



## Bevezető gondolatok „A hazai kutatóműhelyek bemutatkozása” című sorozat újraindulásához

1999 és 2003 között 36 részes sorozatban mutattuk be a hazai kutatóműhelyeket a Magyar Kémikusok Lapjában Körtvélyessy Gyula és e sorok írója szerkesztésében. Hat rész „történelmi” összefoglaló volt korábbi nagy jelentőségű iskolákról (Bruckneriskola, Náray-Szabó István-iskola, Zemplén-iskola, Csűrös-iskola, Erdey-Grúz-iskola és „A debreceni mákalkaloid-kutatás 5 évtizede”). Az elmúlt 15 évben nagy változások történtek a hazai kutatásokban. A maradék 30 témából csupán 14 folytatódik napjainkban is, a többi nyugdíjazások, halálesetek vagy az aktualitás elvesztése miatt szűnt meg. Ugyanakkor tehetséges fiatalok felbukkanásával, illetve a kutatási profilok átszervezésével új területek jelentek meg – és a 15 évvel ezelőtti sorozatból számos, már akkor is fontos kutatási terület kimaradt. A szerkesztőbizottsági üléseken az elmúlt években többször megfogalmazódott a sorozat újraindításának szükségessége, amit magam is szorgalmaztam. Erre most adott zöld jelet a felelős szerkesztő, aki Dormán Györgyöt és jelen bevezetés íróját kérte fel a sorozat szerkesztésére. Szeretnénk, ha minél több kutatóműhelyt mutathatnánk be az előttünk álló néhány évben. A szerkesztők már felkértek jó néhány kutatócsoport-vezetőt, és nagy többségük elvállalta a bemutatkozás megírását. Azt is szívesen vesszük, ha a szerkesztőket keresik meg olyan tudósok, akik szívesen mutatnák be kutatási területeiket, műhelyüket. Az összefoglalókat négy-öt lap terjedelemben várjuk dupla sorközrel szerkesztve. Fontos a közérthetőség és az illusztrálás, amelyhez színes ábrákat kérünk. Több szerző is lehet, a senior csoporttagok mindenképpen bevonhatók. Kérjük továbbá a fontosabb – lehetőleg átfogó – referenciák feltüntetését. A javaslatokat a felelős szerkesztőnek vagy a sorozatszerkesztőknek, a kéziratokat a szerkesztőségnek küldjék.

Budapest, 2015. március

Keglevich György

Hazai kutatóműhelyek 1.

Hegedűs László

■ MTA–BME Szerves Kémiai Technológia Kutatócsoport, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék | lhegedus@mail.bme.hu

# Folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezések

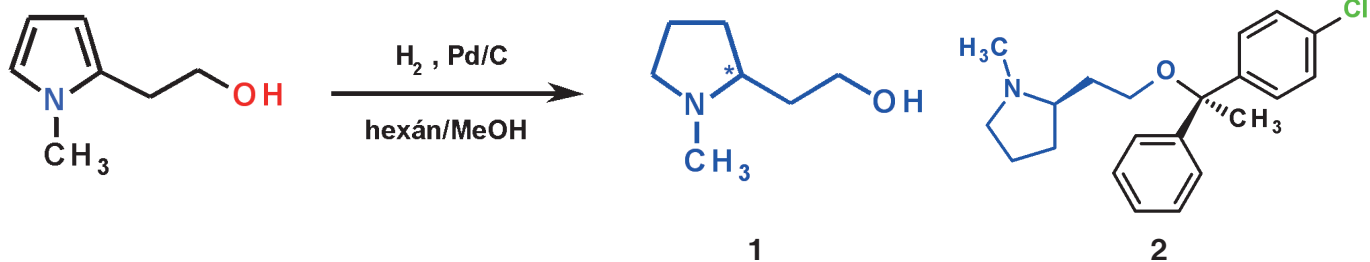


A BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karának Szerves Kémia és Technológia Tanszékén, valamint az ott működő MTA–BME Szerves Kémiai Technológia Kutatócsoportban több évtizede folynak heterogén katalízissal foglalkozó kutatások, amelyeket Csűrös Zoltán és Petrő József indítottak el [1], majd később munkatársaik, Dusza Zsigmond, Heizmann József, Polyánszky Éva, Mallát Tamás,

Tungler Antal, Békássy Sándor, Hell Zoltán, Máthé Tibor és Hegedűs László (a szerző) folytattak, illetve folytatnak. A változatos témák közül a folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezési reakciók terén – az elmúlt mintegy tíz évben – elért jelentősebb eredményeket mutatom be.

Gyógyszeripari intermedierek előállításakor gyakori reakciólépés a fentebb említett redukciós módszer. Mivel a biológiai-aktív anyagok között nagyon sok olyan található, amelyek nitrogént, kenet vagy foszfort tartalmaznak (katalizátor-méreg jellegű vegyületek), számos fontos és értékes intermedier, illetve hatóanyag

előállításánál felléphetnek a hidrogénezési eljárásokat megnehezítő mérgezési jelenségek. Általában olyan jelentősen lecsökken a katalizátor aktivitása, hogy csak nagyon hosszú idő alatt lehet elérni a teljes átalakulást. Ennek kiküszöbölésére a hidrogénezendő vegyületre számítva a szokásosnál sokkal több katalizátort kell használni vagy olyan segédanyagokat (pl. savak), amelyek „védett formába” viszik át az átalakítandó szubsztrátumot. Ezek a módszerek azonban nem mindig alkalmazhatók (pl. nagyon költséges a katalizátor, vagy savra érzékeny a vegyület), ezért más megoldásokat kell keresnünk [2].

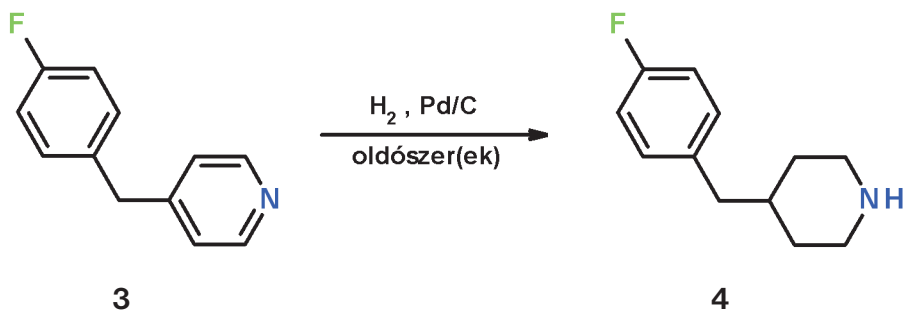


1. ábra. A 2-(*N*-metilpirrolidin-2-il)etanol (**1**) előállítás, és a clemastine (**2**) szerkezete

Kutatómunkánk során számos nitrogéntartalmú anyag, például pirrolok, piridinek, nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezését vizsgáltuk.

A pirrolgyűrű, például a 2-(*N*-metilpirrol-2-il)etanol, telítése során azt találtuk, hogy ezt a redukciót nem lehet a szokásos módon, sav hozzáadásával végrehajtani, mert ez a molekula nagyon érzékeny már híg savak jelenlétére is, ugyanis hatásukra gyorsan polimerizálódik. A kifejlesztett új, savmentes közegű hidrogénezési módszerrel (egymással nem elegyedő oldószerpár – pl. hexán/metanol –, Pd/C katalizátor, 6 bar, 80 °C), teljes konverzió mellett, a termék [a 2-(*N*-metilpirrolidin-2-il)etanol (**1**), a clemastine (**2**) allergiaellenes szer intermediere] 80%-os hozammal kapható meg (**1. ábra**), tisztasága pedig min. 99,9% [3]. Megállapítottuk továbbá, hogy csak a könnyű platinafémek (Ru, Rh, Pd) bizonyultak hatékonyak, míg a nehéz platinafémek (Pt, Ir) nem alkalmasak erre a hidrogénezési reakcióra [4]. Azonban a palládium, a ródium és a ruténium között is eltérés mutatkozott abban, hogy mekkora a méregtűrő képességük, ami alapján felállítottuk ezen nemesfémek nitrogénre vonatkoztatott mérgeérzékenységi sorát. Ez csökkenő sorrendben a következő: Pd > Ru >> Rh, ami elektronszerkezeti okokkal magyarázható [5,6].

A szubsztituált 4-benzilpiperidinek jelentős NMDA (*N*-metil-D-aszpartát) antagonistákkal rendelkeznek, ezért a 4-(4'-fluorbenzil)piridin (**3**) katalitikus hidrogénezésével előállítható 4-(4'-fluorbenzil)piperidin (**4**) fontos köztitermék az ilyen típusú vegyületek szintézisében (**2. ábra**).



2. ábra. A 4-(4'-fluorbenzil)piridin (**3**) palládiumkatalizált hidrogénezése 4-(4'-fluorbenzil)piperidinné (**4**)

Hatékony – ipari körülmények között is megvalósítható – eljárás (Pd/C, 1 bar, 30–60 °C) dolgoztunk ki ennek a piridinszármazéknak a palládiumkatalizált gyűrűtelítésére [7].

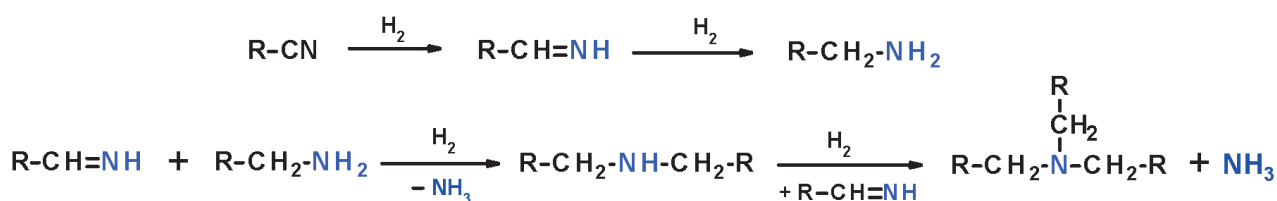
A nitrilek átalakításakor keletkező primer aminok szintén fontos gyógyszer- és műanyagipari intermedierek. A nitrilcsoport átalakítása primer aminná viszonylag könnyen megoldható, azonban platinafém katalizátorokat alkalmazva ezekben a reakciókban, a jelenleg használatos módszerekkel, főleg szekunder és/vagy tercier aminok képződnek (**3. ábra**). A magasabb rendű aminok mennyiségét minimalizálhatjuk, ha a redukciót ammónia jelenlétében végezzük, és katalizátorként Raney®-nikkelt használunk. Az általunk kifejlesztett új eljárás lényege, hogy Pd/C katalizátoron, egymással nem elegyedő oldószerpárt (pl. víz/diklórmétán) alkalmazva, savas karakterű adalék (pl. NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) jelenlétében, 6 baron és 30–80 °C-on a nitrilcsoport hidrogénezése teljes mértékben lejátszódik. A szintén újonnan kidolgozott

feldolgozási módszernek köszönhetően a primer amin (pl. benzil-amin) min. 99%-os tisztaságban kapható meg. Benzonitril átalakításakor a hozam 90%, a primer aminra vonatkoztatott szelektivitás 95% [8]. A módszer kiterjeszhetőségének vizsgálata során benzil-cianid hidrogénezését is tanulmányoztuk, azonban a fenti módszerrel csak kisebb szelektivitással (45%) és termeléssel (40%) kapható meg a termék (2-feniletil-amin). Kvantumkémiai számításokkal valószínűsítettük a szelektivitáscsökkenés okait [9].

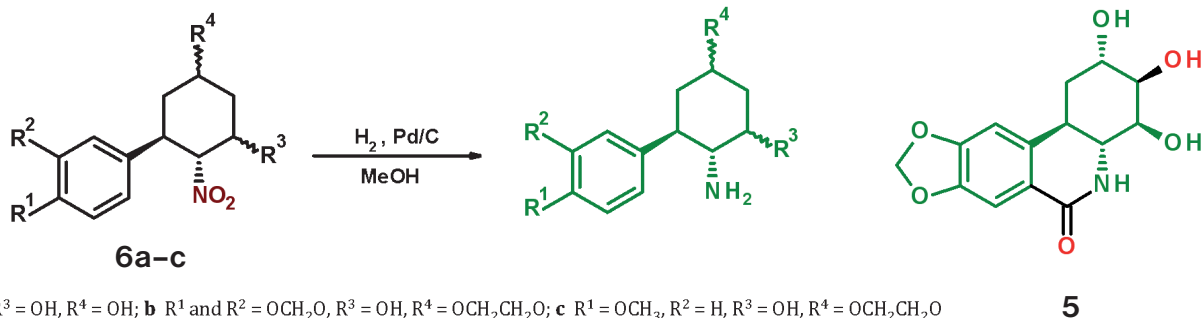
A tanszék többi – *Petró József, Faigl Ferenc, Keglevich György, Fogassy Elemér, Kádas István, Bakó Péter*, valamint *Jászay Zsuzsa* vezette – kutatócsoportjaival, illetve a *Richter Gedeon Nyrt.* kutatóival együttműködve a következőkben részletezett eredmények születtek.

Új, NiAl intermetallikus ötvözet alapú vázkatalizátor kifejlesztésével sikerült olyan katalizátort előállítani, amelyben a katalitikusan aktív komponens nem a fémmikkel, hanem a NiAl 1:1 atomarányú vegyü-

3. ábra. A nitrilek katalitikus hidrogénezésének általános sémája



R = aril, aralkil, alkil



4. ábra. A *transz*-4-nitro-5-fenilciklohexán-1,3-diol és származékainak (**6a-c**) hidrogénezése, és a 7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin (**5**) szerkezete

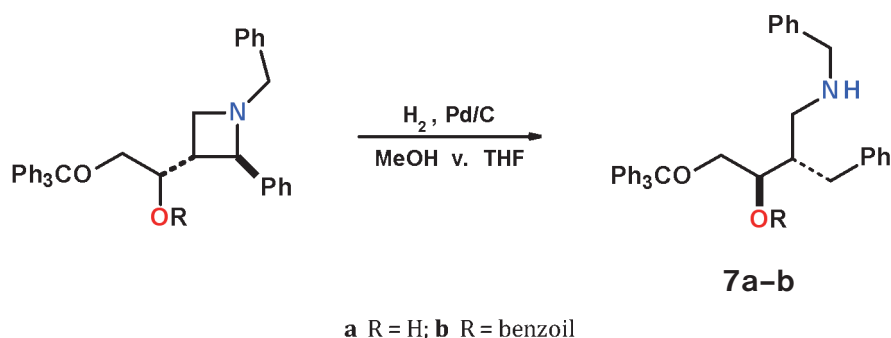
letfázis, ami gibbsit hordozón helyezkedik el. Nem pirofóros, folyadék alatt tárolva hidrogénező aktivitása – pl. nitrobenzol, acetofenon, eugenol esetében – hasonló a Raney<sup>®</sup>-nikkeléhez [10].

A 2-amino-2-oxazolinok a szelektív  $\alpha_2$ -adrenoreceptor agonisták altípusába tartoznak, ezért az egyik fontos képviselőjük – az *N*-[*transz*-2-(3'-fenilpropil)ciklohexil]-2-amino-2-oxazolin – optikai izomerjeinek előállítására új eljárást dolgoztunk ki racém *cisz*- és *transz*-oktahidrokarin keverékéből kiindulva. A szintézis egyik kulcsintermediere a *transz*-2-(3'-fenilpropil)ciklohexil-amin, amit a megfelelő azidszármazék hidrogénezésével állítottunk elő, enyhe reakciókörülmények (Pd/C, 5 bar, 25 °C) között, teljes konverziót elérve [11].

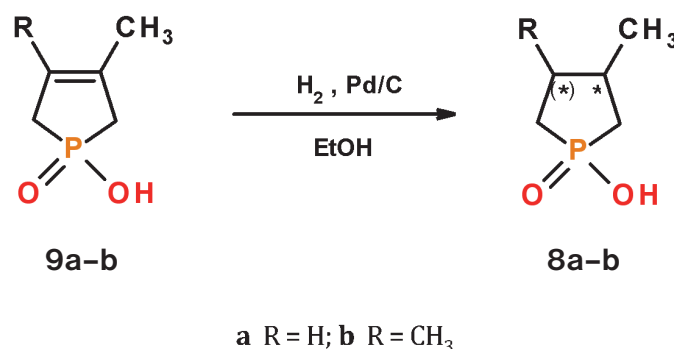
A 7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin (**5**) – egy jelentős citosztatikus hatással rendelkező fenantridon alkaloid – sztereoszzelektív szintézise során ciklusos, alifás nitrogyütelek hidrogénezését is megvalósítottuk a megfelelő ciklohexil-aminokká. A *transz*-4-nitro-5-fenilciklohexán-1,3-diol és származékainak (**6a-c**) palládiumkatalizált redukciójakor megállapítottuk (4. ábra), hogy a reakció csak 12 baron és 60 °C-on játszódik le teljesen, alacsonyabb hőmérsékleten és kisebb nyomáson leáll a hidrogénfelvétel [12–14].

Új, királis négy- és öttagú heterociklusok enantioszelektív szintézise során védett amino- és hidroxietánok, valamint azetidinek gyűrűnyitását, illetve azok *N*-debenzilezését és *O*-detritilezését oldottuk meg (Pd/C, 30 °C, 10 bar), majd az így kapott aminoalkoholokból és 1,4-diolokból gyűrűzárás után optikailag aktív pirrolidineket, illetve tetrahidrofuranokat állítottunk elő [15–17]. A *transz*-*N*-benzilazetidinek hidrogénezése során sikerült a megfelelő *anti*-*N*-benzilamino-származékokat (**7a-b**) az azetidinyűrű szelektív nyitásával előállítani (**5. ábra**), enyhe reakciókörülmények (25 °C, légköri nyomás) között.

Foszfortartalmú anyagok hidrogénezé-



5. ábra. *transz*-*N*-Benzilazetidinek szelektív gyűrűnyitása Pd-katalizátorral



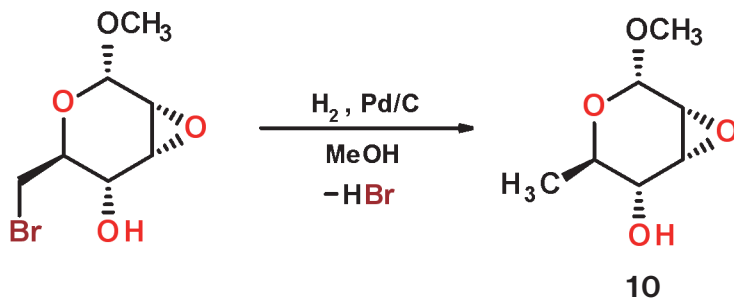
6. ábra. 1-Hidroxi-3-foszfólen-1-oxidok (**9a-b**) palládiumkatalizált hidrogénezése

sekor szintén sikerült új és hatékony hidrogénezési eljárásokat kidolgoznunk. Gyűrűs foszfinsavak mikrohullámú körülmények között, alkoholokkal végzett direkt észterítéséhez szükséges kiindulási anyagok [pl. 1-hidroxi-3-metilfoszfólen-1-oxid (**8a**), 1-hidroxi-3,4-dimetilfoszfólen-1-oxid (**8b**)] előállítását új, egy lépéses hidrogénezési módszerrel (Pd/C, 20 bar, 80 °C) sikerült megoldani a megfelelő 3-foszfólen-1-oxidokból (**9a-b**), 90%-os termeléssel (**6. ábra**). Így a korábbi, többlépéses szintézisútnál sokkal környezetbarátabb módon érhetők el ezek a foszfinsavszármazékok [18].  $\alpha$ -Nitrofoszfátok aril-akrilátokra való, enantioszelektív Michael-addíciója során (96% ee) olyan adduktokat kaptunk, amelyekből az alifás nitrocsoport hidrogénezésével (Pd/C, 30 °C, 10–30 bar)

optikailag aktív, ciklusos, kvaterner  $\alpha$ -aminofoszfátokat [pl. (*S*)-(2-metil-5-oxopirrolidin-2-il)foszfonsav-dietilészter] állítottunk elő [19].

*Ribo*-Hexopiranozid-, valamint altróza-alapú koronaéterek mint fázisátvitel katalizátorok alkalmazásakor jó enantioszelektivitást (80% ee) figyeltünk meg dietilacetamido-malonát *transz*- $\beta$ -nitrosztiroloval való Michael-addíciója során [20]. A egyik fontos, katalizátorok előállításához szükséges, oxirángyűrűt tartalmazó intermediert – a metil-6-dezoxi-2,3-anhidro- $\alpha$ -D-allopiranozidot (**10**) – kemoszelektív hidrobromozással (Pd/C, 60 °C, 10 bar) kaptunk meg (**7. ábra**).

A *transz*-4-aminociklohexilecetsav-etilészter-HCl (**11**) a cariprazine-HCl (**12**) – a Richter Gedeon Nyrt. új, originális, skizof-



7. ábra. Szelektív hidredebrómozás a metil-6-dezoxi-2,3-anhidro- $\alpha$ -D-allopiranozid (**10**) előállításában

réniaellenes hatású gyógyszerének [21] – egyik kulcsintermediere (**8. ábra**). A11-es jelű vegyület szintézisében az első lépés a 4-nitrofenilcetsav hidrogénezése 4-aminociklohexilcetsavvá Pd/C katalizátorral, vízben. Ezután sósav jelenlétében, etanolal észteresítve képződik a 4-aminociklohexilcetsav-etilészter-hidroklorid. A *cisz*- és a *transz*-ciklohexán-származékok acetonitril át-kristályosítással választhatók szét egymástól. A szakirodalmi adatokkal összevetve az általunk kifejlesztett hidrogénezési módszert megállapítható, hogy míg korábban csak erélyes reakciókörülmények között (150 bar, 150 °C), Raney<sup>®</sup>-nikkel használatával értek el jó eredményeket, addig az új eljárásban alkalmazott aktív-szén-hordozós palládiumkatalizátor, alacsony hőmérséklet (50 °C) és kis nyomás (0,5–4,0 bar) számos technológiai előnyt jelent [22]. A cariprazine jelenleg

törzskönyvezés alatt áll az Amerikai Egyesült Államokban.

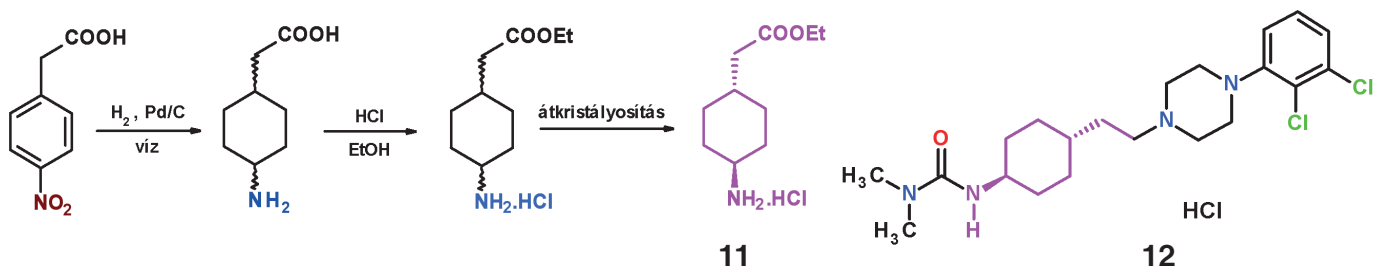
Összegzésként elmondható, hogy kutató-fejlesztő munkánk eredményeként számos olyan folyadékfázisú, heterogén katalitikus hidrogénezési eljárást sikerült kidolgozni, amelyek mind tudományos, mind ipari/gazdasági szempontból igen hatékonyak bizonyultak fontos és értékes gyógyszeripari intermedierek szintéziseiben. ●●●

#### IRODALOM

- [1] Petró J., Magy. Kém. Lapja (2000) 55, 392.
- [2] Hegedűs L., Magy. Kém. Folyóirat (2007) 113, 140.
- [3] L. Hegedűs, T. Máthé, A. Tungler, Appl. Catal. A: Gen. (1996) 143, 309.
- [4] L. Hegedűs, T. Máthé, A. Tungler, Appl. Catal. A: Gen. (1996) 147, 407.
- [5] L. Hegedűs, T. Máthé, Appl. Catal. A: Gen. (2002) 226, 319.
- [6] L. Hegedűs, T. Máthé, Gy. Keglevich, in: R.A. Sheldon, I.W.C.E. Arends, F. van Rantwijk, Th. Maschmeyer (Eds.), Proceedings of the 6<sup>th</sup> CAFC Symposium, Sieca ReproDelft, 2003, 79.

- [7] Á. Proszenyák, B. Ágai, L. Hegedűs, F. Faigl, Appl. Catal. A: Gen. (2004) 269, 249.
- [8] L. Hegedűs, T. Máthé, Appl. Catal. A: Gen. (2005) 296, 209.
- [9] L. Hegedűs, T. Máthé, T. Kárpáti, Appl. Catal. A: Gen. (2008) 349, 40.
- [10] J. Petró, L. Hegedűs, I.E. Sajó, Appl. Catal. A: Gen. (2006) 308, 50.
- [11] J. Schindler, F. Faigl, L. Hegedűs, E. Pálovics, E. Fogassy, Tetrahedron: Asymmetry (2008) 19, 773.
- [12] G. Szántó, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, Á. Simon, I. Kádas, Tetrahedron Lett. (2009) 50, 2857.
- [13] G. Szántó, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, Á. Simon, I. Bitter, G. Tóth, L. Tőke, I. Kádas, Tetrahedron (2009) 65, 8412.
- [14] G. Szántó, I. Kádas, T. Kárpáti, L. Hegedűs, React. Kinet. Mech. Cat. (2010) 99, 85.
- [15] F. Farkas, A. Thurner, E. Kovács, F. Faigl, L. Hegedűs, Catal. Commun. (2009) 10, 635.
- [16] E. Kovács, A. Thurner, F. Farkas, F. Faigl, L. Hegedűs, J. Mol. Catal. A: Chem. (2011) 339, 32.
- [17] E. Kovács, F. Faigl, Z. Mucs, M. Nyerges, L. Hegedűs, J. Mol. Catal. A: Chem. (2014) 395, 217.
- [18] Gy. Keglevich, E. Bálint, N.Zs. Kiss, E. Jablonkai, L. Hegedűs, A. Grün, I. Greiner, Curr. Org. Chem. (2011) 15, 1802.
- [19] T.S. Pham, K. Gönczi, Gy. Kardos, K. Süle, L. Hegedűs, M. Kállay, M. Kubinyi, P. Szabó, I. Petneházy, L. Tőke, Zs. Jászay, Tetrahedron: Asymmetry (2013) 24, 1605.
- [20] Zs. Rapi, P. Bakó, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedűs, Carbohydr. Res. (2013) 365, 61.
- [21] É. Ágai-Csongor, Gy. Domány, K. Nógrádi, J. Galambos, I. Vágó, Gy. M. Keserű, I. Greiner, I. Laszlovszky, A. Gere, É. Schmidt, B. Kiss, M. Vastag, K. Tihanyi, K. Sággy, J. Laszy, I. Gyertyán, M. Zájér-Balázs, L. Gémesi, M. Kapás, Zs. Szombathelyi, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2012) 22, 3437.
- [22] T. Máthé, L. Hegedűs, L. Czibula, B. Juhász, J. Bagdy Nagyné, D. Márkos, Magyar szab. HU 229858 (2014), NZ Patent 592753 (2013), AU Patent 2009329293 (2014), EU Patent 2358661 (2014), US Patent 8802888 (2014), EA Patent 020350, UA Patent 107073 (2014), Gedeon RichterPlc.

8. ábra. A *transz*-4-aminociklohexilcetsav-etilészter-HCl (**11**) előállítása, és a cariprazine-HCl (**12**) szerkezete



## Rendszeres egyeztetés lesz a felsőoktatásért felelős államtitkár és az MTA között

Az MTA elnökének meghívására az MTA Vezetői Kollégiumának tagjai eszmecsere-t folytattak Palkovics László felsőoktatásért felelős államtitkárral a felsőoktatás fejlesztésének irányvonalairól, és az ezt megalapozó „Fokozatváltás a felsőoktatásban” című felsőoktatási stratégiáról.

Az Akadémia vezetői üdvözltek, hogy a stratégia kormány által elfogadott változatába beépítették az MTA és a Magyar

Rektori Konferencia számos javaslatát, és egyetértenek a felsőoktatás fejlesztésének fő célkitűzéseivel, támogatják azok megvalósítását. A megbeszélésen a felsőoktatásért felelős államtitkár és az Akadémia vezetői megállapodtak abban, hogy rendszeresen egyeztetnek a stratégiai dokumentumban foglaltak megvalósításáról, a felsőoktatási intézmények és az akadémiai intézményhálózat együttműködési lehetőségeiről. (MTA)