek a **2a** → **3a** átalakításra vonatkoznak.)

1.2. Az áramlásos kémia alkalmazása gyógyszerhatóanyagok szintézisében

Az áramlásos kémia lendületes fejlődésének eredményeképpen az utóbbi évtizedben lehetségessé vált a gyógyszerhatóanyagok többlépéses áramlásos szintézise. A kettő vagy több folyamatos üzemű reakciólépés összekapcsolásával felépített rendszerekben az egyes reaktorokból kilépő elegy egy következő egységbe kerül, ahol további kémiai reakciókban vesz részt. A reaktorok összekötése történhet közvetlenül, vagy *in-line* elválasztási műveletek közbeiktatásával. A rendszerből kilépő elegy *in situ* analizisével az összetétel valós idejű meghatározása és a körülmények gyors optimalizálása is lehetséges. Erre többek között *in-line* Raman, NMR, és csillapított teljes reflexiós (ATR) mérési elven alapuló Fourier-transzformációs infravörös (FTIR) spektroszkópiát alkalmaztak^{7,8}.

A gyógyszermolekulák többlépéses szintézise az áramlásos kémiai kutatások frontvonalát jelentette, és széleskörben alkalmazott hatóanyagok egyre összetettebb, laboratóriumi méretű készülékekben megvalósított szintézisei láttak napvilágot. A legújabb példák között említendő a *ciprofloxacin* (**4**) 4 kémiai átalakításból (és egy melléktermék ártalmatlanítási reakcióból) álló, megszakítás nélküli szintézise⁹, illetve a *linezolid* (**5**) előállítására szolgáló 7 reakciólépésből (ebből 5 lineáris) álló folyamatos áramú rendszer¹⁰ (2. ábra). A terület sikerei ellenére, a mai napig sem magától értetődő az általános célú szakaszos reaktorok kiváltása egy összekapcsolt áramlásos berendezésekből álló hálózattal¹¹.

Ehhez az áramlásos kémia eszköztárának teljeskörű alkalmazása¹², valamint kimondottan az összekapcsolt áramlásos reaktorrendszerhez tervezett szintézisút szükséges¹³.



2. Ábra. Példák többlépéses áramlásos rendszerekben előállított gyógyszerhatóanyagokra.

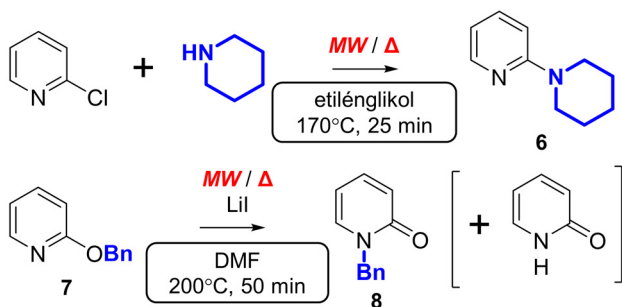
2. Eredmények

2.1. Összehasonlító vizsgálatok a mikrohullámú kémiában

A doktori kutatás során, a MW kémiában vitatott jelenségek mélyebb megértése érdekében alapos összehasonlító vizsgálatok elvégzését tűztük ki célul.

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

A módszer validálására a 2-es helyzetben szubsztituált piridin-származékok két olyan reakciója (3. ábra) szolgált, melyekben az irodalmi megfigyelések alapján a MW melegítés különleges szerepe feltételezhető. A 2-klórpipridin és piperidin aromás addukthoz vezető (**6**) reakciójában¹⁴, és a 2-(benziloxi)piridin (**7**) *N*-benzilezett terméket (**8**) eredményező, „Dudley-szerű” átrendeződési reakciójában¹⁵ hasonló viselkedést tapasztaltunk. Az FO szenzor alapján végzett hőmérséklet-szabályozás mellett, a hagyományos és MW melegítésű kísérletekben azonos konverziók mérhetők, még a (MW melegítés közbeni külső hűtés alkalmazásával elérhető) magasabb MW teljesítmény esetén is. Azaz, a MW tér jelenléte és intenzitása nem volt hatással a reakciók kimenetelére. Ezzel ellentétben, az IR hőmérséklet alapján történő szabályozással végzett MW kísérletekben jelentős különbségeket figyeltünk meg, melyeket nagy mértékű, rejtett hőmérsékleti eltérésekre lehetett visszavezetni a belső (FO) hőmérsékletmérés segítségével. A tapasztalatok megerősítik, hogy az IR hőmérsékletmérés önmagában nem alkalmas a MW effektusok összetett, reagáló rendszerekben történő tanulmányozására¹⁶.

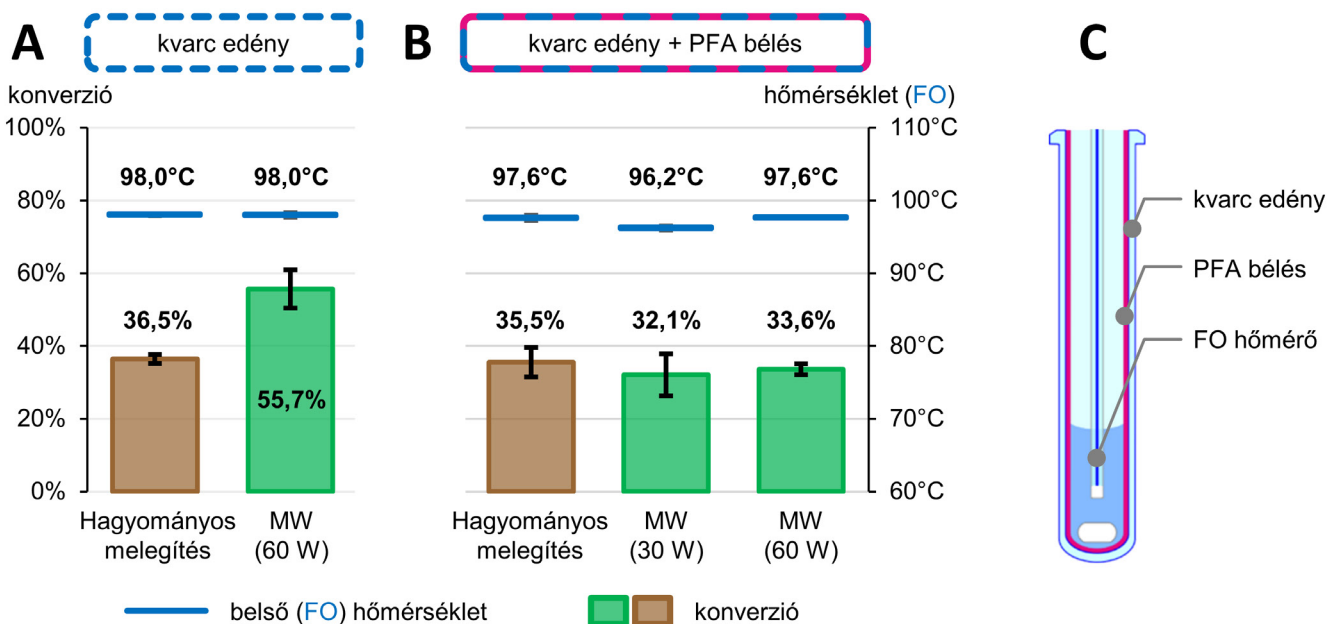


3. Ábra. A 2-klórpipridin és piperidin reakciója, és a 2-(benziloxi)piridin átrendeződési reakciója, az összehasonlító kísérletek során alkalmazott körülményekkel.

A Dudley által bemutatott, benziloxipiridínium só (1) termolízisén alapuló „MW működtetésű” reakció (1. ábra) vizsgálata során a reakciómechanizmus részletesebb értelmezésével magyarázatot adtunk a melléktermékek keletkezésére. Szükség volt a kísérleti módszerek (reakcióelegy

összetétele, reakció kivitelezése, mintavétel és analízis) felülvizsgálatára is, a reprodukálhatóságot és a vita során felmerülő problémákat szem előtt tartva. Az összehasonlító vizsgálatokat zárófedéllel ellátott edényekben, belső hőmérsékletmérés mellett végeztük. A nagyszámú párhuzamos kísérlet elvégzése érdekében a deuterált oldószer helyett *p*-xilolban (2b) hajtottuk végre a reakciókat.

A szigorú szempontrendszer szerint kialakított kísérleti elrendezésben állandó MW teljesítmény mellett nem lehetett reprodukálni az irodalomban leírt viselkedést, ezért a kísérleteinket szabályozott belső hőmérséklet mellett végeztük. Az előkísérletek alapján kiválasztott beállítással (100 °C, 30 min) elvégeztük a hagyományos és a MW melegítésű kísérletek belső hőmérséklet-lefutásának egyeztetését. Az előzetes várakozásainkkal szemben, MW melegítéssel jelentősen magasabb konverziót tapasztaltunk, mint az azonos paraméterekkel elvégzett hagyományos melegítésű kísérletekben (4. ábra (A)).



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

A MW melegítések során egyidejűleg mért FO és IR adat-sorok alapos vizsgálata kimutatta, hogy a reakció korai szakaszában az edény fala közelében a tömbfázishoz képest magasabb a hőmérséklet. A hőmérsékletmérés lehetséges hibáinak kizárása után felállítottunk egy munkahipotézist, melyben az ionos jellegű reagens (1) feldúsulását feltéte-

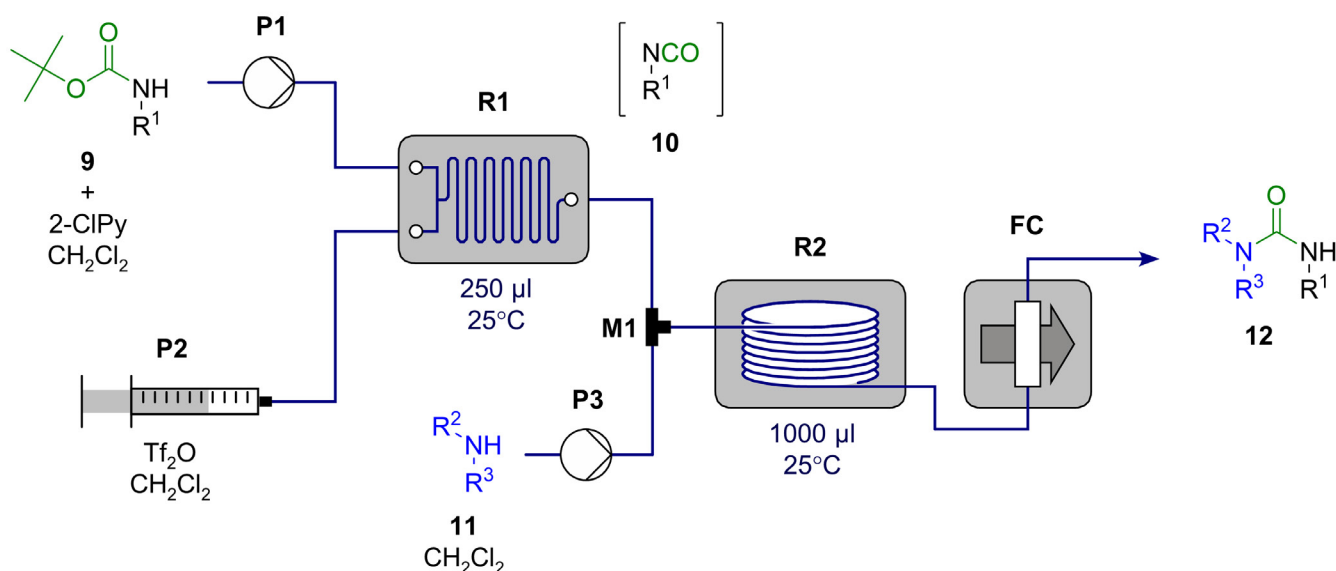
leztük a falhoz közeli határrétegben. Az ionos komponens magas koncentrációja következtében intenzívebb fűtés várható, és magasabb helyi hőmérséklet alakul ki ebben a makroszkopikus méretű térrészben. Ez okozza a magasabb reaktivitást, ami megmagyarázza a MW kísérletek megemelkedett konverzióját.

A reagens feltételezett helyi feldúsulásának elkerülése érdekében az edény belső falát inert, apoláris felülettel rendelkező Teflon® PFA béléssel vontuk be. Ezután az egyező hőmérséklet-lefutásokat újra beállítottuk. A hagyományos melegítéssel végzett kísérletek konverziója a korábbiakhoz képest nem változott. Ezzel szemben, a kétféle különböző teljesítménybeállítással elvégzett MW melegítéssel a konverzió a hagyományos melegítéshez hasonló értékre csökkent (4. ábra (B)). Az így elvégzett MW kísérletekben az FO és IR hőmérsékletek nem mutatták a korábban tapasztalt rendellenes viselkedést. Ezek a megfigyelések közvetve bizonyítják a munkahipotézist, tehát a MW melegítés által okozott reakciósebesség-különbség makroszkopikus termikus effektusként jellemezhető. Eredményeim alapján a Dudley által feltételezett molekuláris méretű szelektív MW fűtési effektus szerepe kizárható¹⁷.

2.2. Karbamid-származékok folyamatos áramú szintézise

A doktori kutatómunka másik célkitűzése gyógyszerhatóanyagok szintézisére alkalmas áramlások kémiai folyamatok kialakítása volt.

A karbamid-származékok áramlások mikoreaktor-rendszerben történő előállítását egy izocianát köztiterméken keresztül lejátszódó kétlépéses szakaszos eljárás¹⁸ alapján valósítottuk meg. Az áramlások rendszer elrendezését (5. ábra) a kémiai átalakítások sorrendjének megfelelően alakítottuk ki. Az első mikoreaktorban (R1) a kiindulási karbamátból (9) 2-klórpipridin (2-ClPy) bázis jelenlétében a trifluormetánszulfonsav-anhidrid (Tf₂O) reagens hatására izocianát intermedier (10) keletkezik, melyből a második mikoreaktorban (R2) egy szekunder amin (11) addíciójával a kívánt karbamid-származék kapható (12). A kilépő termékáram közvetlenül egy átfolyócellába (FC) jut, *in-line* analízis céljából.

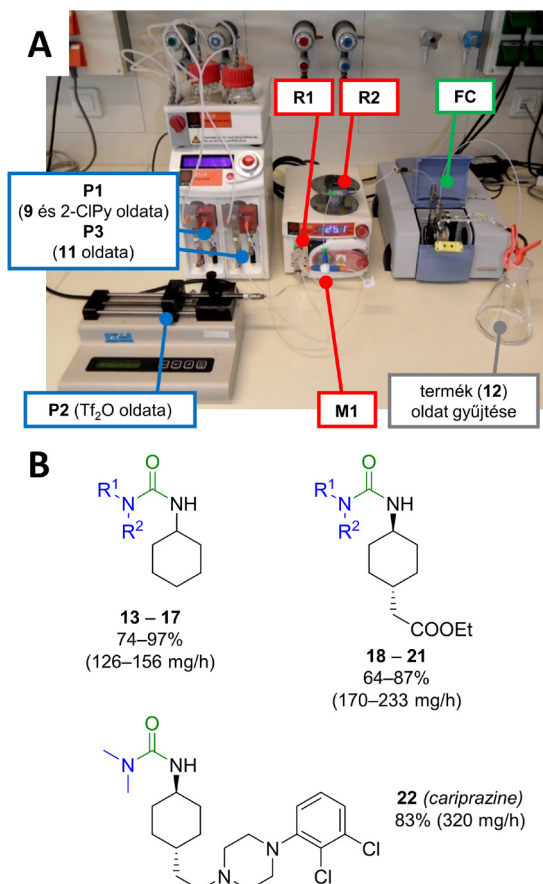


5. Ábra. A karbamid-származékok szintézisére szolgáló, két összekapcsolt mikoreaktorból álló áramlások rendszer. (P1 – P3: pumpák; a további fluidikai elemek jelölésének magyarázata a szövegben található.)

A kis területigényű áramlások rendszerben (6. ábra (A)) a korrozív trifluormetánszulfonsav-anhidridnek ellenálló, üveg lapkába mart kis belső átmérőjű csatornából álló (*chip*) mikoreaktor (R1) biztosította az első lépésben a kiváló keveredést. A következő átalakításban egy T-elem (M1) után kötött, kis belső átmérőjű feltekercselt poli(tetrafluorotilén) (PTFE) csővezetékéből készült (*coil*) reaktort (R2) alkalmaztunk. A reakcióelegy összetételének vizsgálatára (a folyamatos áramú szintézisek területén eddig mellőzött) transzmissziós FTIR spektroszkópiát alkalmaztunk, ugyanis mind a kiindulási anyag (9; 1706 cm⁻¹), az intermedier (10; 2263 cm⁻¹) és a termék (12; 1640 cm⁻¹) jól megkülön-

böztethető, karakterisztikus rezgési sávval rendelkezik a közepes infravörös tartományban.

Az áramlások reakciólépéseket az *in-line* FTIR analitikai módszer alkalmazásával külön-külön optimalizáltuk. Rövid tartózkodási időket értünk el szobahőmérsékleten, és jelentősen csökkentettük az irodalmi előzményben alkalmazott magas reagensfeleslegeket. A 2-klórpipridin szerepének vizsgálata során megállapítottuk, hogy gyenge nukleofil karakterrel rendelkező bázisok szükségesek a reakció lejátszódásához.

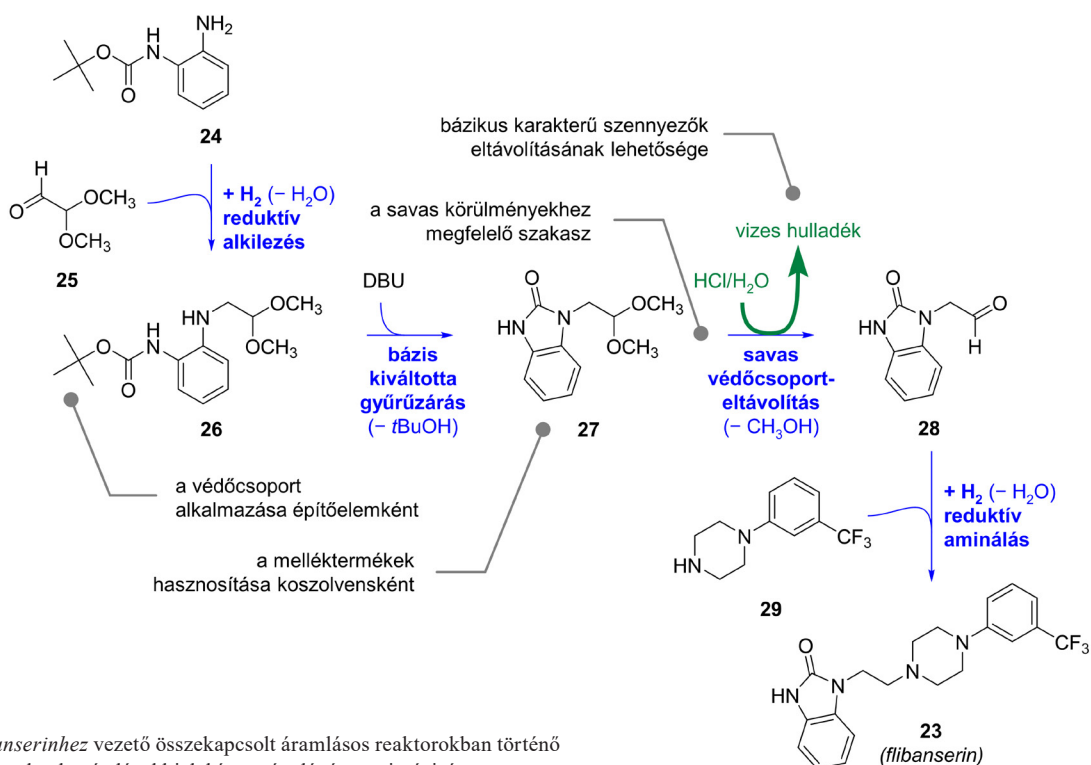


6. Ábra. A karbamid-származékok szintézisére szolgáló rendszer fényképe a részegységek jelölésével (A); és az előállított vegyületek ($R^1, R^2 = -(CH_2)_5-, -(CH_2)_4-, -(CH_2)_2O(CH_2)_2-, CH_3, CH(CH_3)_2,$ az izolált termelés (és termelékenység) feltüntetésével (B).

Az áramlások rendszerben a megfelelő *tert*-butil karbamátokból kiindulva kilenc karbamid-származékot (13 – 21), illetve eltérő optimális beállítások mellett a skizofrénia és I-es típusú bipoláris betegség kezelésére szolgáló *cariprazine* (22) gyógyszerhatóanyagot állítottunk elő (6. ábra (B)). A bomlékony izocianát intermedier azonnali, szabályozott módon történő továbbalakításának köszönhetően minden esetben magas termelést értünk el. A laboratóriumi méretű rendszer termelékenységét jellemzi, hogy 24 órán keresztül működtetve több mint 1300 darab 6 mg *cariprazine* dózisú kapszula előállításához szükséges hatóanyagot szolgáltatna¹⁹.

2.3. A flibanserin folyamatos áramú szintézise

A szerotonin receptorokhoz kötődő *flibanserin* (23) gyógyszerhatóanyag megszakítás nélküli folyamatos áramú előállítására szolgáló négylépéses szintézisutat kifejezetten az összekapcsolt áramlások reaktorokban történő megvalósítás figyelembevételével alakítottuk ki (7. ábra). Az irodalmi megközelítésektől eltérő út a *tert*-butoxikarbonil (Boc) védett *o*-feniléndiaminból (24) indul ki. A kétszénatomos molekulárszlet egy védett aldehid származékkal (25) végzett redukzív alkilezéssel kerül kialakításra. Az intermedier (26) bázis jelenlétében végzett intramolekuláris gyűrűzárása során a karbamát védőcsoport karbonil egysége épül be a keletkező benzimidazon heterociklusba (27). Ez az intermedier nem tartalmaz sem savra érzékeny, sem bázikus csoportokat, így a szintézis ezen pontja ideális lehetőséget teremt az acetál védőcsoport savas közegben történő eltávolításra. A keletkező aldehidet (28) a végső lépésben a piperazinnal (29) történő redukatív aminálásban felhasználva a célmolekula (23) állítható elő.

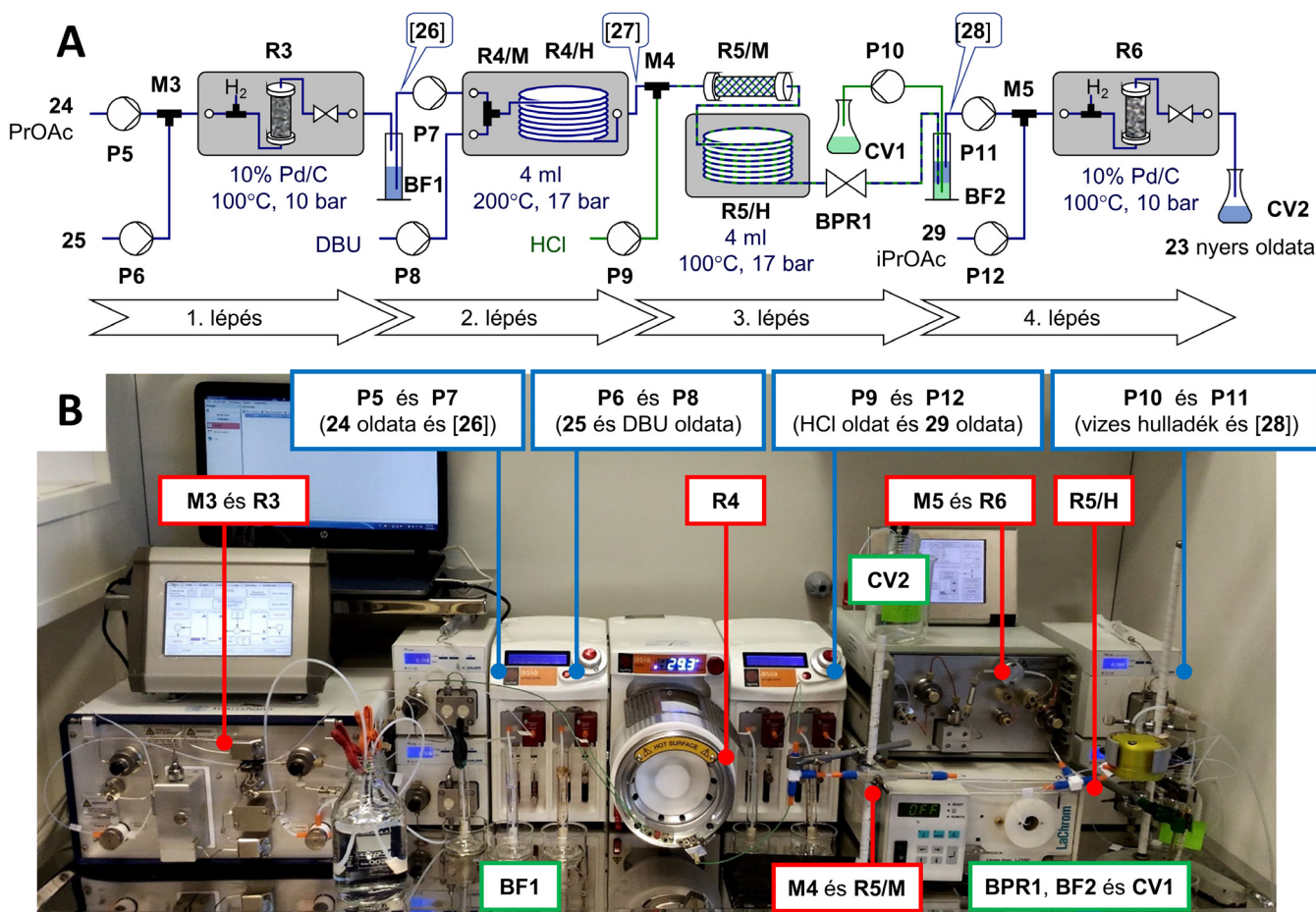


7. Ábra. A *flibanserin*hez vezető összekapcsolt áramlások reaktorokban történő megvalósítás figyelembevételével kialakított négylépéses szintézisút.

A lépések mindegyikét izopropil-acetát (iPrOAc) oldószerben hajtottuk végre. A kiválások megelőzése érdekében kulcsfontosságúnak bizonyult a szintézis során melléktermékként keletkező *terc*-butanol (*t*BuOH) és metanol koszolvensnek jelenléte. Az áramlásos reakciólépéseket a korábbi és későbbi lépések figyelembevételével optimalizáltuk.

Az áramlásos rendszerben (8. ábra) a redukzív alkilezési és redukzív aminálási lépéseket H-Cube Pro™ (R3) és H-Cube® (R6) áramlásos hidrogénező reaktorban végeztük,

egyaránt 10% Pd/C katalizátor alkalmazásával. A 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) bázis jelenlétében végzett gyűrűzáráshoz szükséges magas hőmérséklet biztosításához egy rozsdamentes acél anyagú *coil* reaktort (R4/H) alkalmaztunk. A védőcsoport eltávolítást vizes sósav alkalmazásával valósítottuk meg. A kétfázisú elegyet a megfelelő fázisérzékenység érdekében egy statikus keverőelemen (R5/M) vezettük át, majd egy korrózióálló *coil* reaktorban (R5/H) biztosítottuk a szükséges tartózkodási időt.



8. Ábra. A flibanserine előállítására szolgáló négylépéses áramlásos folyamat vázlata a részegységek jelölésével (A), és az egyetlen vegyifülkében elhelyezhető rendszer fényképe (B) a részegységek jelölésével. (P5 – P12: pumpák; M3 – M5, R5/M: keverőelemek; BPR1: kimentő nyomásszabályozó; CV1: savas hulladék gyűjtőedénye; CV2: termékelegy gyűjtőedénye; a további fluidikai elemek jelölésének magyarázata a szövegben található.)

A második lépést közvetlenül összekötöttük a következővel. A rendszer további egységeinek összekapcsolását pufferek tették lehetővé, melyek közül a BF1-et a hidrogéngáz feleslegének eltávolítására, míg a BF2-t a harmadik lépés kétfázisú reakcióelegyének elválasztására használtuk. A fázisválasztás *in-line* tisztítási műveletként is szolgált, ami alkalmas volt a DBU bázis és a korábbi intermedierek maradványainak eltávolítására. Ezáltal a következő lépésben megelőzhetőek voltak a káros mellékreakciók, és egyszerűsödött a végtermék tisztítása.

A teljes rendszer stacioner állapotú működtetésekor állandó összetételű termékelegy gyűjthető. A terméket *off-line* módon történő sóképzést követő szelektív kristályosítással hidroklorid só ($23 \cdot \text{HCl}$) formában izoláltuk, a négylépéses reakciósorra számítva 31%-os termeléssel. Ez összemérhető az irodalomban ismertetett szakaszos módszerek össztermelésével, miközben az áramlásos reaktorokban a teljes tartózkodási idő kevesebb, mint 20 perc. A szintézis termelékenysége 184 mg/h, ami 24 óra működtetés alatt kb. 44 darab 100 mg flibanserint tartalmazó tablettának megfelelő hatóanyagot szolgáltat^{20,21}.

3. Kísérleti módszerek

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

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

4. Összefoglalás

A doktori munka során a szintetikus szerves kémia olyan korszerű módszereinek alkalmazhatóságát vizsgáltuk, melyek kivitelezését a mikrohullámú (MW) melegítés vagy az áramlások reaktorrendszerek teszik lehetővé.

A MW kémiában, a közelmúltban lezajlott Dudley–Kappe vita rámutatott az egyes esetekben feltételezett mikroszkopikus termikus változásokkal kapcsolatos ellentmondásokra. A MW és hagyományosan melegített kísérletek azonos hőmérsékletprofilok mellett történő összehasonlítására kialakítottunk egy pontos belső hőmérsékletmérést és a MW üreg termikus kondicionálásán alapuló módszert, melynek validálására a 2-es helyzetben szubsztituált piridin-származékok két reakciója szolgált.

A Dudley által bemutatott „MW működtetésű” reakció vizsgálata során – a korábbi tapasztalatainkkal szemben – jelentősen magasabb konverziót tapasztaltunk MW melegítés esetén, mint az azonos paraméterekkel elvégzett hagyományos melegítésű kísérletekben. Ennek értelmezésére felállítottunk egy munkahipotézist, melyben az ionos jellegű reagens feldúsulását feltételeztük az edény falához közeli határrétegben, ami abban a térrészben intenzívebb melegítéshez és magasabb reakciósebességhez vezet. Az edény belső falát inert, apoláris béléssel vontuk be, így a MW kísérletben elérhető konverzió a hagyományos melegítéshez hasonló értékre csökkent, ami közvetve bizonyítja a

munkahipotézist. Eredményeink alapján a megfigyelt jelenség makroszkopikus termikus effektusként jellemezhető, és a Dudley által feltételezett molekuláris méretű szelektív MW fűtési effektus szerepe kizárható.

A MW melegítések reprodukálható kivitelezését segítő módszerek és a vitatott, mérhető hőmérséklettől független MW effektusokkal kapcsolatos kérdések tisztázása várhatóan növeli a kutatók bizalmát a MW technikában és segíti annak további elterjedését a preparatív laboratóriumokban.

Az áramlások kémia lendületes fejlődésének eredményeképpen az utóbbi évtizedben lehetségessé vált a gyógyszerhatóanyagok szintézise többlépéses áramlások rendszerekben. A karbamid-származékok izocianát köztiterméken keresztül történő előállítását két áramlások mikroreaktorból álló rendszerben valósítottuk meg. A reakcióelegy összetételének *in-line* vizsgálatára transzmissziós FTIR spektroszkópiát alkalmaztunk. Tisztáztuk a reakcióban alkalmazott szokatlan bázis szerepét, és kilenc karbamid-származékot, illetve a *cariprazine* gyógyszerhatóanyagot állítottuk elő magas termeléssel. A módszer alkalmas lehet további változatosan szubsztituált, a széleskörben elérhető védett aminokból levezethető karbamid-származékok gyors szintézisére is.

A *flibanserine* gyógyszerhatóanyag megszakítás nélküli folyamatos áramú előállítására szolgáló négylépéses szintézisutat az összekapcsolt áramlások reaktorokban történő megvalósítás figyelembevételével alakítottuk ki. Az irodalmi megközelítésekkel eltérő eljárás során hatékony védőcsoport stratégiát és egységes oldószert alkalmaztunk. Az optimalizált lépések összekapcsolását gáz-folyadék és folyadék-folyadék elválasztási műveletek tették lehetővé, melyek közül az utóbbi *in-line* tisztítási műveletként is szolgált.

A laboratóriumi léptékű, zárt rendszerű készülékekben előállított intermedierek vagy végtermékek elegendőek a gyógyszerkémiai kutatások korai szakaszában, illetve távoli, elzárt környezetben élő kis közösségek gyógyszerrel történő ellátására. A közeljövőben a folyamatos technológiák gyógyszeripari térnyerése várható, amihez a méretnövelés lehetőségei már jelenleg is adóttak.

Köszönetnyilvánítás

A doktori munka konzulenseiként köszönet illeti néhai Dr. Kalaus Györgyöt, és Dr. Keglevich Györgyöt. A doktori tanulmányok anyagi feltételeinek biztosításáért B. P. köszönettel tartozik a Richter Gedeon Talentum Alapítványnak. A munkát támogatta a FIEK_16-1-2016-0007 számú projekt keretén belül a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alap „Felsőoktatási és Ipari Együttműködési Központ – Kutatási infrastruktúra fejlesztése – FIEK_16” pályázati program.

Hivatkozások

- Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**;
<https://doi.org/10.1002/9783527647828>
- Dudley, G. B.; Stiegman, A. E. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 381–389.
<https://doi.org/10.1002/tcr.201700044>
- Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4977–4990.
<https://doi.org/10.1039/c3cs00010a>
- Bana, P.; Greiner, I. In *Milestones in Microwave Chemistry*; Keglevich, Gy., Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, **2016**; pp 77–110;
https://doi.org/10.1007/978-3-319-30632-2_4
- Rosana, M. R.; Tao, Y.; Stiegman, A. E.; Dudley, G. B. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1240–1244.
<https://doi.org/10.1039/c2sc01003h>
- Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 1088–1094.
<https://doi.org/10.1002/anie.201204103>
- Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 6688–6728.
<https://doi.org/10.1002/anie.201409318>
- Bogdan, A. R.; Dombrowski, A. W. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6422–6468.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01760>
- Lin, H.; Dai, C.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 8870–8873.
<https://doi.org/10.1002/anie.201703812>
- Russell, M. G.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, *58*, 7678–7681.
<https://doi.org/10.1002/anie.201901814>
- Bana, P.; Örkényi, R.; Lövei, K.; Lakó, Á.; Túrós, Gy. I.; Éles, J.; Faigl, F.; Greiner, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6180–6189.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.046>
- Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>
- Fülöp, Zs.; Szemesi, P.; Bana, P.; Éles, J.; Greiner, I. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 1527–1555.
<https://doi.org/10.1039/D0RE00273A>
- Yaunner, R. S.; Barros, J. C.; Silva, J. F. M. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 273–276.
<https://doi.org/10.1002/aoc.2853>
- Lanni, E. L.; Bosscher, M. A.; Ooms, B. D.; Shandro, C. A.; Ellsworth, B. A.; Anderson, C. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6425–6428.
<https://doi.org/10.1021/jo800866w>
- Bana, P.; Greiner, I. *Aust. J. Chem.* **2016**, *69*, 865–871.
<https://doi.org/10.1071/CH16017>
- Bana, P.; Greiner, I. *Aust. J. Chem.* **2017**, *70*, 776–785.
<https://doi.org/10.1071/CH16643>
- Spyropoulos, C.; Kokotos, C. G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4477–4483.
<https://doi.org/10.1021/jo500492x>
- Bana, P.; Lakó, Á.; Kiss, N. Zs.; Béni, Z.; Szigetvári, Á.; Kóti, J.; Túrós, Gy. I.; Éles, J.; Greiner, I. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 611–622.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00019>
- Bana, P.; Szigetvári, Á.; Kóti, J.; Éles, J.; Greiner, I. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 652–657.
<https://doi.org/10.1039/C8RE00266E>
- Bana, P.; Greiner, I. *PCT Int. Appl.* WO2020/026162 A1, **2020**.

Investigation of microwave and flow chemical synthetic methods

The tools used for the synthesis of the chemical products enabling the modern standard of living (such as drugs, pesticides, functional materials) have remained virtually unchanged throughout the 20th century, despite the rapid development of chemical knowledge and scientific understanding. The physicochemical and operational parameters obtainable in the laboratory or plant-scale reactors, predominantly operated with external heating, in a batchwise manner, limit the deeper exploitation of the chemical space.

By the turn of the new millennium, technological progress has reached a level, which allowed the introduction of microwave reactors, providing a radically different mode of heating in preparative chemistry; as well as the spread of continuous flow methods to organic chemistry leading to the emerging field of flow chemistry.

During this doctoral work, we have investigated the applicability of modern methods in organic synthesis, based on microwave (MW) heating or continuous-flow reactor systems.

In MW chemistry, the recent Dudley–Kappe debate revealed contradictions associated with the presumed microscopic thermal alterations in some specific cases. We have developed a method for comparative experiments between conventional and MW heating by providing identical temperature profiles, based on accurate internal temperature measurement and thermal conditioning of

the MW cavity. This method was validated using two reactions of 2-substituted pyridine derivatives. The presence and intensity of the MW field had no effect on the outcome of these reactions when precise internal fiber-optic (FO) sensor-based temperature control was used. In contrast, significant differences were observed in MW experiments with infrared (IR) temperature-based control, which confirm that IR temperature measurement alone is not suitable for studying MW effects in complex, reacting systems.

Next, we carried out the detailed investigation of the Friedel–Crafts type benzylation of *p*-xylene using an ionic reagent, which was described by Dudley and his coworkers as a “MW-actuated” reaction. In contrast to our expectations, MW heating provided significantly higher conversion than conventional heating with the same parameters. This was interpreted by establishing a working hypothesis, in which enrichment of the ionic reagent in the boundary layer close to the vessel wall was assumed. This leads to more intensive heating and higher reaction rate in that macroscopic region. The inner wall of the vessel was coated with an inert, non-polar liner made of Teflon® PFA. This way, conversion of the MW experiment was reduced to a value similar to conventional heating, which indirectly proves the working hypothesis. Based on these results, the observed phenomena can be characterized as a macroscopic thermal effect, and the presence of a molecular-sized selective MW heating effect hypothesized by Dudley can be disproved.

The methods facilitating the reproducible MW heating experiments, and the clarification of the controversial, temperature-independent MW effects are expected to increase confidence among researchers in the MW technique and help its further spread in preparative laboratories.

As a result of the rapid development of flow chemistry, the synthesis of active pharmaceutical ingredients in multi-step continuous-flow systems has become possible in the last decade. First, we have developed a flow system consisting of two microreactors for the preparation of urea derivatives. In this two-step process, the carbamate starting material is converted to an isocyanate intermediate by using trifluoromethanesulfonic anhydride reagent in the presence of 2-chloropyridine base in the first microreactor. From this intermediate, the desired urea derivative is formed by the addition of a secondary amine in the second microreactor. *In-line* transmission FTIR spectroscopy was used to analyze the composition of the reaction mixture. The role of the unusual base used in the reaction was clarified, and nine urea derivatives, together with the pharmaceutical *cariprazine* were prepared in high yields. This method can also be used for the rapid synthesis of further variously substituted ureas, derived from the widely available protected amines.

The uninterrupted four-step continuous-flow preparation of the drug substance *flibanserin* was accomplished using a synthetic route designed for implementation in integrated flow reactors. The unprecedented route consists of a reductive alkylation, a cyclization by incorporating the carbonyl unit of the protecting group into the resulting benzimidazolone heterocycle, followed by acidic deprotection, and a reductive amination in the final step. The process utilizes an efficient protecting group strategy and isopropyl acetate as a uniform solvent, together with the cosolvents formed as by-products during the synthesis. Connection of the optimized synthetic steps was facilitated by gas-liquid and liquid-liquid separations, the latter of which also served as an *in-line* purification step. Thus, harmful side reactions in the next step are prevented and the purification of the final product is simplified.

Intermediates or final products can be prepared in the laboratory-scale continuous-flow systems in amounts needed in the early stages of medicinal chemistry research, or for supplying medicine to small communities living in remote, isolated areas. The spread of continuous technologies in the pharmaceutical industry is expected in the near future, which is supported by the already available scale-up possibilities.