

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

PhD program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás

Programvezető: Prof. Dr. Ferenc Fülöp

Gyógyszerkémiai Intézet

Témavezetők: Prof. Dr. Fülöp Ferenc, Dr. Ötvös Sándor

Réz katalizált folyamatos áramú szintéziseljárások kidolgozása

Doktori értekezés tézisei

Georgiádes Ádám

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Lázár László

Tagok: Dr. Dombi György
Dr. Dormán György

Bíráló Bizottság:

Elnök: Dr. Dombi György

Opponensek: Dr. Dormán György
Dr. Túrós György

Tagok: Dr. Szöllösi György
Dr. Hunyadi Attila

Szeged

2019

1. Bevezetés és célkitűzések

Folyamatos üzemű eljárások régóta ismertek az iparban: az olajfinomítás, textil- és papírgyártás már évszázadok óta alkalmaz megszakítás nélküli folyamatokat. Ezen technikák a szintetikus kémia területén az ezredforduló környékén jelentek meg, és azóta rendkívüli fejlődésen mentek keresztül. A folyamatos áramú szintézis eljárások technológiai sajátságukból adódóan számos előnnyel rendelkeznek a hagyományos, szakaszos eljárásokhoz képest. A reakciókörülmények precíz beállításának és finomhangolásának lehetősége mellett a hatékony hő- és anyagátadás eredményeként kiemelkedő reakciókontrollt biztosítanak. Emellett analitikai módszerek, tisztítási vagy akár formulálási lépések is könnyen integrálhatók az áramlásos folyamatba. Ezen jellemzők következményeként az áramlásos technikák új távlatokat nyithatnak a szintetikus kémia területén, kiváltképp a szélsőséges körülményeket igénylő, valamint érzékeny reakciók esetén. Az elmúlt két évtized eredményei alapján ezen technológiák létjogosultsága megkérdőjelezhetetlen, a szintetikus kémia szignifikáns eszköztárát képviselik. Az áramlásos szintéziseljárások technológiai paraméterei mára részletesen feltérképezésre kerültek, így egy adott reakció, vagy reakciósorozat esetén való alkalmazásuk indokoltsága könnyen becsülhető. Napjainkban a folyamatos áramú szintézismódszerek területén komplex vegyületek, gyógyszerhatóanyagok teljes áramlásos rendszerben történő előállítása reális célkitűzés.

Munkánk során réz katalizált reakciók folyamatos áramú szintézismódszerrel való megvalósítását tűztük ki célul – olyan, a hagyományos szakaszos eljárások számára rejtett paraméterterek feltárását, amellyel hatékony, szelektív, biztonságos és fenntartható szintézisek dolgozhatók ki.

Szintetikus kémiai jelentőségük ismeretében az alábbi három reakciórendszer áramlásos technológiával történő kivitelezését vizsgáltuk: (i) aril-azidok és anilinszármazékok aril-halogenidekből kiinduló kontrollált szintézise; (ii) a kémiai paramétertér kiterjesztése anilinszármazékok oxidatív homokapcsolása esetén; (iii) 3,5-diszubsztituált pirazolok két-lépéses *in continuo* előállítása. A disszertációban bemutatott munkák tekinthetők egy-egy esettanulmánynak, amelyek a folyamatos áramú szintéziseljárások szintetikus kémiai reakciók hatékonyságának növelését példázzák.

2. Alkalmazott módszerek

A reagensek és anyagok kereskedelmi forgalomból beszerzett vegyületek, felhasználásuk beérkezésük formájában történt. Az előállított vegyületek elválasztása és tisztítása szilikagél

hordozón végzett oszlopkromatográfiai módszerrel történt. A vegyületek jellemzése NMR- és tömegspektroszkópiás mérésekkel történt.

A reakciók saját készítésű áramlásos reaktorokban kerültek megvalósításra. Ezen berendezések HPLC pumpákból, rozsdamentes acéloszlopokból vagy rozsdamentes acél tekercsekéből (aktív reaktor zóna), előfűtő tekercsekéből és nyomásszabályzó egységekből álltak. A rendszer egyes egységei rozsdamentes acél vagy PEEK vezetékkel kerültek összekapcsolásra. A magas hőmérsékletű reakciókat olajfürdő segítségével hajtottuk végre.

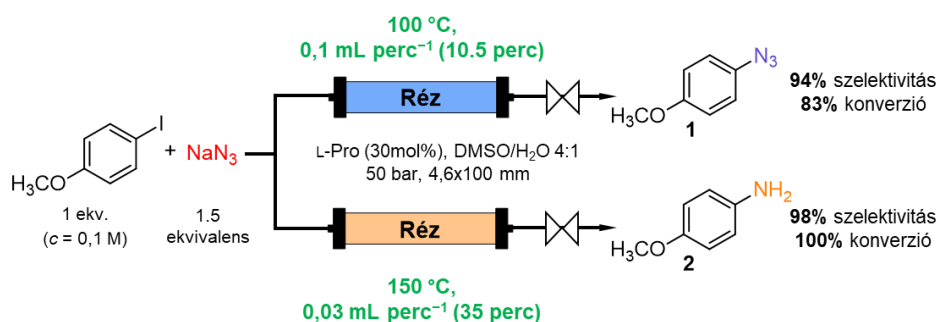
3. Eredmények és értékelésük

3.1 Aril-halogenidek kontrollált átalakításai

Sikeresen kidolgoztunk egy olyan folyamatos áramú rendszert, amely aril-halogenidekből kiindulva aril-azidok és anilinszármazékok szelektív szintézisét valósítja meg.

A kezdeti optimalizáció során modellreakcióként 4-jódanizol nátrium-aziddal történő reakcióját választottuk. Az egyes paraméterek szerepének feltárása érdekében a reakció körülményei széleskörű vizsgálatra kerültek. Az oldószer, NaN_3 , segédanyagok, hőmérséklet és áramlási sebesség hatásainak tanulmányozását követően arra a következtetésre jutottunk, hogy a termékszelektivitás a tartózkodási idő és hőmérséklet paraméterek finomhangolásával precízen szabályozható. Megállapítottuk továbbá, hogy a réz-mediált halogén-azid szubsztitúciót követő azid bomlás/redukció végbemenetele a katalizátor jelenlététől erőteljesen függ.

Az optimalizáció eredményeként két különböző paraméterrendszert határoztunk meg, amelyekkel az aril-azid **1** vagy az amin **2** szelektíven állítható elő 4-anizolból mint közös kiindulási vegyületből, ugyanazon segédanyagok alkalmazásával (1. ábra).

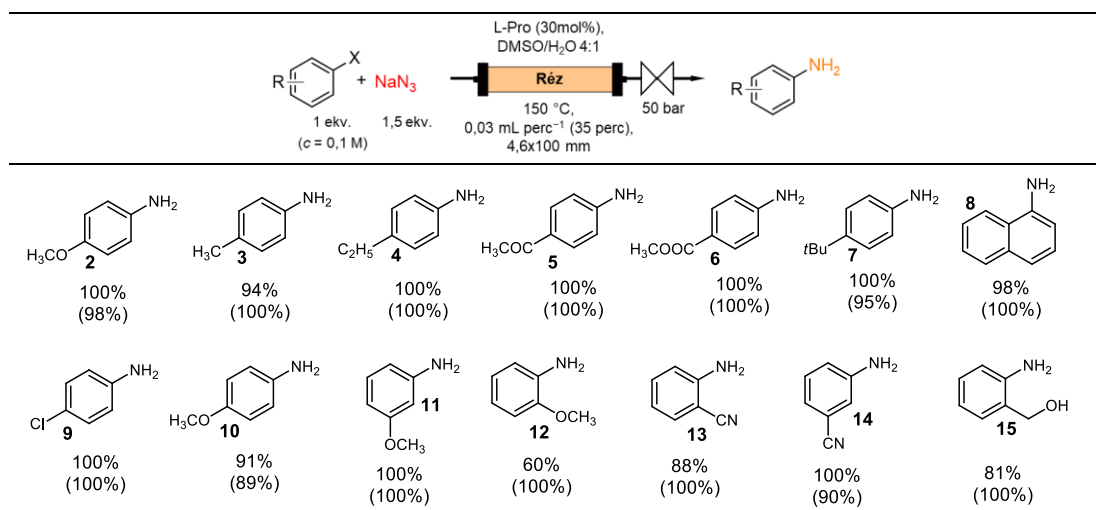


1. ábra 4-Azidoanisol (1) és 4-metoxianilin (2) diverzitásorientált előállításának optimális reakciókörülményei 4-anizolból kiindulva.

Ezt követően változatos szerkezetű aromás aminok **2-15** előállítását hajtottuk végre a modellreakció esetén meghatározott körülményeken (1. táblázat). A terméként kapott

anilinszármazékok mind elektronküldő, mind elektronszívó szubsztituensek esetén magas konverzióval és kiváló kemoszelektivitással keletkeztek. Orto-szubsztituált aril-bromidok is sikeresek átalakításra kerültek.

1. táblázat Változatos anilinszármazékok aril-halogenidból kiinduló folyamatos áramú szintézise.



A vegyületek alatt a konverzió, zárójelben a szelektivitás értékek kerültek feltüntetésre.

Aril-azidok előállítása komolyabb szintetikus kihívást jelentett. Az **1** és **16-19** azidok szelektív előállítása a hőmérséklet és tartózkodási idő paraméterek kiindulási anyagokénti egyedi optimalizációját tette szükségessé (2. táblázat). A kiindulási halogénvegyület szubsztitúciós mintázatának legkisebb változása is jelentős hatást gyakorolt a reakció kimenetelére.

2. táblázat Változatos anilinszármazékok aril-halogenidből kiinduló folyamatos áramú szintézise.

$\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-I} + \text{NaN}_3 \xrightarrow[\text{DMSO/H}_2\text{O 4:1}]{\text{L-Pro (30 mol\%)}}$
 $\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-N}_3$

1 ekv. 1,5 ekv.
 (c = 0,1 M)

Réz
 T, áramlási sebesség,
 4,6x100 mm

50 bar

Sorszám	Termék	Körülmények	Konv. ^a (%)	Szelekt. ^a (%)
1		100 °C, 0,1 mL perc ⁻¹ (10,5 perc)	83	94
2		100 °C, 0,1 mL perc ⁻¹ (10,5 perc)	89	11
3		120 °C, 0,15 mL perc ⁻¹ (7,8 perc)	87	65
4		120 °C, 0,2 mL perc ⁻¹ (5,2 perc)	78	90
5		140 °C, 0,15 mL perc ⁻¹ (7,8 perc)	96	16
6		100 °C, 0,1 mL perc ⁻¹ (10,5 perc)	70	36
7		120 °C, 0,2 mL perc ⁻¹ (5,2 perc)	82	82
8		100 °C, 0,1 mL perc ⁻¹ (10,5 perc)	77	79
9		100 °C, 0,15 mL perc ⁻¹ (7,8 perc)	65	80
10		120 °C, 0,2 mL perc ⁻¹ (5,2 perc)	90	71
11		120 °C, 0,25 mL perc ⁻¹ (4 perc)	71	85
12		140 °C, 0,25 mL perc ⁻¹ (4 perc)	88	61
13		80 °C, 0,05 mL perc ⁻¹ (21 perc)	80	75
14 ^{b)} 15 ^{b)}			100 °C, 0,1 mL perc ⁻¹ (10,5 perc)	62
	100 °C, 0,05 mL perc ⁻¹ (21 perc)		86	100

^a A nyers termék ¹H NMR vizsgálatával került megállapításra. ^b Oldódási problémák miatt DMSO/H₂O 5:1 került alkalmazásra.

3.2 Anilinszármazékok oxidatív homokapcsolásának új paraméterterei

Hatékony folyamatos áramú eljárást dolgoztunk ki aromás azovegyületek szelektív előállítására.

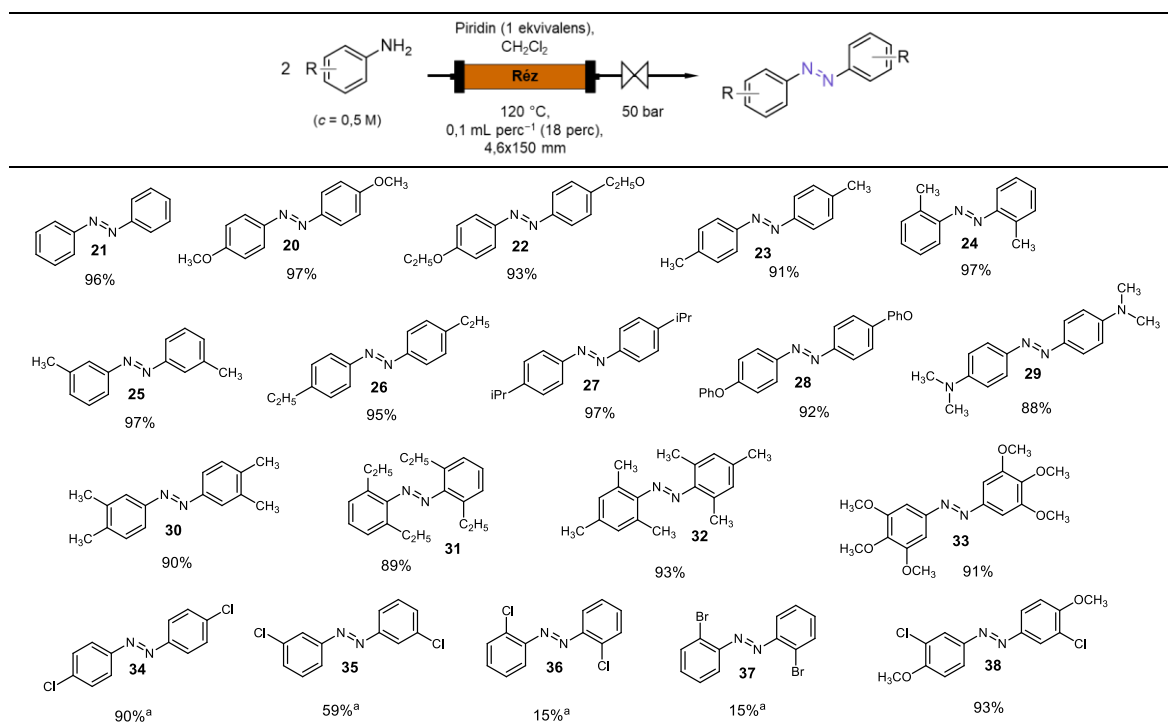
Az optimalizációs fázis modellreakciójaként a *p*-anizidin réz katalizált oxidatív homokapcsolását választottuk. Katalizátorként kereskedelmi forgalomban kapható rézport (szemcseméret <425 μm), alkalmaztunk, amely egy olcsó, könnyen hozzáférhető, biztonságos és könnyen újrahasznosítható katalitikus forrás.

Az alkalmazott oldószer túlfűtésével, valamint a megnövelt hőmérséklet és nyomás paraméterek alkalmazásával korábban ismeretlen összefüggéseket állapítottunk meg a reakcióparaméterek között. Ezen körülmények a hagyományos „lombikos” reakciók esetén elérhetetlenek, és jelentősen növelik a reakciók hatékonyságát.

A módszert sikeresen kiterjesztettük a **20-38** aromás azovegyületekre (3. táblázat). Alkilszubsztituált anilinszármazékok a funkciós csoport pozíciójától függetlenül kiváló eredményeket mutattak, továbbá nagy térkitöltésű szubsztituenseket tartalmazó kiindulási anyagok is kiváló konverzióval eredményezték az azo terméket. Di- és triszubsztituált

anilinszármazékok kitűnő reaktivitást mutattak, a módszer halogén-szubsztituált kiindulási vegyületekre is sikeresen kiterjesztésre került.

3. táblázat Változatos aromás azovegyületek előállítása anilinszármazékok oxidatív homokapcsolása útján.



^a 140 °C hőmérséklet. Az egyes vegyületek alatt a hozam értékei kerültek feltüntetésre.

Ezt követően a kifejlesztési idő növelésével praktikusán megvalósítottuk az aromás azovegyület **20** nagyobb mennyiségű előállítását. A harmincszoros méretnövelés eredményeként 2,36 g terméket izoláltunk, amely 86%-os hozamnak felel meg. A módszer termelékenysége 0,32 g tiszta termék/óra.

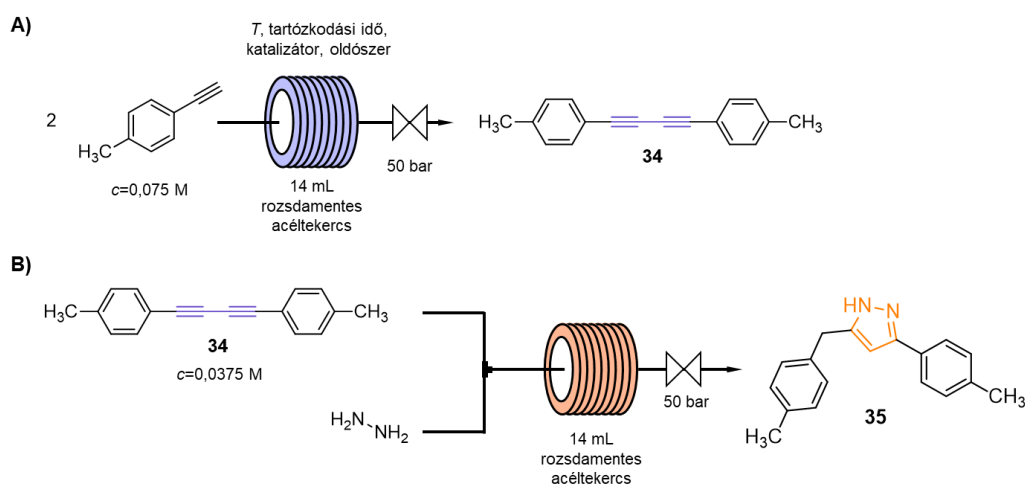
Együttműködés keretei között lehetőség nyílt egy réztartalmú réteges kettős hidroxid (Cu(II)Fe(III)-LDH) bázikus karakterének és katalitikus aktivitásának vizsgálatára. Az LDH katalizátorként való alkalmazása során a reakció hatékonysága drasztikusan megemelkedett a modellreakció esetén. Továbbá az anyag szilárd bázisként való alkalmazásának köszönhetően a reakció a korábbiakkal ellentétben nem igényelt hozzáadott bázist. Az optimalizálást követően a modell kiindulási vegyület teljes átalakulását valósítottuk meg, 100% kemoszelektivitás mellett.

A katalizátor alkalmazhatóságának széleskörű vizsgálata során változatosan szubsztituált aromás azovegyületeket előállítottunk elő. A termékeket minden esetben teljes kemoszelektivitással és kiváló hozamokkal kaptuk, preparatív méretekben is.

3.3 3,5-Diszubsztituált pirazolok többlépéses előállítása

3,5-diszubsztituált pirazolok kétlépéses, folyamatos áramú előállítását valósítottuk meg, amely során egy réz katalizált alkin homokapcsolást követően a diin intermedier az áramlási folyamat megszakítása nélkül vesz részt egy Cope-típusú hidroaminálási reakcióban.

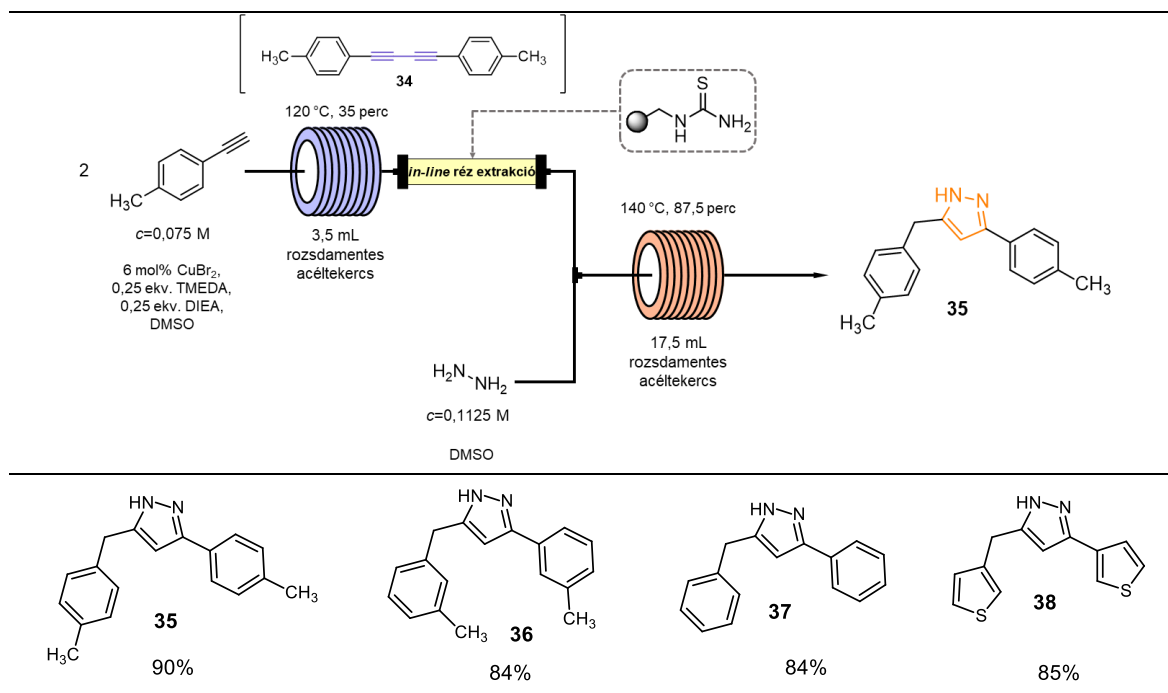
A reakció kritikus paramétereinek feltérképezése érdekében a két szintetikus lépést külön vizsgáltuk. Elsőként az 1,3-diin szintézis optimalizálását hajtottuk végre 4-etiniltoluol katalitikus dimerizációját választva modellreakcióként (2. ábra A). Ezt követően a termékként kapott diin hidroaminálását vizsgáltuk egy, a korábbtól szeparált áramlásos reaktorban, hidrazin bevezetésével (2. ábra B)



2. ábra A) 4-Etiniltoluol oxidatív homokapcsolása áramlásos reaktorban; B) Az áramlásos reaktor elrendezése a homokapcsolás termékéeként kapott diin hidroaminálása során.

A két szintetikus lépés szeparált optimalizációját követően egy olyan áramlásos reaktort állítottunk össze, amelyben *in continuo* módon megvalósítható a két átalakítás. Az első, homokapcsolási lépés során keletkező diin intermediert izolálás és tisztítás nélkül alakítottuk át a megfelelő pirazollá. A két aktív reaktorzóna között *in-line* réz extrakciót valósítottunk meg egy tiokarbamidval funkcionizált gyantával töltött HPLC oszlop beépítésével. A két szintetikus lépés körülményeinek összehangolását követően négy alkin reaktivitását vizsgáltuk (4. táblázat). Az alkin homokapcsolás minden esetben kvantitatív módon lezajszódott, a pirazol termékeket pedig magas hozamokkal regisztráltuk. Melléktermékek keletkezését egyik esetben sem tapasztaltuk.

4. táblázat Különböző alkinek reaktivitásának vizsgálata a homokapcsolás-hidroaminálás reakciókban.



Az egyes vegyületek alatt a hozam értékei kerültek feltüntetésre.

Ezt követően a 3-etiniltiofén kiindulási vegyület esetén vizsgáltuk a módszer méretnövelhetőségét, amelyet a kifejlesztési idő növelésével valósítottunk meg, azaz a korábban optimalizált körülmények egyik paraméterében sem hajtottunk végre módosítást. Az áramlásos rendszer 16 órán keresztül folyamatos működése során nem tapasztaltunk ingadozást annak stabilitásában. A vizsgálat eredményeként 0,52 g tiszta pirazol **38** terméket izoláltunk, amely 81%-os hozamnak felel meg.

Közlemények és előadások

Az értekezés alapján képező közlemények:

- I. Ádám Georgiádes, Sándor B. Ötvös, Ferenc Fülöp:
Exploring New Parameter Spaces for the Oxidative Homocoupling of Aniline Derivatives: Sustainable Synthesis of Azobenzenes in a Flow System
ACS Sustainable Chem. Eng. **2015**, *3*, 3388-3397. IF.: 5.267
- II. Sándor B. Ötvös, Ádám Georgiádes, Rebeka Mészáros, Koppány Kis, István Pálinkó, Ferenc Fülöp:
Continuous-flow oxidative homocouplings without auxiliary substances: Exploiting a solid base catalyst
J. Catal. **2017**, *348*, 90-99. IF.: 6.759
- III. Ádám Georgiádes, Sándor B. Ötvös, Ferenc Fülöp:
Controlled Transformations of Aryl Halides in a Flow System: Selective Synthesis of Aryl Azides and Aniline Derivatives
Adv. Synth. Catal. **2018**, *360*, 1841-1849. IF.: 5.451 (2018)
- IV. Sándor B. Ötvös, Ádám Georgiádes, Dániel Ozsvár, Ferenc Fülöp:
Continuous-Flow Synthesis of 3,5-Disubstituted Pyrazoles via Sequential Alkyne Homocoupling and Cope-Type Hydroamination
RSC Advances, **2019**, *9*, 8197-8203. IF.: 3.049 (2018)

Egyéb közlemények

- V. Sándor B. Ötvös, Ádám Georgiádes, István M. Mándity, Loránd Kiss, Ferenc Fülöp:
Efficient continuous-flow synthesis of novel 1,2,3-triazole-substituted β -aminocyclohexanecarboxylic acid derivatives with gram-scale production
Beilstein J. Org. Chem. **2013**, *9*, 1508-1516. IF.: 2.801
- VI. Sándor B. Ötvös, Gábor Hatoss, Ádám Georgiádes, Szabolcs Kovács, István M. Mándity, Zoltán Novák, Ferenc Fülöp:
Continuous-flow azide-alkyne cycloadditions with an effective bimetallic catalyst and a simple scavenger system
RSC Advances **2014**, *4*, 46666-46674. IF: 3.840
- VII. Sándor B. Ötvös, Ádám Georgiádes, Mónika Ádok-Sipiczki, Rebeka Mészáros, István Pálinkó, Pál Sipos, Ferenc Fülöp:
A layered double hydroxide, a synthetically useful heterogeneous catalyst for azide-alkyne cycloadditions in a continuous-flow reactor
Applied Catalysis A **2015**, *501*, 63-73. IF: 4.012

Összesített impakt faktor: 31.179

Az értekezéssel kapcsolatos előadások

1. Georgiádes Ádám, Ötvös Sándor, Fülöp Ferenc:
Aromás azovegyületek szelektív szintézise folyamatos áramú technikával
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, Balatonszemes,
Magyarország, 2015. május 27-29.
2. Georgiádes Ádám, Ötvös Sándor, Fülöp Ferenc:
Gyógyszerkémiai paramétertér-bővítés áramlásos technikával – aromás azovegyületek szelektív szintézise
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium, Herceghalom,
Magyarország, 2015. szeptember 17-18.
3. Ádám Georgiádes, Sándor B. Ötvös, Rebeka Mészáros, Mónika Ádok-Sipiczki,
István Pálinkó, Pál Sipos, Ferenc Fülöp
A layered double hydroxide, an efficient heterogeneous catalyst for continuous-flow cycloadditions and oxidative homocouplings
5th Conference on Frontiers in Organic Synthesis Technology, Budapest,
Magyarország, 2015. október 21-23.
4. Georgiádes Ádám, Ötvös Sándor, Mészáros Rebeka, Kis Koppány, Pálinkó István,
Fülöp Ferenc:
Környezettudatos oxidatív homokapcsolási reakciók áramlásos reaktorban hozzáadott bázis nélkül
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, Balatonszemes,
Magyarország, 2016. május 18-20.
5. Ádám Georgiádes, Sándor B. Ötvös, Rebeka Mészáros, Ferenc Fülöp
In search of the right path – diversity-oriented aryl azide and arylamine synthesis in continuous-flow
9th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis,
Stockholm, Svédország, 2016. szeptember 4-7.
6. Georgiádes Ádám, Ötvös Sándor, Fülöp Ferenc:
Környezettudatos szintézismódszerek megvalósítása folyamatos áramú technikával
A Tudomány Ünnepe (Szegedi Akadémiai Bizottság Gyógyszerészeti és Kémiai Szakbizottságának közös előadóülése), Szeged, Magyarország, 2016. november 8.
7. Georgiádes Ádám
Arilhalogenidek és acetilének réz-katalizált többlépéses in continuo átalakításai
Patonay Tamás-Díj pályázat, Budapest, Magyarország, 2016. november 18.

8. Georgiádes Ádám, Ötvös Sándor, Fülöp Ferenc:
Arilazidok és anilinszármazékok diverzitásorientált áramlásos szintézise
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, Balatonszemes,
Magyarország, 2017. május 15-17.
9. Ádám Georgiádes, Sándor B. Ötvös, Ferenc Fülöp
Multi-step in continuo synthesis of 3,5-disubstituted pyrazoles
XVII International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry, Galway,
Írország, 2017. május 28-31.
10. Ádám Georgiádes, Sándor B. Ötvös, Ferenc Fülöp
*Diversity-oriented synthesis of aryl azides and arylamines in a strictly controlled
continuous-flow system*
18th Tetrahedron Symposium – New Developments in Organic Chemistry,
Budapest, Magyarország, 2017. június 27-30.
11. Sándor B. Ötvös, Ádám Georgiádes, Rebeka Mészáros, Koppány Kis, István
Pálinkó, Ferenc Fülöp
*Continuous-flow oxidative homocouplings without auxiliary substances: exploiting
a solid base catalyst*
18th Tetrahedron Symposium – New Developments in Organic Chemistry,
Budapest, Magyarország, 2017. június 27-30.
12. Georgiádes Ádám:
Aromás azovegyületek környezettudatos előállítása áramlásos reaktorban
A Tudomány Ünnepe (Szegedi Akadémiai Bizottság Gyógyszerészeti és Kémiai
Szakbizottságának közös előadóülése), Szeged, Magyarország, 2017. november 9.
13. Georgiádes Ádám:
*Alkinek értékes heterociklusokká történő többlépéses átalakítása áramlásos
rendszerben*
ÚNKP Előadónap, Szeged, Hungary, 17 May 2018.
14. Georgiádes Ádám, Ozsvár Dániel, Ötvös Sándor, Fülöp Ferenc:
*3,5-Diszubsztituált pirazolok in continuo előállítása 1,3-diin intermediereken
keresztül*
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése, Balatonszemes,
Magyarország, 2018. június 6-8.