



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

KARBAMIDSZÁRMAZÉKOK ÚJSZERŰ SZINTÉZISE ÁRAMLÁSOS REAKTORBAN

Készítette: **Lakó Ágnes**
Vegyészmérnöki alapképzési szak
nappali BSc (IV. évfolyam)

Témavezető: **Dr. Greiner István**
Kutatási Igazgató
Richter Gedeon Nyrt.

Konzulens: **Bana Péter**
Doktoráns
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Dr. Kiss Nóra Zsuzsa
Egyetemi tanársegéd
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Tudományos Diákköri Konferencia

Budapest

2015

Köszönettel tartozom a Richter Gedeon Nyrt.-nek, hogy lehetővé tette munkámat.

Köszönetem fejezem ki Dr. Greiner István kutatási igazgatónak a téma kiválasztásáért, valamint a szakmai támogatásért. Köszönet illeti konzulenseimet, Bana Pétert és Dr. Kiss Nóra Zsuzsát, akik munkám során sok hasznos tanáccsal és technikai támogatással láttak el.

Köszönettel tartozom Dr. Bata Imre és Dr. Domány György osztályvezetőknek, hogy lehetővé tették a munkát, valamint a Gyógyszerkémiai Kutató Laboratórium I. és II. minden munkatársának kedvességükért és támogatásukért.

Az áramlásos kémiai munkával kapcsolatos tanácsaikért és ötleteikért köszönetem fejezem ki Dr. Túrós Györgynek, Dr. Éles Jánosnak, Lövei Klárának, Örkényi Róbertnek, valamint Földi Tamásnak.

Köszönettel tartozom Dr. Béni Zoltánnak az NMR spektroszkópiái és Kóti Jánosnak az MS spektrometriai felvételekért és szakszerű értékeléséért.

Tartalomjegyzék

Bevezetés	4
I. IRODALMI RÉSZ.....	5
I. 1. Az áramlásos kémia kialakulása.....	5
I. 2. Az áramlásos kémia általános alapelvei.....	6
I. 3. Áramlásos kémiai reaktorok és rendszerek	8
I. 4. Analitikai lehetőségek áramlásos rendszerekben	10
I. 5. Többlépéses áramlásos kémiai szintézisek.....	12
I. 6. Gyógyszermolekulák előállítása áramlásos kémiai módszerekkel.....	13
I. 7. Karbamidszármazékok jelentősége és előállítása.....	17
I. 7. 1. Izocianát intermedier kialakítása foszgén-származékokkal.....	18
I. 7. 2. Karbamidok előállítása karbonilezési reakciókkal	19
I. 7. 3. Izocianát funkció kialakítása más funkciós csoportokból	20
I. 7. 4. Karbamidok előállítása átrendeződési reakciókkal	21
I. 7. 5. Karbamátok karbamidképzési reakciói.....	24
II. KÍSÉRLETI RÉSZ.....	28
II. 1. Célkitűzés	28
II. 2. Karbamidképzési reakció vizsgálata	28
II. 3. Áramlásos kémiai rendszer felépítése és finomhangolása	29
II. 4. A modellreakció optimalálása.....	31
II. 4. 1. A reakció első lépésének egyszerű optimalálása	33
II. 4. 2. A reakció első lépésének <i>in-line quench</i> -csele történő optimalálása	35
II. 4. 3. A reakció második lépésének optimalálása	37
II. 5. Új származékok előállítása <i>terc</i> -Butil-ciklohexilkarbamátból (<i>N</i> -Boc-ciklohexilaminból) áramlásos rendszerben.....	41
II. 6. Származékok előállítása etil-2-(<i>transz</i> -4-((<i>terc</i> -butoxikarbonil)amino) ciklohexil)acetátból (<i>transz</i> -Boc-észterből) áramlásos rendszerben.....	43
III. KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA.....	45
III. 1. Alkalmazott készülékek és eljárások, szerkezetvizsgálati eredmények	45
III. 2. <i>terc</i> -Butil-ciklohexilkarbamát (64) előállítása	46
III. 3. Etil-2-(<i>transz</i> -4-((<i>terc</i> -butoxikarbonil)amino)ciklohexil)acetát (67) előállítása.....	47
III. 4. <i>N</i> -Ciklohexilpiperidin-1-karboxamid (62a) előállítása szakaszos körülmények között	47
III. 5. <i>N</i> -Ciklohexilpiperidin-1-karboxamid (62a) előállítása áramlásos körülmények között	48
III. 6. További származékok előállítása áramlásos körülmények között.....	48
III. 6. 1. <i>N</i> -Ciklohexilmorfolin-4-karboxamid (62b).....	49
III. 6. 2. <i>N</i> -Ciklohexilpirrolidin-1-karboxamid (62c).....	49
III. 6. 3. 3-Ciklohexil-1,1-diizopropilkarbamid (62d)	50
III. 6. 4. 3-Ciklohexil-1,1-dimetilkarbamid (62e).....	50
III. 6. 5. Etil-2-[<i>transz</i> -4-(piperidin-1-karboxamido)ciklohexil]acetát (63a).....	51
III. 6. 6. Etil-2-[<i>transz</i> -4-(morfolin-4-karboxamido)ciklohexil]acetát (63b)	51
III. 6. 7. Etil-2-[<i>transz</i> -4-(pirrolidin-1-karboxamido)ciklohexil]acetát (63c)	52
III. 6. 8. Etil-2-(<i>transz</i> -4-(3,3-dimetilkarbamido)ciklohexil)acetát (63d)	52
III. 7. Előállított származékok spektrumai	54
Összefoglalás	59
Irodalomjegyzék	60

Bevezetés

A folytonos üzemű technológiák alkalmazása a vegyipar több területén is régóta elterjedt, azonban az ezekben rejlő lehetőségek szerves kémiai szintetikus célokra történő kiaknázására csak az utóbbi időben nyílt lehetőség az áramlásos kémiai eszközök és módszerek elterjedésével. Ezek a korszerű technológiák a gyógyszeripari kutatás-fejlesztés területén is széles körű alkalmazásra találtak. A Richter Gedeon Nyrt. is felismerte ebben az új szemléletmódban rejlő lehetőségeket és több laboratóriumi léptékű áramlásos kémiai reaktorrendszert állítottak üzembe.

A laboratóriumi méretű áramlásos kémiai eszközök lehetővé teszik a több összekapcsolt kémiai lépésből álló szintézisek folyamatos üzemű megvalósítását, amely a terület legérdekesebb kihívásai közé tartozik és gyógyszeripari szempontból a hatóanyaggyártásban is értékes alkalmazási lehetőségekkel kecsegtet.

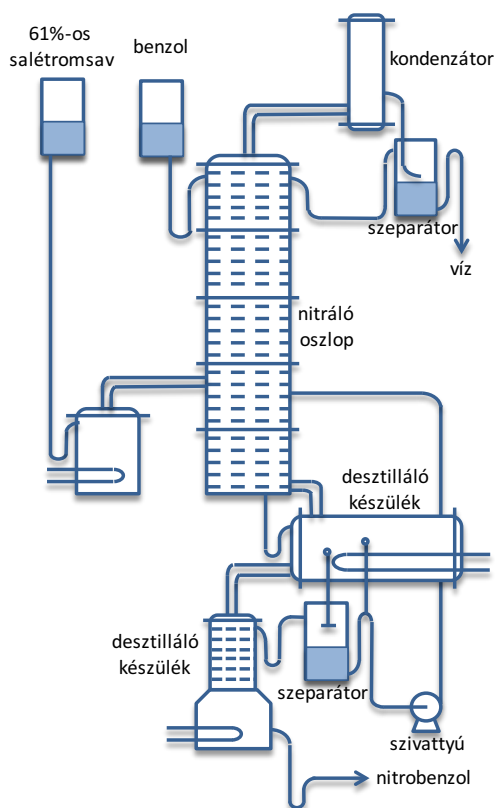
A karbamidszármazékok közé több gyógyszerkémiai fontos vegyület tartozik. Munkám során egy karbamid funkciós csoportot tartalmazó vegyületek közvetlen, védett aminokból történő előállítását lehetővé tevő két lépéses reakció vizsgálatával foglalkoztam és ennek áramlásos reaktor rendszerben való megvalósítását dolgoztam ki.

Dolgozatom első részében az áramlásos kémiával és a karbamidszármazékok korszerű előállításával kapcsolatos irodalmi ismereteket foglalom össze. Ezt követően részletesen bemutatom az elvégzett munkát, valamint az elért eredményeket, majd az alkalmazott kísérleti módszereket és az előállított vegyületek jellemzését ismertetem. Mellékletben az előállított vegyületek oldatfázisban felvett FT-IR spektrumát is közlöm.

I. IRODALMI RÉSZ

I. 1. Az áramlásos kémia kialakulása

Az áramlásos mikroreaktorok elterjedése előtt is ismertek voltak az egyszerűbb molekulák, alapanyagok ipari, nagy mennyiségű előállítására szolgáló folytonos üzemű technológiák. Már az 1940-es évek elején publikálták a benzol Othmer-féle mononitrálását, mely eljárás esetén a reagensek folyamatosan áramolnak (1. ábra).¹

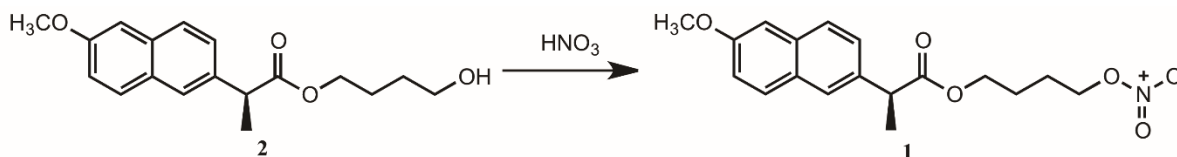


1. ábra. Folytonos üzemű nitráló berendezés

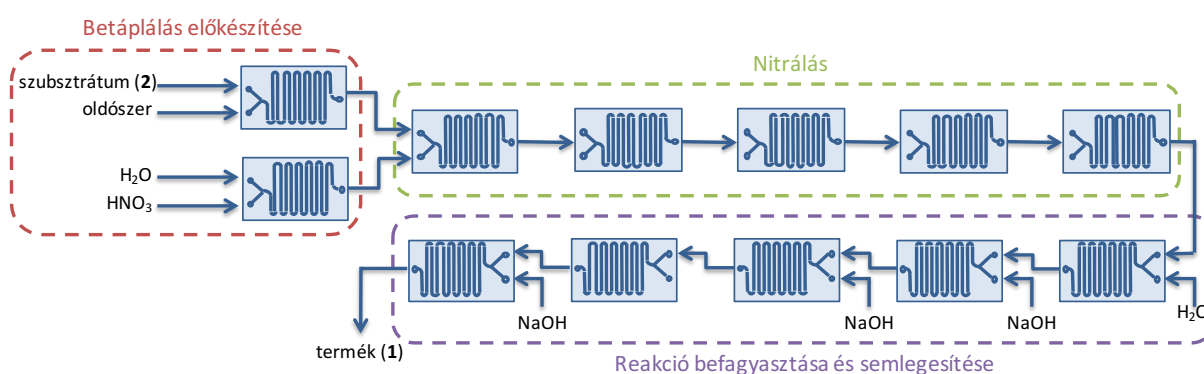
A csőreaktorok, illetve csőköteges reaktorok szintén régóta alkalmazott ipari berendezések alapanyagok nagy mennyiségben történő folytonos üzemű előállítására, többek közt az etilén-oxid² vagy polietilén-tereftalát³ gyártására. Ezen reaktorok a mai modern áramlásos kémiai eszközök elődeinek tekinthetők, hiszen miniatürizálásukkal juthatunk el a mikroreaktorokhoz, melyekben szintén folyamatos üzemben, az áramló reaktánsok között történik a reakció. A nagy volumenű gyártásokra használt csőreaktorokhoz (centiméteres nagyságrendű belsőátmérő) képest az áramlásos kémiában alkalmazott mikroreaktorok legfőbb jellemzője a csatornák vagy csövek kis belső átmérője (<1 mm). Míg a csőreaktorokban jellemzően gáz vagy gőzfázisban történik a kémiai átalakítás és fő felhasználási területe az alapanyaggyártás, ezzel szemben a nagymértékben automatizálható és pontosan szabályozható mikroreaktorok már összetettebb szintézisek oldatfázisban történő kivitelezésére alkalmasak.

Mind a kis belsőátmérőjű mikrofluidikai eszközök gyártástechnológiája, mind az automatizálási és szabályozástechnikai eszközök fejlettsége az utóbbi évtizedekben ért el arra a szintre, hogy a kémiai reakciók kivitelezésére alkalmas és könnyen kezelhető mikroreaktor rendszerek kereskedelmi forgalomba kerüljenek. Az első ötletek a benzol nitrálásának folyamatos kémiai megoldására 1999-ben megfogalmazódtak,⁴ azonban az áramlásos kémiáról szóló első könyv, amelynek a kutatási terület az igazi fellendülését köszönheti, 2001-ben jelent meg.⁵ Napjainkban vitathatatlan a mikrotechnológia jelentősége, melyet az ennek szentelt folyóiratok (pl. *Journal of Flow Chemistry*) és kiadott könyvek is bizonyítanak.^{6,7}

A folyamatos üzemű szintézisek gyógyszeripari alkalmazása azok komplexitása miatt a többi kémiai iparághoz képest elmaradva, csupán a 2000-es években nyert teret magának. Egyik első példa a nitrátcsoportot tartalmazó gyulladáscsökkentő hatású naproxcinod (1) előállítása (2. ábra), melynek lombikban, szakaszos eljárással történő kivitelezése során többszörösen nitrált, illetve robbanásveszélyes melléktermékek is keletkeznek. A kiindulási alkohol (2) nitrálását mikroreaktorban végezve (3. ábra) a körülmények szabályozhatóak, a hatékony hőátadás, illetve pontosan beállítható tartózkodási idő a mononitrált végtermék (1) kialakulásának kedvez. A kis reaktortérfogatoknak köszönhetően nagy mennyiségű veszélyes reagens nem halmozódik fel a rendszerben.^{8,9}



2. ábra. Naproxcinod előállítása



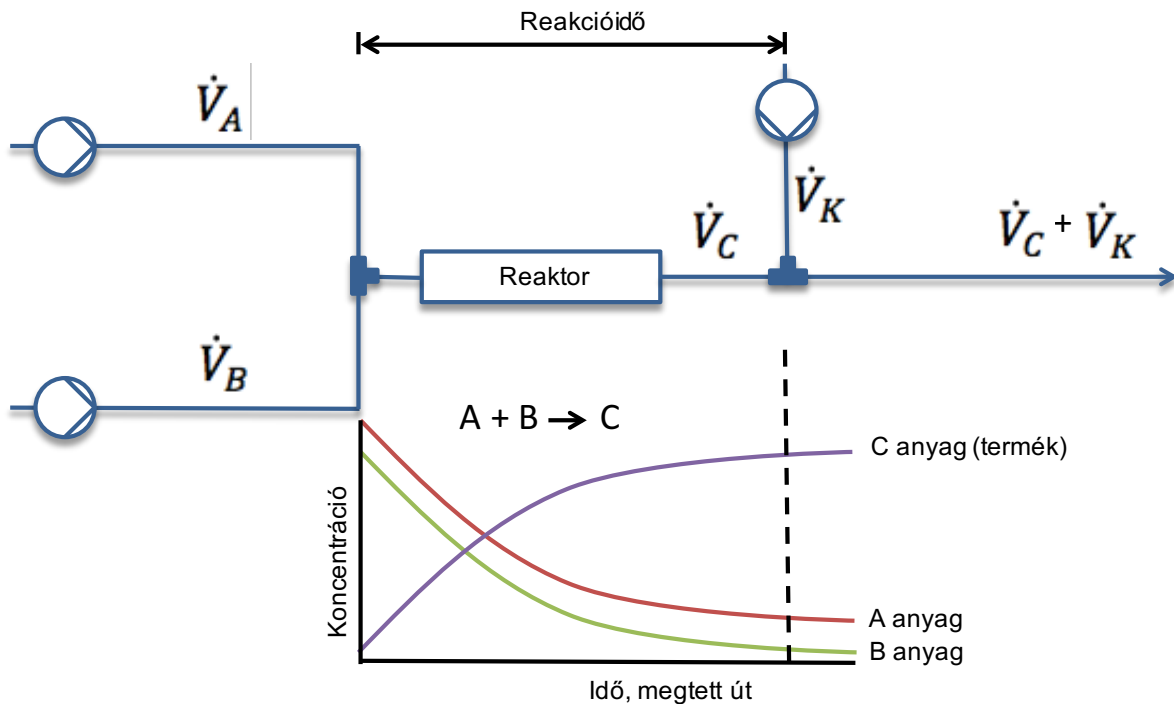
3. ábra. Naproxcinod előállítása mikroreaktor rendszerben

I. 2. Az áramlásos kémia általános alapelvei

Laboratóriumban alkalmazott áramlásos rendszerekben a reaktánsok oldatai pumpák segítségével folyamatosan áramolnak a meghatározott hőmérsékletre beállított mikroreaktor

csatornáin keresztül, miközben kémiai reakció játszódik le. Az áramlásos kémiában ennek megfelelően a kémiai átalakításokat jellemző alapvető paramétereket a szakaszos reakcióvezetésben megszokottól eltérően kell értelmeznünk.¹⁰

Szakaszos reakcióban a bemérési reagenskoncentráció és moláris arány a sztöchiometriát meghatározó tényező. Ezzel szemben áramlásos reakció esetén a reagensek oldatait gyakran külön pumpák segítségével juttatjuk a reaktorba, ilyenkor a sztöchiometriát a reagensek koncentrációja és azok áramlási sebessége határozza meg (4. ábra).¹¹



\dot{V}_A A anyag áramlási sebessége [ml/min]

\dot{V}_B B anyag áramlási sebessége [ml/min]

\dot{V}_C C anyag (termék) áramlási sebessége [ml/min]

\dot{V}_K K anyag (kvencs) áramlási sebessége [ml/min]

4. ábra. Sztöchiometriát meghatározó tényezők

Míg lombikban végzett reakció esetén a reakcióidőt meghatározó paraméter az az időintervallum, amíg a reakcióelegyet az adott körülmények közt tartjuk, addig áramlásos reakció esetén a tartózkodási idő a reakcióelegy reaktorban töltött idejére utal, melyet a reaktor térfogata és a fluidum áramlási sebessége határoz meg.

A reakció előrehaladását szakaszos reakció során a lombikban töltött idővel, áramlásos rendszerekben a reaktorban megtett úttal jellemezhetjük. A lombikban megfelelő keveredés esetén, homogén oldatban a koncentráció minden pontban azonos, a reaktánsok koncentrációja az idővel exponenciálisan csökken. Folyamatos reaktorban az áramlási körülmények dugószerű áramlást biztosítanak, hosszirányú keveredés ennek következtében nincs, állandó áramlási sebesség esetén a kiindulási anyagok koncentrációja a megtett úttal exponenciálisan csökken.¹² Egy reakció kivitelezése során jelentős befolyásoló tényező az anyag- és hőtranszport minősége. Lombikban, illetve klasszikus reaktorokban a diffúziót keveréssel, turbulens áramlási kép kialakításával igyekeznek gyorsítani, ez azonban nem ideális, a reakcióelegyben inhomogenitások léphetnek fel. Mivel a diffúzió a megtett út négyzetével arányos, a mikroreaktorok kis belsőátmérője még lamináris áramlás mellett is biztosítja a gyors és hatékony keveredést.^{13,14}

A hőtranszport minőségét a fajlagos felület határozza meg. A mikroreaktorok esetén a nagy felület-térfogat aránynak köszönhetően gyors hőátadás valósítható meg, mely pontos reakciószabályozást tesz lehetővé.¹²

Mivel a mikroreaktorok estében a hőtranszport hatékonyabb, olyan reakciók kivitelezése is lehetségessé vált, melyek lombikban történő megvalósítása nem áll módunkban.¹⁵ Bizonyos reakciók esetén a kinetikus és termodinamikai kontroll következtében több lehetséges termék is keletkezhet, melyek arányának eltolása a kívánt termék irányába a hőmérséklet pontos szabályozásával lehetséges.

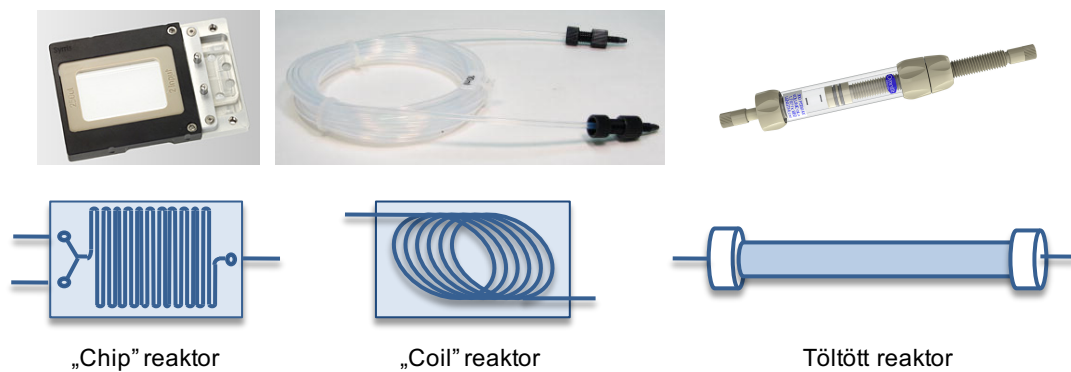
Egyes kémiai átalakítások esetén a nagy reakciósebesség valamint a bomlékony, reaktív intermedierek nem teszik lehetővé a reakciók szakaszos eljárással történő kivitelezést. Az áramlásos mikroreaktorok által biztosított magas szintű szabályozhatóságnak köszönhetően az úgy nevezett *flash chemistry* lehetővé teszi többek közt instabil köztterméket tartalmazó fémorganikus reakciók vagy zöldkémiai szempontból előnyös védőcsoportot nem igénylő szintézisek hatékonyabb végrehajtását.¹³

I. 3. Áramlásos kémiai reaktorok és rendszerek

A szerves kémiai reakciókhoz alkalmazott áramlásos rendszerek belsőátmérője 10 µm és néhány mm között változhat, a reaktor térfogatának mérete alapján beszélünk mikro- (10 µl – 100 µl), mini- (50 µl – 200 µl) vagy mezoreaktorról (100 µl – 10 ml). Habár a mikroreaktorok esetén valósul meg a leghatékonyabb keveredés és hőátadás, a kis belsőátmérő korlátozott áramlási sebességet, magas nyomásesést és gyakori eldugulást okoz.¹⁰ Nagyobb méretű

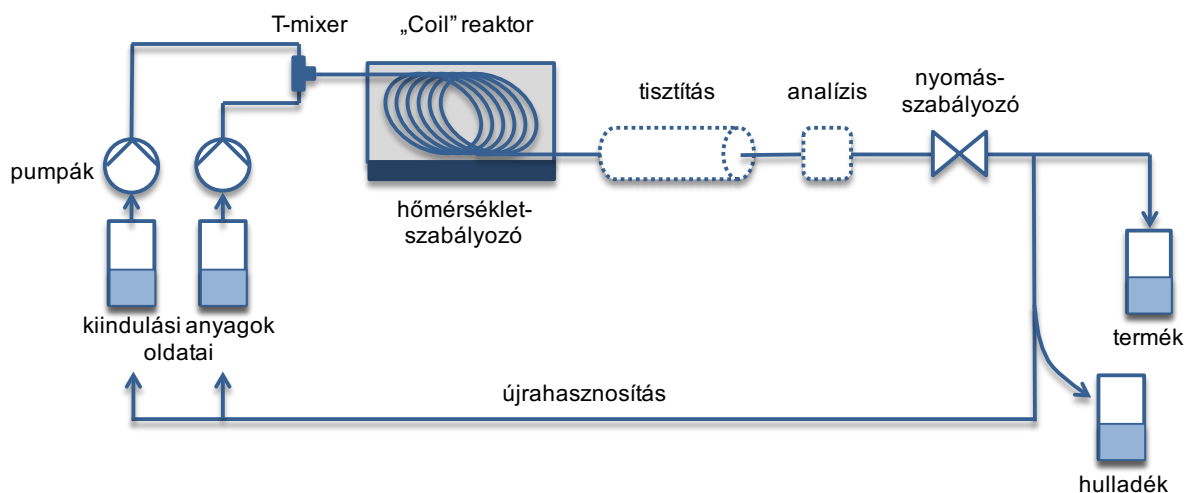
reaktorokat alkalmazva a dugulás mértéke csökkenthető, robusztusabb rendszer kialakítása válik lehetővé és a termelékenység is növelhető.

Szerkezeti anyagukat tekintve készülhetnek üvegből, kvarcból, különböző polimerekből, illetve rozsdamentes acélból. Felépítésüket tekintve két csoportra oszthatóak: a „Chip” reaktorok egy lapos felületbe vésett csatornákból állnak, míg a „Coil” reaktorok hosszú, feltekercselt, kis belsőátmérőjű csövek. Különleges esetet képeznek az álló, szilárd hordozóhoz kötött katalizátort vagy reagenst tartalmazó töltött reaktorok, ebben az esetben a szilárd fázist nagyobb belsőátmérőjű csőbe töltik. A fluidum a töltet részecskéi között kialakuló mikromeretű csatornában áramlik (5. ábra).



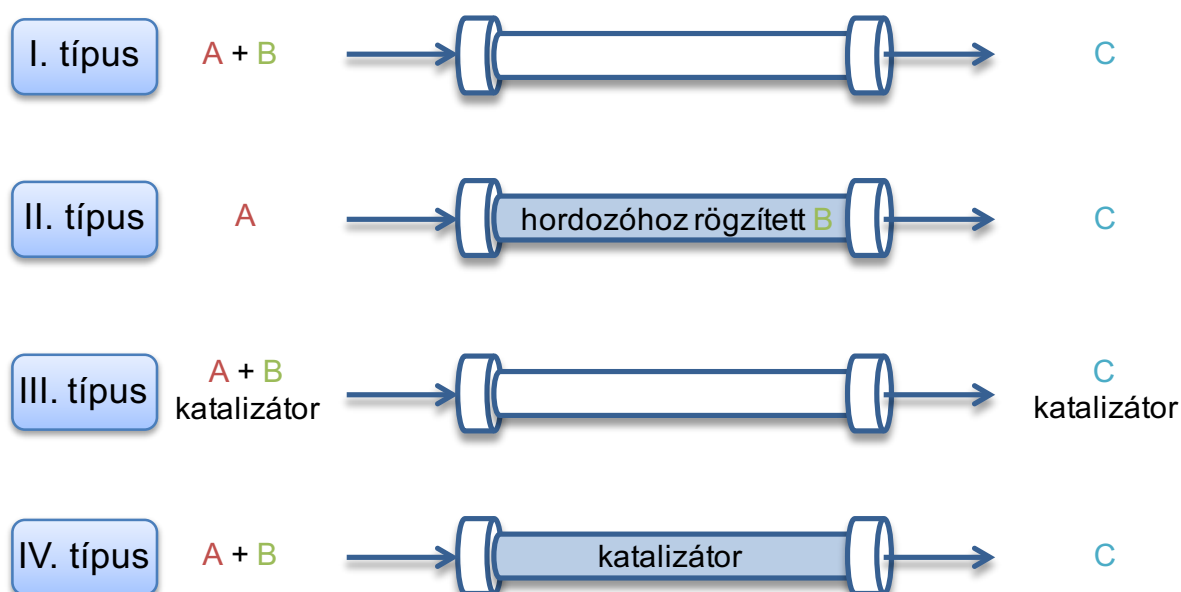
5. ábra. Mikroreaktorok típusai

Egy tipikus áramlásos reaktorrendszer az alábbi elemekből épül fel: oldószertárolók, a folyadékok továbbítására szolgáló pumpák, keverőegységek (leggyakrabban T-mixer), reaktorok, hűtő-fűtő egységek és nyomásszabályozó (6. ábra). Az áramlásos reaktorok lehetővé teszik a nyers reakcióelegy *in-line* tisztítási módszerekkel történő feldolgozását, majd a kilépő áram *in-situ* analízisét. Az *in-line* analízis lehetővé teszi a gyors visszajelzést, és ezáltal a reakció paramétereinek gyors optimalizálását.



6. ábra. Áramlásos kémiai rendszer felépítése

Az áramlásos rendszerek a reakciókivitelezés szempontjából a Tsubogo és munkatársai által meghatározott négy nagy csoportra oszthatóak fel (7. ábra). Első esetben a reagensek (**A** és **B**) áthaladnak a reaktoron, ahol megtörténik a reakció. A kilépő elegy tartalmazza a terméket (**C**), valamint az elreagálatlan kiindulási anyagokat és az esetleges melléktermékeket is. A második esetben az egyik reagens (**B**) töltött oszlopban hordozóhoz rögzítve képezi az állófázist, amelyen **A** oldatát keresztüláramoltatják, így a kilépő elegy **B** kiindulási anyagtól mentes. Ha **B** teljes mértékben elreagált **A**-val, szükséges az oszlop cseréje. A harmadik esetben a reakcióelegy a kiindulási anyagok mellett homogén, oldott fázisban katalizátort is tartalmaz, amely a reakció lezajlását követően elválasztási műveletet igényel. A negyedik csoport tartalmazza a legideálisabb elrendezési módot, hiszen ebben az esetben a szilárd fázisú katalizátor, mint állófázis segíti a reakció lezajlását, nem igényel elválasztási műveletet. A „zöld fenntartható kémia” értelmében kívánatos a katalizátorral végrehajtott szintézisek előnyben részesítése, ezek közül is a negyedik típus fejlesztése.¹⁶



7. ábra. Áramlásos kémiai rendszerek csoportosítása

I. 4. Analitikai lehetőségek áramlásos rendszerekben

Reakciók hagyományos megközelítésű optimalálása során különböző körülményeket, illetve különféle reagenseket vizsgálnak, minden esetben mintákat gyűjtenek, melyeket később *off-line* analízist alkalmazva legtöbbször kromatográfiásan elemeznek.¹⁷ Ez azonban lassú és nehézkes módszer, hiszen szükséges a reakció megfelelő befagyasztása a továbbalakulás megakadályozásának érdekében, valamint az információgyűjtés is időigényes.

Az áramlásos kémia esetén kézenfekvő lehetőség a folyamatosan áramló reakcióelegyeknek a reaktor után közvetlen történő *in-line* vagy *on-line* analízise.⁶ Előbbiben az anyagáram egésze keresztülhalad az analizátor készüléken, a módszer a reakcióelegy valós idejű, mintavételt nem igénylő, szerkezetet nem befolyásoló vizsgálatát teszi lehetővé.^{17,18} Ilyen az *in-line* infravörös spektroszkópia (IR), mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR), Raman-spektroszkópia,¹⁹ UV-Vis spektroszkópia és a fluoreszcens spektroszkópia.²⁰ A másik esetben a reakcióelegy elágaztatásával történik az *on-line* analízis. Ilyen módszerek közé tartoznak a kromatográfias eljárások és a tömegspektrometria (MS). *On-line* analízis esetén a mintavétel miatt bonyolultabb készülék használata szükséges, a kromatográfias módszerek pedig nehézkes mintaelőkészítést és hosszú mérési időt igényelnek, rontva az analízis időbeli felbontását.

Az *on-line* tömegspektrometria (MS) esetében mintavétel és hígítás szükséges, reprezentatív mintákkal vizsgálják a reakciót.¹⁸ Két fő felhasználási területe ismert: vegyületek monitorálása, valamint reakciómechanizmusok, köztitermékek, reakciókinetika vizsgálata.²¹

Napjainkban a molekulaszervezet pontos meghatározására alkalmas leginformatívabb vizsgálati módszer az NMR spektroszkópia. Alacsony érzékenysége, mely nagyobb töménységű mintákat igényel, meggátolja ennek az *in-line* analitikai módszernek a széleskörű áramlásos kémiai felhasználását.²² További problémát jelent, hogy folyamatosan áramló minták esetén a felbontás nem megfelelő. Az utóbbi időben az érzékenység növelése mellett több törekvés történt az NMR készülék méretének csökkentésére, így a berendezés közvetlenül a reaktor után kapcsolhatóvá válik.²³

In-line reakciókövetés Fourier-transzformációs infravörös (FT-IR) spektroszkópiával²⁴ és Raman-spektroszkópiával^{25,26} is megvalósítható, melyek infravörös tartományban gerjeszthető rezgési és forgási átmenetek vizsgálatán alapulnak. Ezekkel a módszerekkel olyan vegyületek vizsgálhatók, melyek jól detektálható és jellemző sávot adó csoportokat tartalmaznak.

A Raman spektroszkópia alkalmazhatósága információgazdagsága ellenére az adatgyűjtés időigényessége miatt korlátozott.¹⁸

Az áramlásos rendszerekbe építhető átfolyó küvettán keresztül folyamatosan áramló reakcióelegyek FT-IR spektrumának rögzítésére a transzmissziós és a csillapított totálreflexiós (ATR) technikák alkalmazhatóak. Az elnyelési színek felvételekor a transzmissziós elrendezésben az ablakok közé zárt minta vékony rétegén átbocsátott fénysugár, míg az ATR módszerben megfelelő (leggyakrabban gyémánt) kristály és a minta határrétegén teljes reflexiót szenvedő nyaláb segítségével hozzák létre az interferogramot, melynek Fourier-transzformációjával nyerhető a spektrum.

A transzmissziós mérési technika reakciókövetési és optimalási célra való felhasználása nem terjedt el, ugyanis az ATR elven működő készülékek jellemzően nagyobb érzékenységet biztosítanak, kereskedelmi forgalomban több gyártótól is beszerezhetőek.²⁷ Az ilyen vizsgálatok széleskörű alkalmazhatóságát bizonyítja a számos szakaszos^{28, 29} (például észterezés,³⁰ hidrolízis,³¹ hidrogénezés,³² hidroformilezés³³ és Aldol-reakció³⁴) valamint áramlásos kémiai^{27,35} felhasználás.

Szükséges azonban megemlíteni, hogy a teljes spektrális tartomány tanulmányozását meggátolja a gyémánt „vakfoltja”, ebben a tartományban (1950-2250 cm⁻¹) a gyémántkristály elnyelése miatt a minta színképe nem értékelhető, számos funkciós csoportról (alkinek, nitril-, izocianát-, tiocianát-, izotiocianát-tartalmú vegyületek) nem nyerhető információ.

I. 5. Többlépéses áramlásos kémiai szintézisek

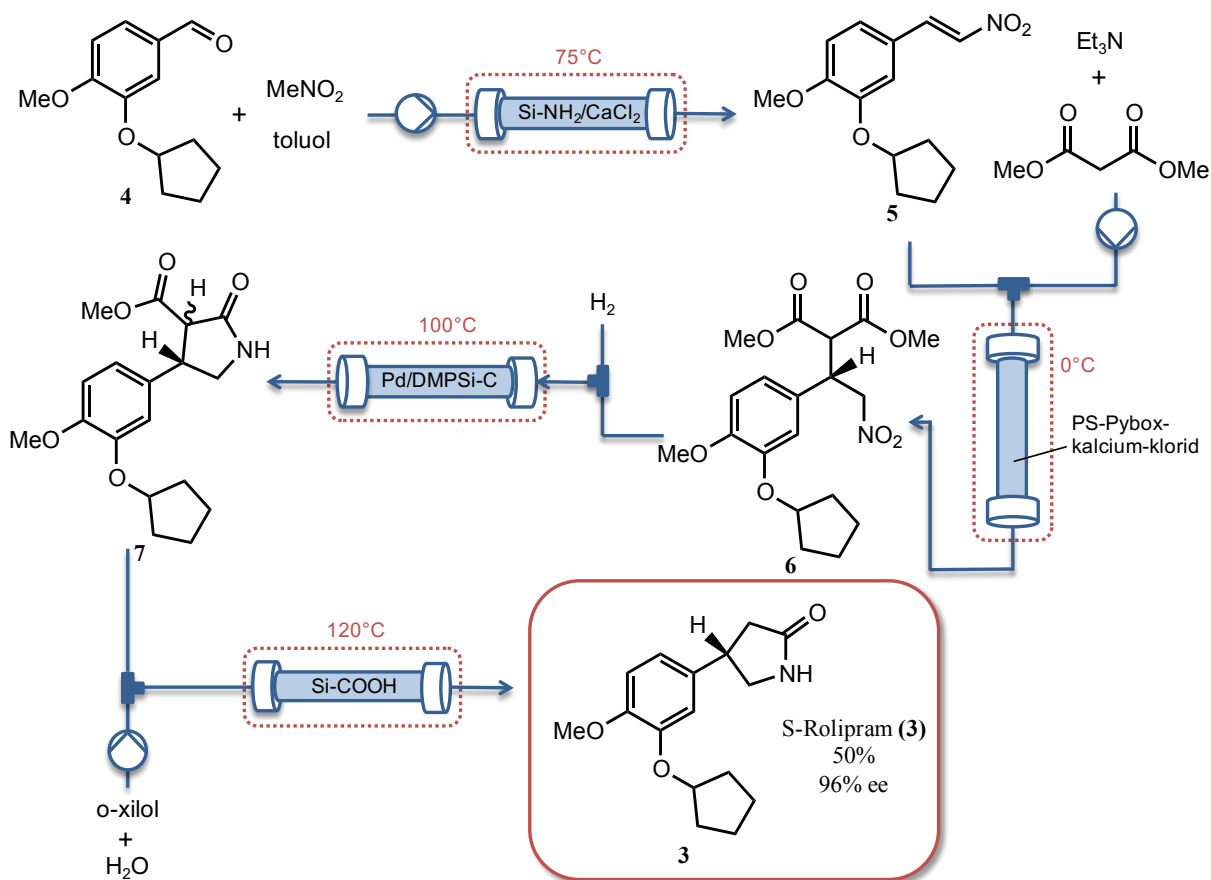
Az összetett, szerkezetileg komplex gyógyszermolekulák előállítása gyakran akár 6-10 lépésből álló reakciósorozat, mely során egyszerű, nagy mennyiségben hozzáférhető kiindulási anyagokból bonyolult hatóanyagot állítanak elő. Szakaszos gyártásban minden lépés igényli az alábbi műveleteket: reakció meghatározott körülmények közti végrehajtása, majd annak befagyasztása, a kívánt termék elválasztása a következő reakcióba nem vihető komponensektől, a termék tisztítása.³⁶ Ez az eljárás idő- és energiaigényes, valamint sok hulladék keletkezésével jár.

Az áramlásos többlépéses szintézisek célja a köztitermékek tisztítási lépéseinek gyártási eljárásból való kiiktatása, ezáltal a gyógyszerek kisebb költségű előállításának megvalósítása.³⁷ Teljes mértékben áramlásos szintézisekben minden egyes reakciólépés termékelegeye közvetlenül a következő reaktorba jut. Ezek kifejlesztése új kihívásokkal jár, hiszen a szintézis vizsgálatokor figyelembe kell venni a melléktermékek vagy elreagálatlan kiindulási anyagok hatását a következő lépésekre. Egy lépésnek minél nagyobb a tűréshatára az azt megelőző lépésből érkező reagensfeleslegekkel szemben, annál robusztusabb szintézis valósítható meg, mely tovább egyszerűsíthető szilárd reagens (a Tsubogo-féle csoportosítás II.) valamint katalizátorok alkalmazásával (a Tsubogo-féle csoportosítás IV.). Gyógyszermolekulák szintézisének automatizálásával a veszélyes reagens manuális kezelésével járó kockázatok szintén minimalizálhatóak,¹⁶ valamint a zárt rendszerek környezetvédelmi szempontokból is előnyt jelentenek.

I. 6. Gyógyszermolekulák előállítása áramlásos kémiai módszerekkel

Az utóbbi években megnőtt az érdeklődés a több összekapcsolt áramlásos kémiai lépést tartalmazó szintézisek megvalósítása iránt. Több hatóanyag, mint például az ibuprofen,^{38,39} naproxcinod,^{8,9} imatinib,⁴⁰ fluoxetine⁴¹ és rolipram¹⁶ áramlásos módszerrel történő (laboratóriumi léptékű) szintézisét is kifejlesztették.

Az idegrendszerre ható γ -aminovajsav (GABA) származékok közé tartozó antidepresszáns hatású rolipram (**3**) szintézisét nyolc lépésben, négy egymás után kötött töltött mikroreaktorban oldották meg (8. ábra).¹⁶



8. ábra. Rolipram szintézise

Egy kereskedelmi forgalomban kapható aldehid (**4**) és nitrometán toluolos oldatát szilikahordozós aminnal és vízmentes kalcium-kloriddal töltött oszlopon vezették át. A képződött nitroalkén (**5**) és malonészter polimerhez kötött szilárd fázisú királis katalizátorral ((*S*)-piridin-bisz-oxazolin-kalcium-klorid, PS-Pybox) végrehajtott aszimmetrikus addíciója során jutottak az (*S*)-enantiomerben gazdag γ -nitro-észterhez (**6**). A köztiterméket szelektíven, szilárd fázisú katalizátorral (Pd/dimetilpoliszilán-C) redukálták, melyből gyűrűzárás után γ -laktám (**7**) képződött. A termékelegyet „Amberlyst 15Dry”-t és „Celit”-et tartalmazó

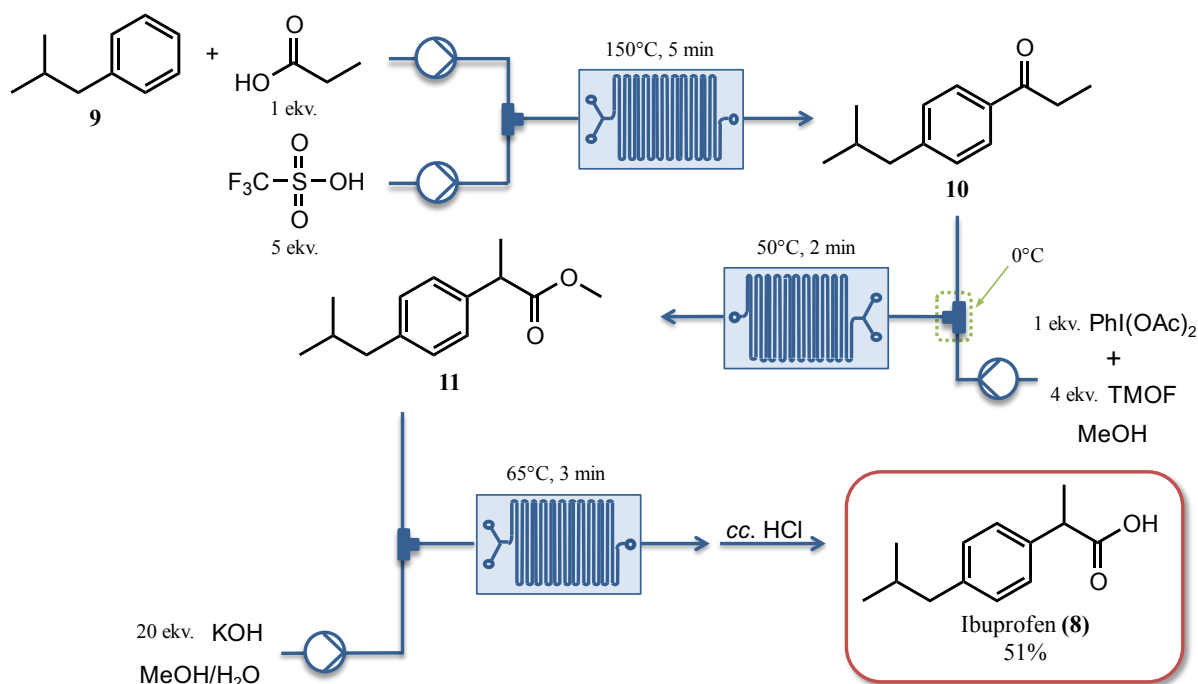
oszlopokon vezették át, majd az elegyhez vizet és *o*-xilolt juttatva a magas hőmérsékleten és savas katalizátoron végrehajtott hidrolízis és dekarboxileződés után tisztítást követően 96%-os enantiomerfelesleggel, 50%-os össztermeléssel, 0,7 mg/perc termelékenységgel nyerték a hatóanyagot (**3**). Víz és metilalkohol elegyből történő átkristályosítás >99% enantiomerfelesleggel szolgáltatva a kívánt enantiomert. A szerzők szem előtt tartották, hogy csak a korábban bemutatott rendszer szerinti IV. típusú (ld. 7. ábra) töltött oszlopreaktorokat tartalmazó áramlásos rendszert alakítsanak ki. Megfigyelték, hogy a szintézis egyik lépése során sem lépett fel epimerizáció, valamint az ellentétes enantiomer királis katalizátort alkalmazva az (*R*)-enantiomerben gazdag termékelegyhez jutnak.

A vázolt laboratóriumi méretű rendszer egy hétig stabilan, állandó termelékenységgel és enantiomerszelektivitással képes üzemelni. Az oszlopokba töltött szilárd katalizátorok robusztusak, levegőre nem érzékenyek, valamint hosszú élettartammal rendelkeznek, például a királis katalizátor aktivitáscsökkenés- és szelektivitáscsökkenés nélkül hónapokig működőképes.

A nyolclépéses szintézist a közttermékek izolálása, valamint katalizátor, melléktermékek, elreagálatlan kiindulási anyagok elválasztása nélkül sikerült végrehajtani. Ez volt az első sikeres próbálkozás királis katalizátorral történő gyógyszermolekula vagy biológiai szempontból fontos molekula áramlásos kémiai előállítására.

A gyulladáscsökkentő hatású ibuprofen (**8**) szintézisére két folyamatos eljárást is kifejlesztettek.

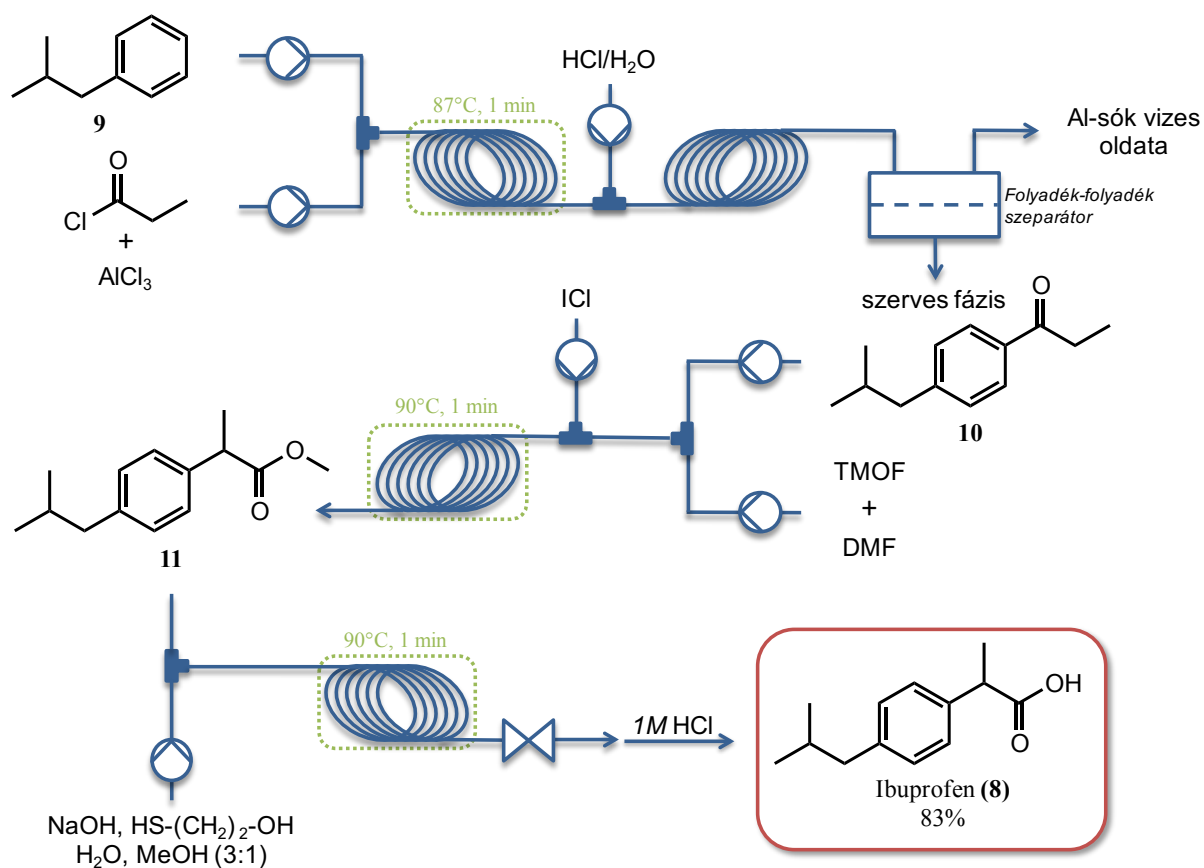
2009-ben kidolgoztak egy három, egymás után kötött áramlásos chip mikroreaktort igénylő rendszert (9. ábra).³⁸



9. ábra. Ibuprofen-szintézis áramlásos chip reaktorokban

Izobutil-benzolból (9) és propionsavból kiindulva trifluormetánszulfonsavval katalizált Friedel-Crafts acilezéssel 10 intermedierhez jutottak, majd ezt követően hipervalens jódtartalmú reagenssel [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$] és trimetil-ortoformiáttal (TMOF) oxidatív arilcsoport-vándorlást kiváltva nyerték a hatóanyag metil-észterét (11), melyet kálium-hidroxiddal elhidrolizáltak. A reagensek, oldószer, valamint a körülmények megválasztása során a legfontosabb szem előtt tartandó szempont volt, hogy az egyes reaktorokból kilépő reakcióelegyek tisztítást ne igényeljenek, a melléktermékek ne zavarják a következő lépés lejátszódását. A nyersterméket szakaszos feldolgozás során sósavval felszabadították, éterrel extrahálták, majd átkristályosítással tisztították, így 9 mg/perc termelékenységgel 51%-os össztermelést sikerült elérni.

A 2015-ben megjelent módszer a hatóanyagot 4 teflon *coil* reaktor és egy folyadék-folyadék szeparátor alkalmazásával 3 perc alatt állítja elő (10. ábra).³⁹

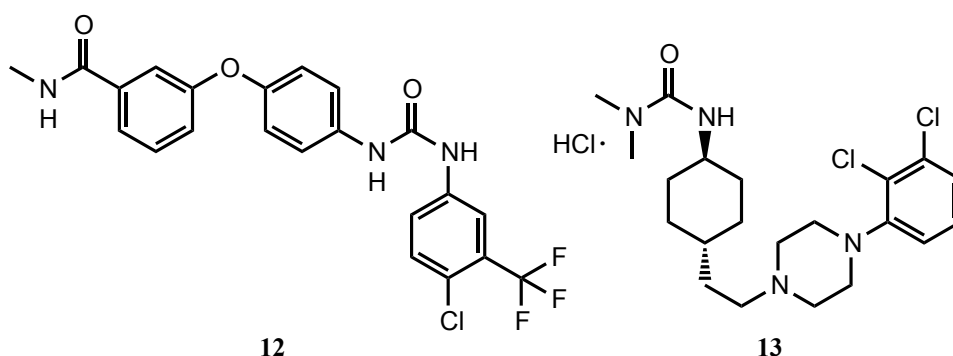


10. ábra. Ibuprofen-szintézis coil reaktorokban

Izobutil-benzol (9) és propionil-kloridban oldott alumínium-klorid (AlCl_3) teflon *coil* reaktorban lejátszódó Friedel-Crafts acilezési reakciója után a reakciót sósav vizes oldatával befagyasztva az elegyet a folyamatos elven működő *in-line* folyadék-folyadék szeparátorba vezették, ahol az alumínium-sókat tartalmazó vizes fázist elválasztották a ketont (10) tartalmazó szerves fázistól. Előbb dimetil-formamidot (DMF) és trimetil-ortoformiátot (TMOF), majd jód-kloridot (ICl) adagolva hozzá egy újabb reaktorban lejátszódott az oxidatív arilesoport-vándorlás. Az észterhez (11) víz és metanol elegyében feloldott nátrium-hidroxid és 2-merkaptóetanol-tartalmú hidrolizáló elegyet vezettek, így jutottak az ibuprofen nátrium-sójához, melyet szakaszos módban sósavval felszabadítottak, majd hexános extrakciót követően nátrium-szulfáton szárítottak. Így a 8 hatóanyagot 135 mg/perc termelékenységgel mellett 83%-os kihozattal kapták. A korábbi eljárással összehasonlítva az újabb szintézismód több előnnyel is bír: nélküli a nehezen kezelhető trifluormetánszulfonsav alkalmazását és az oxidáló reagenst ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) sikerült egy környezetre kevésbé ártalmas vegyületre (ICl) cserélni. Termelékenységgel szemponjtából rövidebb idő alatt teszi lehetővé azonos tömegű hatóanyag előállítását: míg a korábbi módszerrel percenként 9 mg hatóanyag állítható elő, az újabb módszer percenként 135 mg ibuprofen (8) szintézisére képes.

I. 7. Karbamidszármazékok jelentősége és előállítása

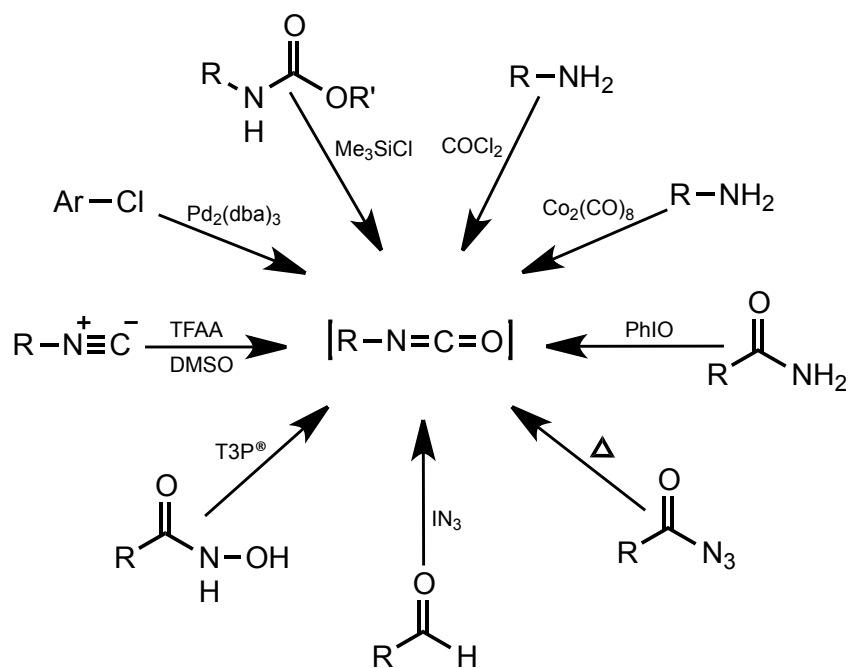
Többszörösen szubsztituált karbamidok gyakran rendelkeznek biológiai aktivitással, ezért ez a funkciós csoport több gyógyszermolekulában is megtalálható. Az utóbbi években nagy számban publikáltak olyan potenciális gyógyszermolekula-jelölteket, melyek karbamid funkciót tartalmaznak. Hatásukat tekintve lehetnek rákellenesek,⁴² láz- és fájdalomcsillapítók,⁴³ p38-MAP kináz inhibitorok.^{44,45} A májrák kezelésére alkalmas kináz inhibitor sorafenibet (**12**) Nexavar[®] márkanévvel 2007-ben engedélyezte az Amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerellenőrző Hatóság (FDA).⁴⁶ A Richter Gedeon Nyrt. Vraylar[®] márkanéven piacra kerülő originális készítményének hatóanyaga a cariprazine (**13**),⁴⁷ mely a közelmúltban került törzskönyvezésre, az I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás vagy kevert epizódok és a skizofrénia kezelésére alkalmas felnőtt betegeknél. Hatása összetett: parciális agonista a központi dopamin D₂ és az 5-HT_{1A} szerotonin receptorok esetében, míg antagonistát hatást fejt ki az 5-HT_{2A} és az 5-HT_{2B} szerotonin receptorokon (11. ábra).⁴⁸



11. ábra. Sorafenib és cariprazine

A vegyületcsalád jelentőségéből kifolyólag a karbamid funkció kialakítására több módszert is kidolgoztak.⁴⁹ A következőekben azokat a közelmúltban leírt, korszerű szintetikus lehetőségeket veszem számba, melyek izocianát intermedieren keresztül a karbamid csoport kialakítására irányulnak. Másik lehetőség a meglévő karbamid egység szubsztitúciós reakciókkal történő továbbalakítása, melynek bemutatásától eltekintek.

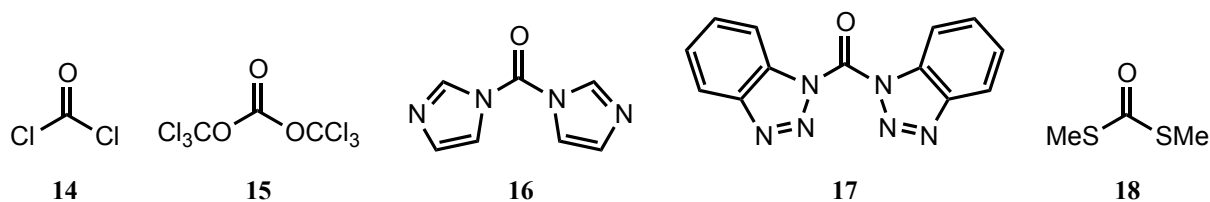
Az izocianát intermedieren keresztül lejátszódó reakciók mind szimmetrikus, mind aszimmetrikus karbamidok előállítására alkalmasak (12. ábra). Kiindulási vegyülettől függően változatos reagensekkel állítható elő az izocianát intermedier, melyből amin addíciójával karbamidok keletkeznek.



12. ábra. Izocianát intermedier előállítási módjai

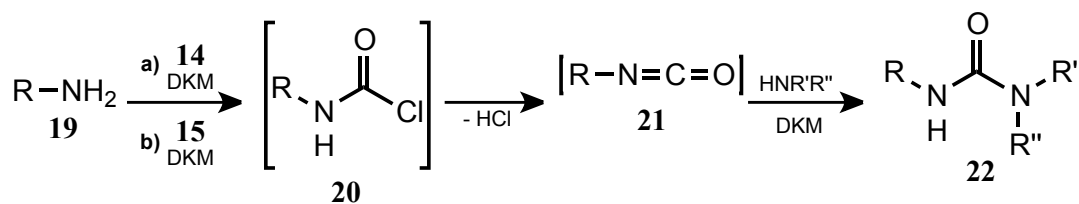
I. 7. 1. Izocianát intermedier kialakítása foszgén-származékokkal

A legkorábbi, klasszikus módszerek reagensként a zöldkémiai megfontolásból kerülendő, mérgező foszgént (**14**), valamint annak kevésbé ártalmas származékait (**15-18**) alkalmazzák (13. ábra).⁵⁰



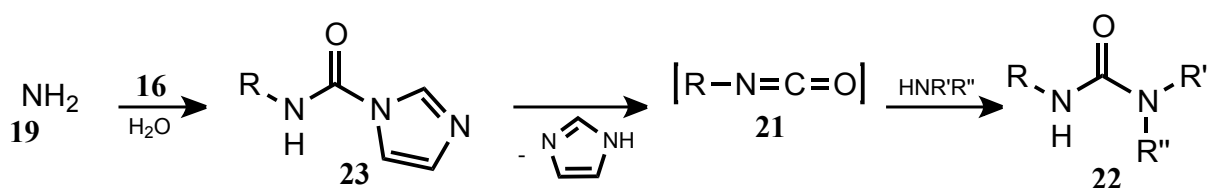
13. ábra. Foszgén és származékai

A kiindulási amin (**19**) és foszgén (**14**) reakciójában karbamoil-klorid (**20**) valamint izocianát intermedieren (**21**) keresztül képződik a megfelelő karbamid származék (**22**) (14. ábra, a) reakcióút).⁵¹



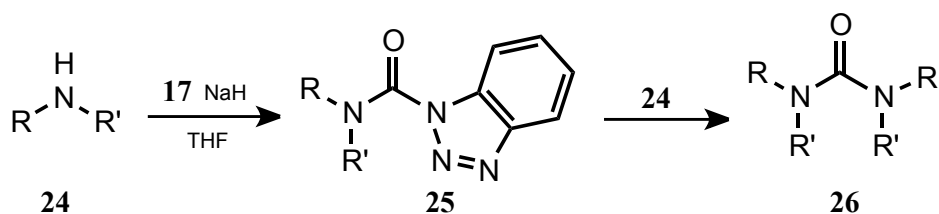
14. ábra. Karbamid előállítása foszgén, illetve trifoszgén reagenssel

A kristályos trifoszgén (bisz-triklórmetilkarbonát) (**15**) alkalmazása biztonságosabb módját jelenti az izocianát kialakításának (14. ábra, **b**) reakcióút).^{52,53} Az eljárás az izocianátképzés és a karbamidképzési reakció sebessége közötti nagy különbségből következően lehetővé teszi nem szimmetrikus karbamidok előállítását is. Az első amin adagolásával először izocianátot (**21**) képeznek, majd ezután adagolják a reakcióelegyhez a második amint (14. ábra). A könnyen kezelhető kristályos karbonildiimidazol (CDI) (**16**) vizes oldatban való alkalmazása szintén hatékony módszer többszörösen szubsztituált karbamidok (**22**) imidazoil-karbonil intermedieren (**23**) keresztül történő előállítására (15. ábra).⁵⁴ A reakció szerves oldószerekben (diklórmetán, tetrahydrofuran és acetonitril) is lejátszódik, de vízben a CDI reagens fokozott reaktivitásából kifolyólag gyorsabb reakciót tesz lehetővé.⁵⁵



15. ábra. Karbamid előállítása CDI reagenssel

A CDI-nél kisebb reaktivással rendelkező karbonildibenzotriazol (**17**) erélyesebb körülmények között egy két lépéses *one-pot* reakcióban tetraszubsztituált karbamidok (**26**) előállítását teszi lehetővé (16. ábra).⁵⁶



16. ábra. Karbamid előállítása karbonildibenzotriazol reagenssel

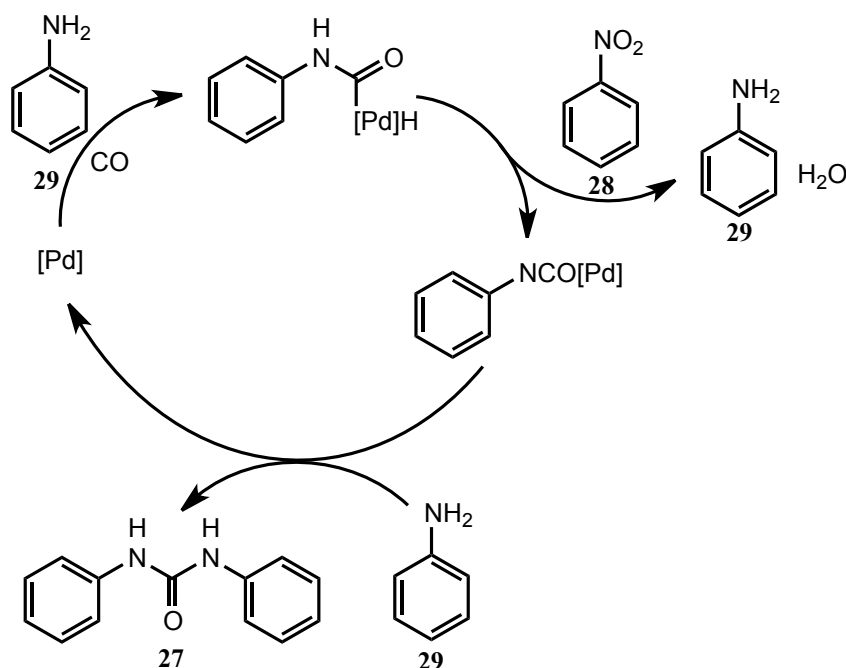
A dimetil-ditiokarbonát (**18**) reagens enyhe és biztonságos eljárást kínál többszörösen szubsztituált karbamidok (**22**) képzésére.⁵⁷

I. 7. 2. Karbamidok előállítása karbonilezési reakciókkal

Zöldkémiai megfontolásokból, az atomhatékonyság szempontjából az egyik legelőnyösebb karbamidképzési eljárás az oxidatív karbonilezés. Ebben az esetben az amint szén-monoxid és oxidálószer jelenlétében reagáltatva melléktermékként csak az oxidáló partner redukált formáját visszahagyva keletkezik a termék.⁵⁸ Annak ellenére, hogy a szén-monoxid mérgező gáz, alacsony árának, hozzáférhetőségének és reaktivitásának köszönhetően az iparban széles körben elterjedt reagens. Fémek által katalizált oxidatív karbonilezések reagentái a

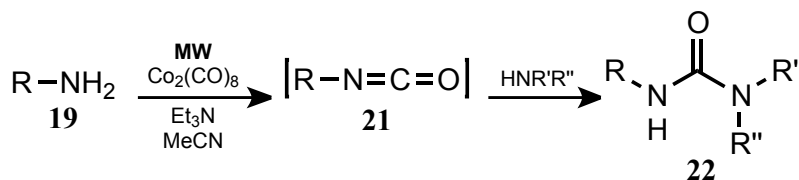
8-10. csoport fémjei (elsősorban Pd, Ru és Rh), melyekhez Lewis savat (főként FeCl₃, MoCl₅, V₂O₅ és Fe₂O₃) vagy Brönsted savat (pl. trimetilbenzoesav) alkalmaznak kokatalizátorként. Ezen kívül sikeres reakciókat írtak le Ni, Co, és Au katalizátorokkal is.⁵⁸

A difenil-karbamid (27) szintézise során a nitrobenzol (28), anilin (29) és szén-monoxid reakcióját trifenilfoszfin katalizátor ligandum jelenlétében a palládium(II) spéciesz katalizálja (17. ábra).⁵⁹



17. ábra. Difenil-karbamid szintézise

Dikobalt-oktakarbonil komplexszel mikrohullámú (MW) melegítést alkalmazva rövid reakcióidő alatt, izocianát intermedieren (21) keresztül történő karbonilezéssel aszimmetrikus karbamidok (22) előállítása valósítható meg (18. ábra). A módszer előnye, hogy nélkülözi a mérgező szén-monoxid gázt.⁶⁰

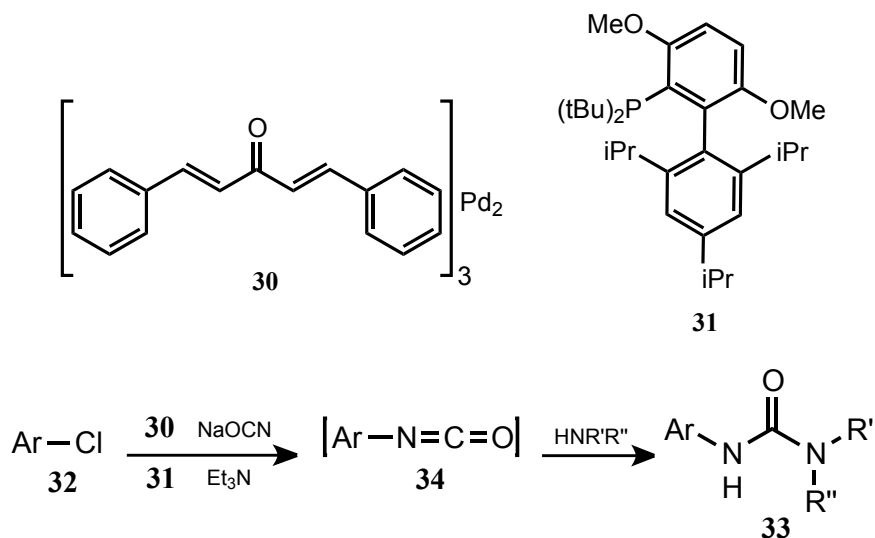


18. ábra. Karbamidszintézis kobalt tartalmú reagenssel

I. 7. 3. Izocianát funkció kialakítása más funkciós csoportokból

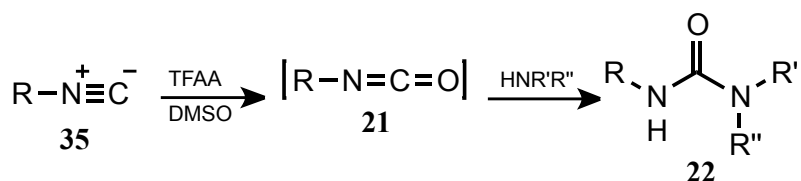
Izocianát funkció közvetlen bevitelére nyújt lehetőséget egy palládium-komplex (30) által katalizált, segédreagenst (31) igénylő hatékony, egyéb funkciós csoportra nem érzékeny módszer. Aril-klorid (32) és nátrium-cianát reakciója során, szekunder-amin hozzáadása után

többszörösen szubsztituált nem szimmetrikus karbamidok (**33**) keletkeznek (19. ábra). A reakció transzmetallálással és redukív eliminációval keletkező izocianát intermedieren (**34**) keresztül játszódik le.⁶¹ Alkalmos katalizátor a szelén is, mely aromás származékok szelektív előállítását teszi lehetővé.⁶²



19. ábra. Palládium-katalizálta karbamidképzés

Izocianát funkció kialakítására izonitrilek (**36**) oxidációjával is lehetőség nyílik. Egy hatékony trifluormetánszulfonsav-anhidrid által katalizált, dimetil-szulfoxid (DMSO) oxidálószer alkalmazó eljárásban az izonitril (**36**) kiindulási vegyület izocianáttá (**21**) alakul át. A pár perces reakcióban csak dimetil-szulfid melléktermék keletkezik, és a termék azonnal továbbalakítható karbamiddá (**22**) (20. ábra).⁶³



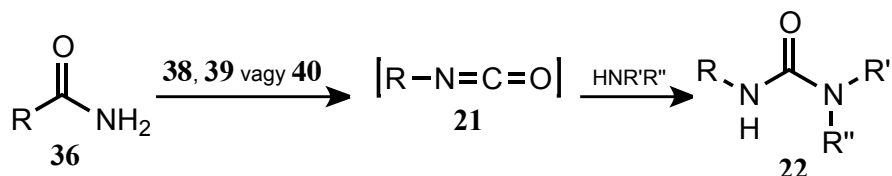
20. ábra. Karbamidképzés izonitrilből

I. 7. 4. Karbamidok előállítása átrendeződési reakciókkal

Nitrogéntartalmú karbonsavszármazékok átrendeződési (Hofmann, Curtius, Lossen) reakcióiban⁶⁴ különféle módon kialakított szextettes nitrogént tartalmazó intermedieren keresztül, az alkil vagy aril csoport vándorásával izocinát alakul ki.

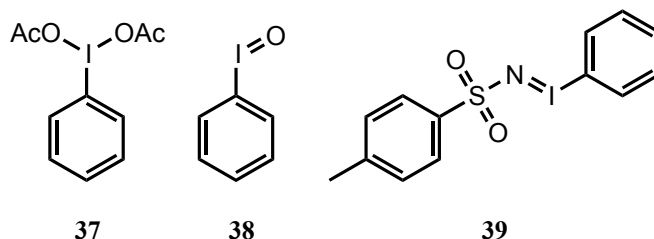
I. 7. 4. a) Hofmann-átrendeződés

Nem szimmetrikus karbamidok előállítására hatékony módszerek bizonyult a Hofmann-átrendeződés, mely során savamidból (36) különböző reagensekkel oxidatív módon izocianát köztterméket (21), majd ezt aminnal reagáltatva karbamid-származékot (22) képeznek (21. ábra).⁶⁴



21. ábra. Karbamidképzés Hofmann-átrendeződéssel

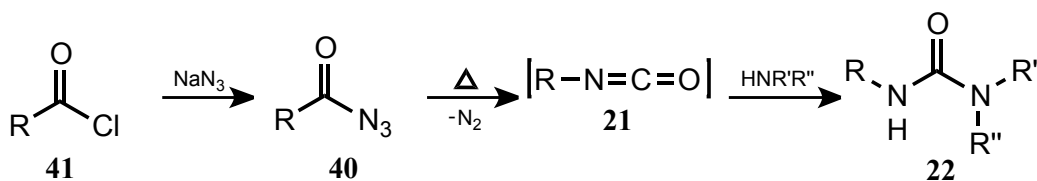
Az utóbbi években karbamidszintézis céljára az oxidatív hatású hipervalens jódivegyületek felhasználása⁶⁵ egyszerű alkalmazhatóságuk és alacsony toxicitásuk következtében előtérbe került.⁶⁶ Ilyen reagens a diacetoxi-jódbenzol [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$] (37),⁶⁷ jodozilbenzol (PhIO) (38),⁶⁸ valamint további analogonok (22. ábra). Egy újszerű eljárás szerint a toziliminofenil- λ^3 -jodán (PhINTs) (39) alkalmazása esetén az enyhe körülmények az instabil izocianát (21) intermedier izolálását, illetve érzékenyebb, szubsztituált vegyületek Hofmann-átrendeződését is lehetővé teszik.⁶⁹



22. ábra. Jódtartalmú reagensek

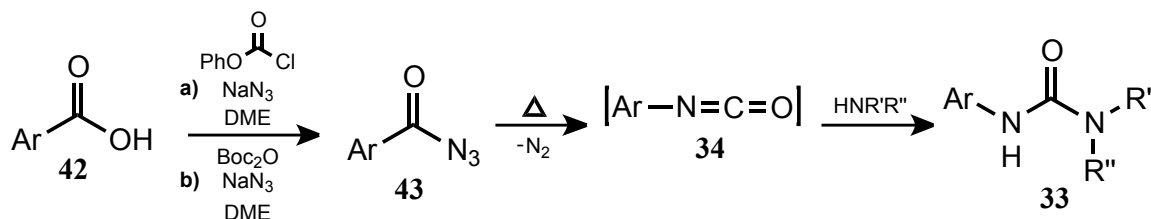
I. 7. 4. b) Curtius-átrendeződés

Curtius-átrendeződés során savazidból (40) izocianát (21) képződik. Savkloridot (41) nátrium-aziddal kezelve savazid közttermék (40) keletkezik, mely melegítés hatására nitrogénelimináció közben izocianáttá bomlik.⁶⁴ A reakcióelegyhez amint adva karbamid (22) képződik (23. ábra).



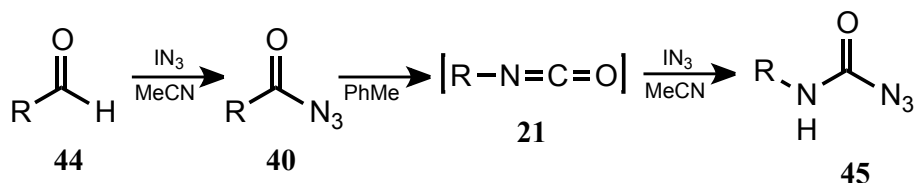
23. ábra. Karbamidképzés Curtius-átrendeződéssel

Aromás karbonsav (42) fenil-klórformiát vagy ditercbutil-dikarbonát (Boc₂O) jelenlétében nátrium-aziddal savazidot (43) képez, mely Curtius-átrendeződés során izocianáttá (34) alakul át, ezt aminnal reagálva aromás karbamid (33) képződik (24. ábra).⁷⁰ A savhalogenid savaziddá történő konverziója fázisátvitel-katalízissel, vízmentes közegben javítható.⁷¹



24. ábra. Aromás karbamid-képzés Curtius-átrendeződéssel

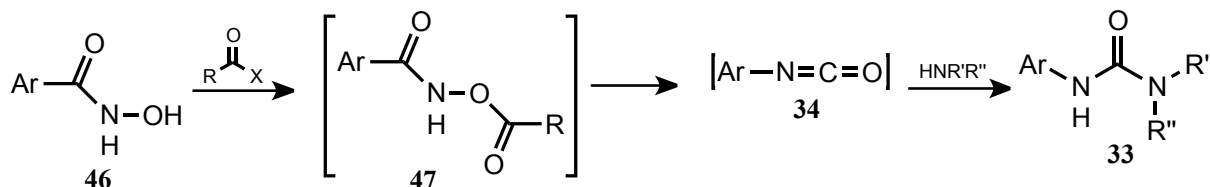
Alifás és aromás aldehidek (44) *in situ* képzett jóddaziddal gyökös reakcióban savazidokká (40) alakíthatóak át, majd átrendeződés után izocianát (21) keletkezik, ami a jóddazid feleslegével reagálva karbamoil-aziddá (45) alakul át (25. ábra).⁷² A jóddazid értékes, de erősen robbanásveszélyes és mérgező, ezért *in situ* állítják elő, és a reakcióelegy további feldolgozása előtt a felesleget tioszulfáttal elbontják.⁷³ A nagyobb mennyiségek felhalmozódásának elkerülése érdekében áramlásos kémiai megoldás alkalmazható.⁷⁴



25. ábra. Azidképzés jóddaziddal

I. 7. 4. c) Lossen-átrendeződés

A Lossen-átrendeződés során az *N*-hidroxi-savamid (46) *O*-acil származékán keresztül alakul ki a megfelelő izocianát (34) (26. ábra). Az előnye a Curtius-átrendeződéshez képest, hogy a reakció nem tartalmaz azid csoporttal rendelkező köztiterméket.⁶⁴



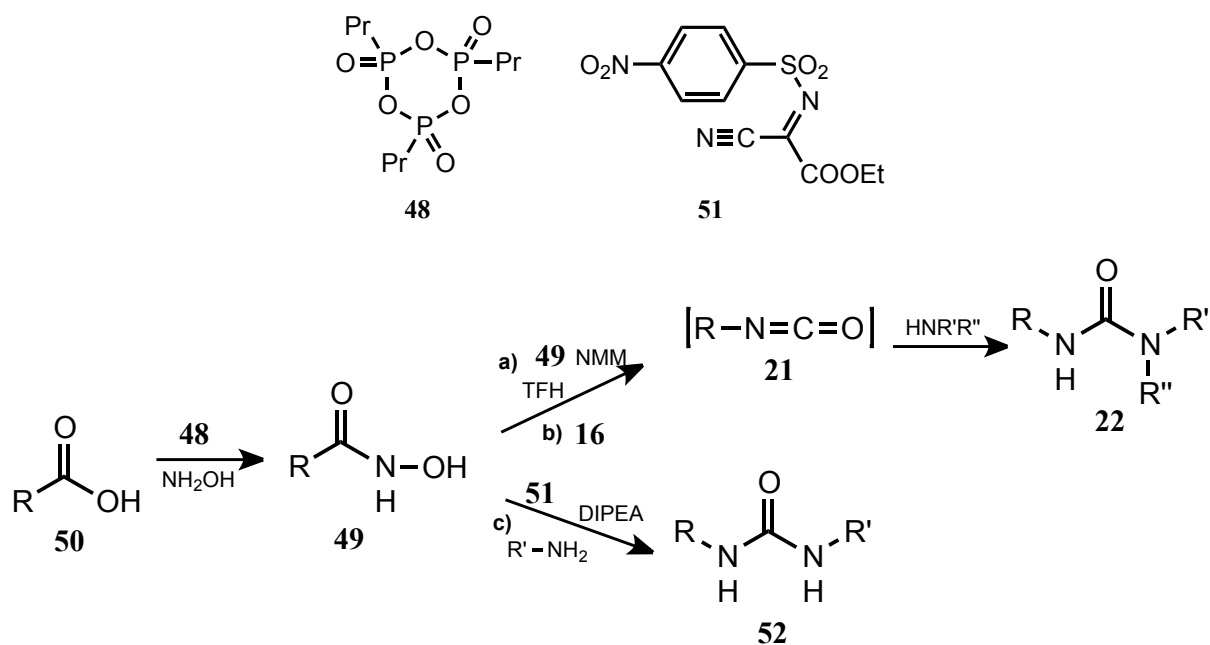
26. ábra. Karbamidképzés Lossen-átrendeződéssel

Az 1-propánfoszfonsav ciklikus anhidridje (T3P[®]) (48) elősegíti az *N*-hidroxi-savamid (49) karbonsavból (50) történő szintézisét, valamint vízelvonó tulajdonságával katalizálja a Lossen-

átrendeződést, melynek eredményeképpen izocianát (**21**) képződik, ami aminnal reagálva karbamiddá (**22**) alakul (27. ábra, **a**).⁷⁵

Izocianát képezhető *N*-hidroxi-savamidból (**49**) karbonildiimidazol (CDI) reagenssel (**16**) is (27. ábra, **b**). A reakció előnye, hogy melléktermékként csak szén-dioxid és sztöchiometrikus mennyiségű imidazol keletkezik, nem szükséges veszélyes reagensek alkalmazása. Ez a zöldkémiai megoldás jó alternatívát jelenthet az iparban használatos Curtius- és Hofmann-átrendeződések felváltására.⁷⁶

Hasonló reakciósor az etil-2-ciano-2-(4-nitrofenilszulfoniloxiimino)acetát (4-NBsOXY) (**51**) (27. ábra) reagens használatával is megvalósítható, ekkor aszimmetrikus diszubsztituált karbamidok (**52**) (27. ábra, **c**) állíthatóak elő. A módszer lehetőséget biztosít *O*- és *N*-védőcsoportot tartalmazó molekulákból levezethető karbamidok képzésére.⁷⁷

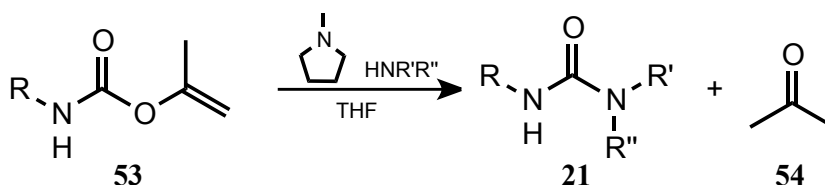


27. ábra. Karbamidképzés karbonsavból

I. 7. 5. Karbamátok karbamidképzési reakciói

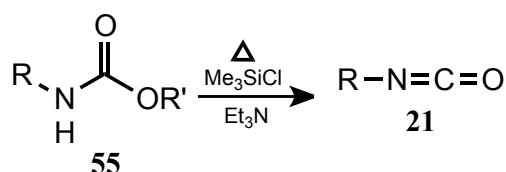
Karbamát származékokból formálisan egy *O*-alkil egység eltávolítása izocianát terméket eredményez.

Egy hatékony módszer *N*-metilpirrolidint alkalmazva izopropenil-karbamátokból (**53**) kiindulva aszimmetrikus karbamidok (**21**) előállítását teszi lehetővé (28. ábra). Ebben az esetben a reakció melléktermék képződése nélkül, irreverzibilisen megy végbe, mivel a távozócsoport tautomerizáció közben ketonná (**54**) alakul át.⁷⁸



28. ábra. Karbamidképzés izopropenil-karbamátokból

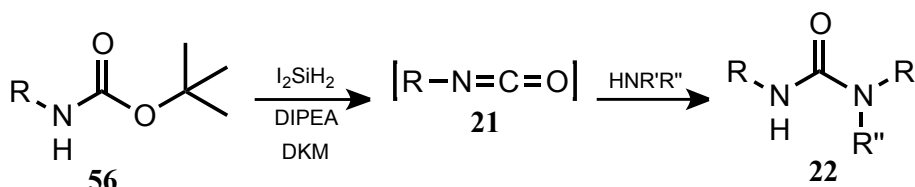
Alkil-karbamátokból (**55**) trimetilklórszilán hatására izocianát (**21**) keletkezik (29. ábra).⁷⁹



R'= alkil, aril, cikloalkil

29. ábra. Karbamidképzés trimetilklórszilánnal

További kutatások során kiderült, hogy a többszörösen klórozott szilánok hatékonyabb reagensek: a reakciókészség a klóratomok számának növekedésével nő.^{80,81} Hátrány, hogy a reakció erélyes körülményeket, magas hőmérsékletet igényel, mely a szubsztrát bomlásához is vezethet. Dijódszilánt alkalmazva *N*-tercbutoxikarbonil (*N*-Boc) (**56**) kiindulási anyagból enyhébb körülmények között is végbemegy a reakció.⁸² Az izocianát (**21**) ezután aminnal reagálva karbamidot (**22**) eredményez (30. ábra).

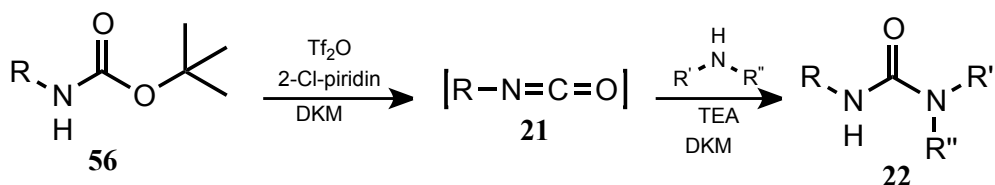


30. ábra. Karbamidképzés dijódszilánnal

Ismert, hogy az *N*-Boc csoport nukleofil és elektrofil reagensekkel is reakcióba lép, amit védőcsoportként való alkalmazásakor szem előtt kell tartani.⁸³ A tercbutoxi-karbonil védőcsoporttal rendelkező aminok karbamidokká történő átalakítására a védőcsoport széleskörű használatából kifolyólag további törekvések történtek.⁸⁴ Ezek közül egy 2014-ben publikált eljárást mutatok be, mely az előbbiekhöz képest enyhébb körülmények alkalmazását teszi lehetővé.

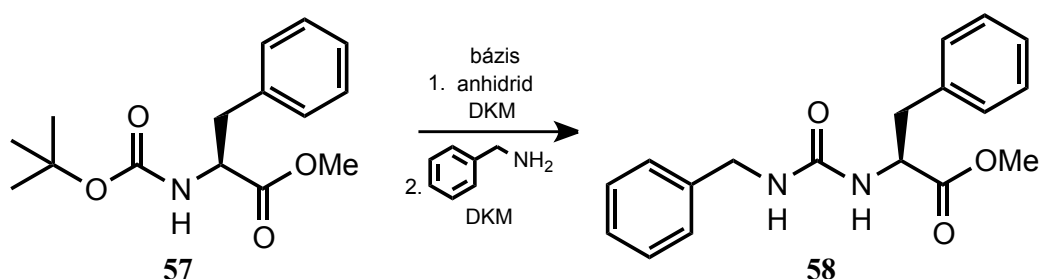
A Boc-védett amint (**56**) előbb 2-klórpíridinnel (2-Cl-Py) és trifluormetánszulfonsav-anhidriddel (Tf₂O) reagáltatják, így izocianát (**21**) intermedier képződik, melyet trietil-amin (TEA) jelenlétében a választott aminnal reagáltatva karbamid (**22**) keletkezik (31. ábra).⁸⁵ A

módszer különösen értékes, hiszen közvetlenül a Boc-származékból, a védőcsoport eltávolítása és az amin intermedier előállítása nélkül kínál lehetőséget karbamid-származékok előállítására.



31. ábra. Karbamidképzés Boc-védett aminből

A szerzők a reakció részletes vizsgálatokor modellvegyületként a Boc-védett fenilalanin-metilésztert (57), amin partnerként benzil-amint választották a megfelelő karbamid előállítására (58) (32. ábra).



32. ábra. Karbamidképzés Boc-fenilalanin-metilészterből

A kezdeti optimálás során világossá vált, hogy a reakció 1 óra alatt csak nagy aminfelesleg esetén (9 ekv.) játszódik le.

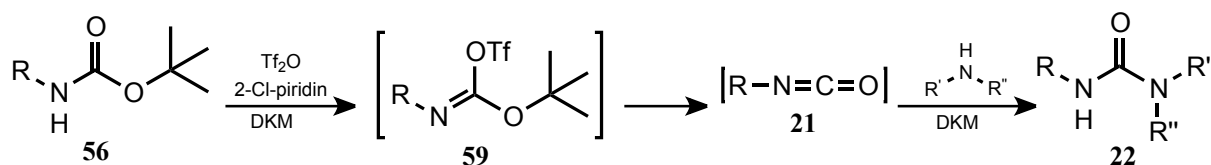
A további munka során az első lépés körülményeinek racionalizálása volt a cél. A veszélyes trifluormetánszulfonsav-anhidrid lecserélésének érdekében több anhidridet, többek között trifluoecetsav-anhidridet és ecetsav-anhidridet is kipróbáltak, előbbi esetben a termelés jelentősen, utóbbi esetben némileg visszaszorult. Hagyományos bázisok (TEA, DMAP, piridin) alkalmazása a 2-klórpíridin helyett vagy egyáltalán nem, vagy nagyon kis mértékben eredményezte a kívánt terméket. A tapasztalatok szerint kizárólag a halogénezett piridinek bizonyultak hatékonyak az átalakításhoz.

A második lépésben a megfelelő reaktivitás eléréséhez az amin nagy feleslege szükséges, mivel nem csak reakciópartnerként, hanem bázisként is funkcionál. Az amin mennyisége akár 3 ekvivalensre is csökkenthető trietil-amin bázis hozzáadásával, azonban ekkor a reakcióidő 20 órára nőtt.

Az optimálás befejeztével a kísérletet további szubsztrátokkal is végrehajtották. További reaktív, alkil-, vagy alkenil-láncot tartalmazó primer aminokat (butil-, allil-amin) alkalmazva a reakció 20 óra alatt kiváló termelést (75-91%) eredményezett. Ezekben az esetekben a

reakcióhoz már 3 ekvivalens amin alkalmazása elegendőnek bizonyult. Szekunder alkiláncsal rendelkező primer aminokkal (pl. ciklohexil-aminnal, izopropil-aminnal) már egy órás reakcióidő is kiváló (75-98%) termeléshez vezetett, de ebben az esetben 6 ekvivalens trietil-amin hozzáadására volt szükség. Kevésbé reaktív (anilin) vagy sztérikusan gátolt (tercbutil-amin) primer aminokat, illetve gyűrűs szekunder aminokat (piperidin, morfolin) felhasználva 9 ekvivalens amin alkalmazása esetén 20 órás reakció kiváló (70-90%) termelést eredményezett. Királis aminosavak (valin, aszparaginsav, glicin) reakciójának vizsgálatakor egyik esetben sem figyeltek meg racemizációt, a termékeket jó (75-90%) kihozattal nyerték. Belátható, hogy a bemutatott módszer szubsztrátok széles spektrumának alkalmazását teszi lehetővé.

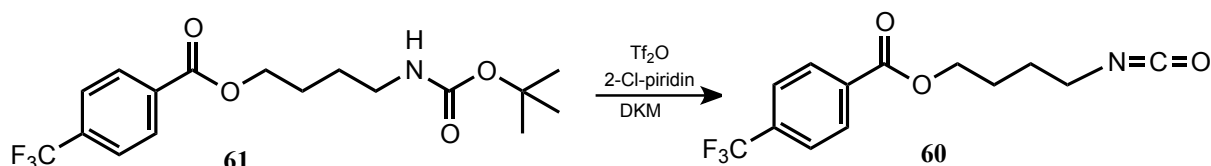
Az irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy a reakció izocianát-intermediereken keresztül játszódik le. Ennek keletkezését a szerzők a következő mechanizmussal valószínűsítették (33. ábra).



33. ábra. Karbamidképzés feltételezett mechanizmusa

A Boc-védett amin (56) a trifluormetánszulfonsav-anhidriddel reagálva imino-triflátot (59) képez, mely izocianáttá (21) alakul. Az amin hozzáadásával a köztitermékből karbamid (21) keletkezik.

A feltételezéseket bizonyítja, hogy egy esetben az izocianát-intermediert (60) (34. ábra) a reakcióelegyből oszlopkromatográfiásan izolálták. Ez az elmélet azonban nem magyarázza megfelelő részletességgel a 2-klórpipridin valamint a trifluormetánszulfonsav-anhidrid szerepét és szükségességét, nem számol el a távozócsoportokkal, valamint nem jelzi, mely esetekben beszélünk egyensúlyi reakcióról.



34. ábra. Stabil izocianát képzése

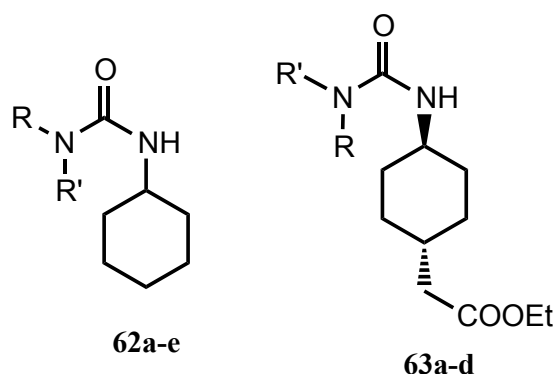
II. KÍSÉRLETI RÉSZ

II. 1. Célkitűzés

A karbamidszármazékok nagy jelentőséggel bírnak a gyógyszermolekulák körében. A funkciós csoport újszerű módszerekkel történő kialakítására irányuló legújabb törekvések olyan eljárásmodokat eredményeztek, melyek nélkülözik az aminokból kiinduló reakciók esetén szükséges mérgező, illetve nehezen kezelhető reagenseket. Bár a közelmúltban közölt két lépéses szintézismódszer⁸⁵ atomhatékonyság szempontjából előnyös, a bomlékony intermedierek, valamint veszélyes reagensek és azok nagy mennyiségben szükséges feleslegei mégis problémát jelentenek. Ezen problémákat kiküszöbölő áramlásos rendszer kialakítását tűztük ki célul.

II. 2. Karbamidképzési reakció vizsgálata

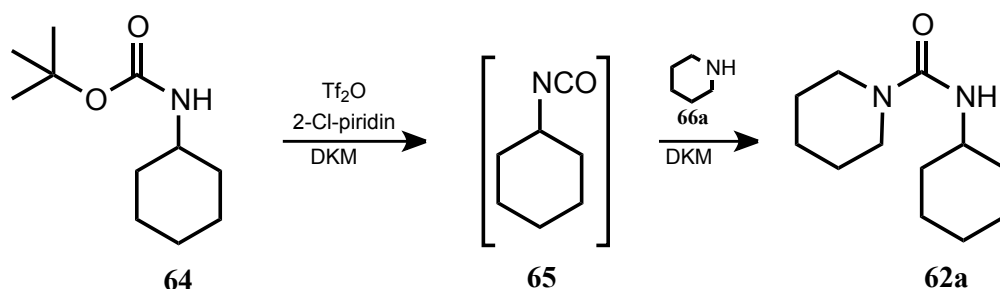
A választott kémiai átalakítás áramlásos rendszerben való fejlesztésének megkezdése előtt szakaszos előkísérletek segítségével validáltuk a vizsgálandó reakciókat. A kétlépéses szintézist elsőként az irodalmi leírásban szereplő szakaszos körülményeket reprodukálva reprezentatív Boc-védett fenil-alanin-metilészter (**57**) és benzilamin szubsztráttal hajtottuk végre. Mivel eredményeink a leírtakkal azonosnak bizonyultak, a terméket (**58**) jó termeléssel nyertük. A módszert ezután kiterjesztettük az általunk átalakítani kívánt Boc-származékokra. Vizsgálatainkban a cariprazine (**13**) hatóanyagban jelen lévő dimetil-ciklohexil karbamid szerkezeti egység kialakítását tartottuk szem előtt. Ennek megfelelően egy egyszerűbb, ciklohexil elemet tartalmazó vegyületnek (**62a-e**), valamint egy bonyolultabb, a szóban forgó hatóanyagra jellemző 1,4-*transz*-diszubsztituált ciklohexán vázzal rendelkező vegyületnek (**63a-d**) eltérő szekunder aminokból levezethető származékait kívántuk előállítani (35. ábra).



35. ábra. Kívánt előállítandó karbamidok

Az előkísérletek és a folyamatos rendszer finomhangolásához amin partnernek a nagy mennyiségben rendelkezésünkre álló és jól kezelhető piperidint választottuk.

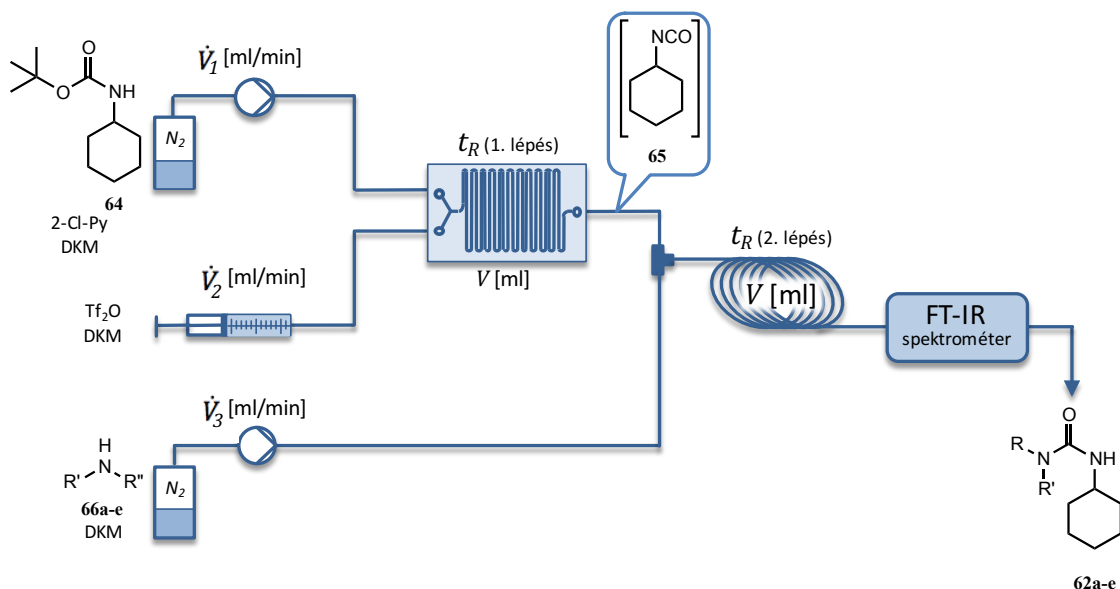
A modellreakció szakaszos kivitelezésére leírt körülmények közül a kevésbé aktív szubsztrátok esetén alkalmas, nagy amin felesleget (9 ekv.) és 20 óra szobahőmérsékletű kevertetést alkalmazó eljárást választottuk. Az eredeti körülmények között, optimalás nélkül közepes (48%) kihozattal jutottunk a várt termékhez (36. ábra).



36. ábra. Karbamidképzés ciklohexilaminnal

II. 3. Áramlásos kémiai rendszer felépítése és finomhangolása

Az átalakítás diklórmetános (DKM) oldatban történik, a szakaszos előkísérletek során nem tapasztaltunk kiválást vagy inhomogenitást, így a folyamatos üzemű megvalósításra alkalmasnak találtuk. A kétlépéses *one-pot* eljárást alapul véve két kapcsolt áramlásos mikroreaktorból álló rendszert építettünk ki (37. ábra). Így megoldható a keletkező izocianát (21) azonnali továbbalakítása, és a bomlásából adódó termelésesökkenés is megelőzhető.



\dot{V} Egyes reagensek oldatának áramlási sebessége [ml/min]

t_R Tartózkodási idő az egyes reaktorokban [min]

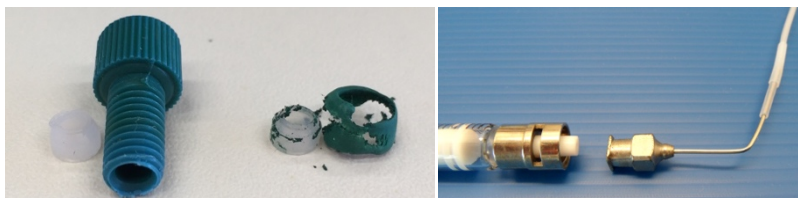
V Reaktortérfogat [ml]

37. ábra. Kiépített áramlásos kémiai rendszer

A tervezett rendszerben a pumpák által szállított Boc-védett amin (**64**) és a 2-klórpíridin oldata (\dot{V}_1), valamint a trifluormetánszulfonsav-anhidrid (\dot{V}_2) az üveg chipreaktorban találkozik, ahol izocianát (**65**) képződése közben reagálnak. A reaktorból kilépő elegy és a 3. számú pumpából érkező amin (**66a-e**) oldata (\dot{V}_3) egy T-mixerben keveredik össze, ahonnan egy teflon *coil* reaktorba jutva teljes konverzió mellett termék (**22**) képződik. A *coil* reaktorból kilépő reakcióelegy összetételét átfolyó küvettás Bruker ALPHA FT-IR spektrométerrel⁸⁶ vizsgáljuk (37. ábra).

Az áramlásos rendszer kialakításának fontos követelményei a stabilitás és a robusztusság, ugyanis nagyobb mennyiségű termék előállításához a rendszer hosszabb ideig történő, zavartalan működése szükséges, miközben az apró, kivédhetetlen változások nem befolyásolják jelentősen a termékáram összetételét. Ilyen stabilitást és robusztusságot befolyásoló tényező a reagensek korrozivitása, a bepumpált oldatok áramlásának egyenletessége, valamint buborékmentessége.

A felhasznált reagensek közül a korrozív trifluormetánszulfonsav-anhidrid kezelése jelenti a legnagyobb problémát. A Syrris Asia mikroreaktor⁸⁷ üvegből, a *coil* reaktor valamint a rendszer további elemeit összekötő csövek is poli(tetrafluor-etilén)-ből (PTFE) készültek, melyek az anhidriddel szemben ellenállóak, így a legnagyobb figyelmet a reagens rendszerbe juttatása igényeli. A reagens híg diklórmetános oldatának gőzei megtámadták a reagenstároló edényhez csatlakozó műanyag alkatrészeket, így azok rövid időn belül rugalmatlanná váltak, majd el is törtek. A poli(éter-éter-ke-ton)-ből (PEEKTM) készült csatlakozók, fecskendőportok illetve műanyag fecskendők szintén degradálódnak az anhidriddel történő érintkezés során (38. ábra, bal oldal). A megoldást az jelentette, hogy a trifluormetánszulfonsav-anhidrid hígítatlan, 1M-os diklórmetános oldatát kizárólag üveg és teflon alkatrészekből álló Hamilton-fecskendőbe töltöttük, melyet saját készítésű, rozsdamentes acélból és PTFE csőből összeállított csatlakozáson keresztül (38. ábra, jobb oldal), Cole-Parmer fecskendőpumpával⁸⁸ alacsony sebességgel juttattunk a reaktorba.

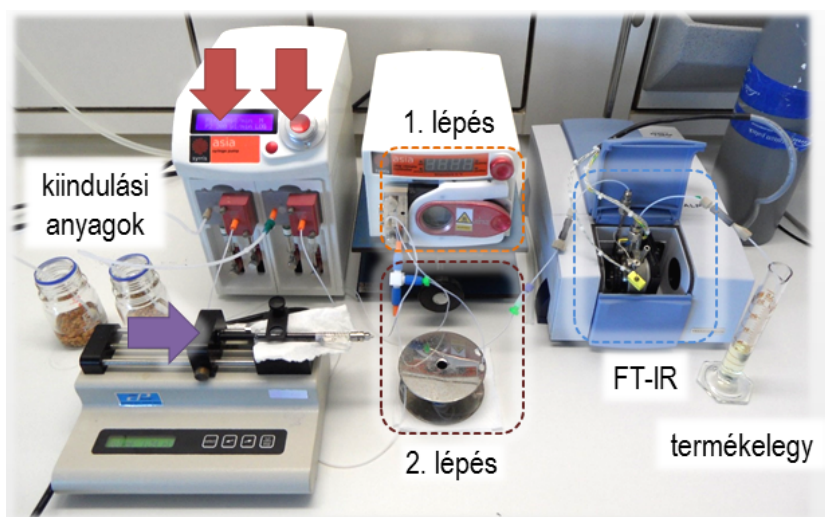


38. ábra. A trifluormetánszulfonsav-anhidrid korrozív hatása

A reagensek diklórmetános oldatainak szállítására kezdetben Knauer Azura HPLC pumpákat⁸⁹ alkalmaztunk, melyek buborékmentes áramlást biztosítottak és kémiai ellenállóak

bizonyultak, azonban a trifluormetánszulfonsav-anhidrid bejuttatására szolgáló Cole–Parmer fecskendőpumpával egy időben üzemeltetve pulzáló áramlást tudnak csak biztosítani, ami reprodukálhatatlan eredményeket szolgáltatott. Egyenletesebb áramlás érhető el a hasonló áramlási sebességek kezelésére képes, két összehangoltan mozgó fecskendőt alkalmazó Syrris Asia pumpával⁹⁰, ezért a továbbiakban ezt alkalmaztuk.

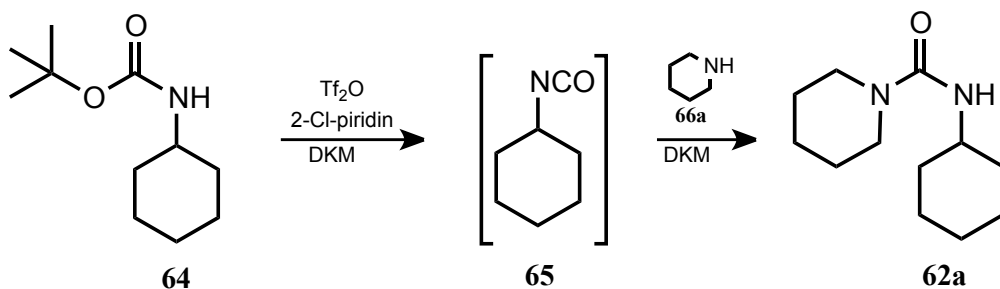
Ebben az összeállításban (39. ábra) a reagensáramok keveredése megfelelő volt, azonban időnként buborékok megjelenése hátráltatta a munkát, mivel befolyásolják a tartózkodási időt, illetve a keveredés minőségét is. Az illékony diklórmetán oldószer a tapasztalataink alapján már szobahőmérsékleten is hajlamos buborékosodásra. A buborékok kiküszöbölésének érdekében a kiindulási oldatokat tartalmazó tartályokat 1 bar N₂ nyomás alá helyeztük (Syrris Asia reagenstároló⁹¹), így a bepumpált oldat már nem tartalmazott buborékokat. Az oldott gázok kizárásának érdekében a reagensok oldatainak elkészítéséhez előzőleg molekulaszitával abszolútizált, majd ultrahanggal gáztalanított diklórmetánt alkalmaztunk.



39. ábra. Kiepített áramlásos kémiai rendszer

II. 4. A modellreakció optimalizálása

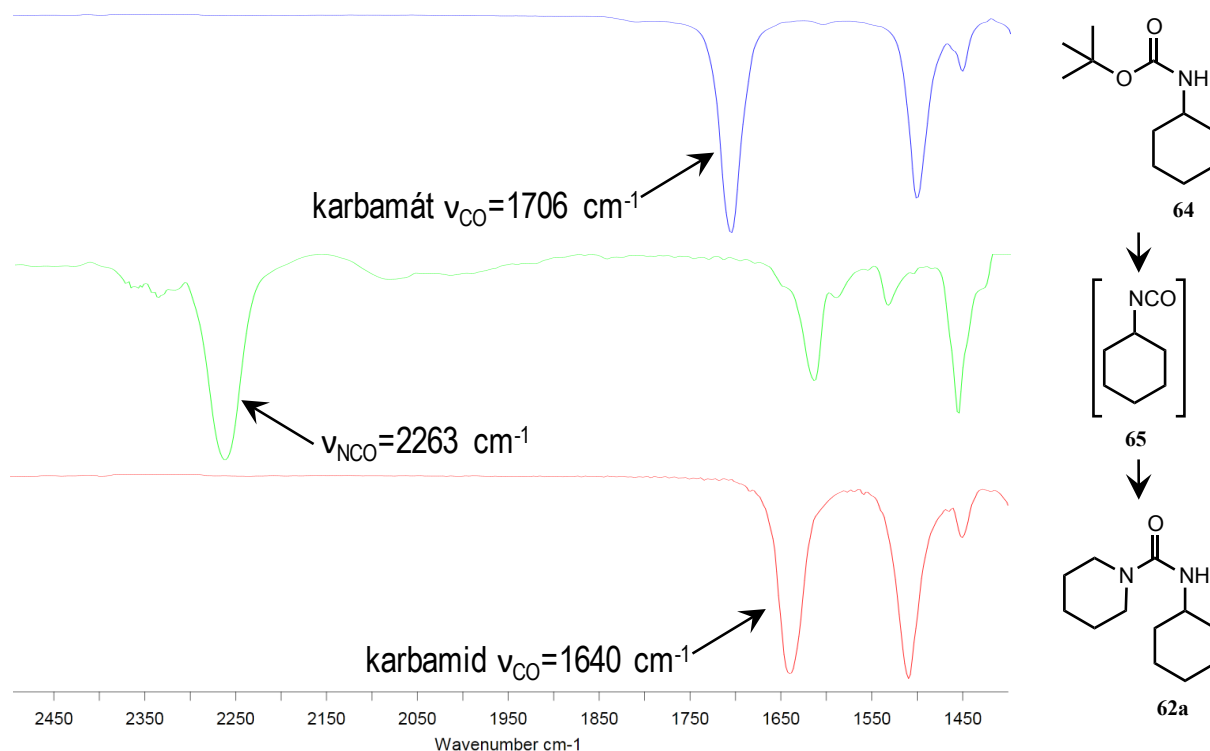
A rendszer optimális működési paramétereinek feltérképezése céljából elsőként a modellreakcióként választott, a Boc-ciklohexilaminból (**64**) és piperidinből (**66a**) levezethető karbamid (**62a**) előállítását vizsgáltuk (40. ábra). A reakciókat szobahőmérsékleten végeztük.



40. ábra. Karbamidképzés Boc-ciklohexilaminból

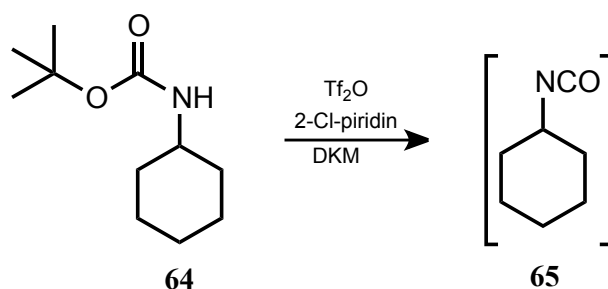
A reakció lefutását két módszerrel is vizsgáltuk: a reakció befagyasztását követő *off-line* analízissel illetve *in-line* FT-IR spektrométerrel. Első esetben a reakcióelegy egy kis hányadát nagy feleslegben lévő 10%-os vizes NaHCO_3 -oldatba vagy alkoholos ammónia-oldatba vezettük, így az izocianát köztiterméket és a trifluormetánszulfonsav-anhidridet is elbontottuk valamint a további reakciót leállítottuk, ezáltal a kiindulási anyag jelenléte vékonyréteg-kromatográfia segítségével meghatározhatóvá vált. Az FT-IR spektrométerrel történő analízis alapja, hogy mind a karbonil-csoport, mind az izocianát funkció infravörös tartományban gerjeszhető, a spektrumon intenzív jelet ad, előbbihez tartozó sáv a szomszédos csoportoktól függően eltérő hullámszámnál jelenik meg. Az első lépés lejátszódását a Boc-karbonilhoz (64) tartozó 1706 cm^{-1} sáv eltűnése és a 2263 cm^{-1} -hez tartozó izocianát (65) jel megjelenése bizonyítja. A második lépés teljesnek tekinthető, amennyiben a 2263 cm^{-1} sáv eltűnik, illetve a 1640 cm^{-1} -nél detektálható termék (62a) karbonil csoportjához tartozó csúcs megjelenik (41. ábra).

Mivel az izocianát rezgéshez tartozó csúcs 2263 cm^{-1} értéke közel esik a gyémánt „vakfoltjához” ($1950\text{-}2250\text{ cm}^{-1}$), az ATR-es fejjel rendelkező FT-IR spektrométer ebben az esetben nem alkalmazható. A transzmissziós elven működő átfolyó küvettás spektrométer nem rendelkezik „vakfolttal”, ezért a reakciókövetésre alkalmas. A spektrumok minden esetben diklórmetán oldószerben felvéve, a tiszta oldószerrel felvett háttérkép levonásával készültek, a $3074\text{-}3039\text{ cm}^{-1}$ és $1290\text{-}1238\text{ cm}^{-1}$ tartományai az oldószer intenzív elnyelése miatt nem értékelhetőek. A $2389\text{-}2289\text{ cm}^{-1}$ intervallumban a légköri CO_2 zavaró hatása miatt egyenetlen alapvonalat észleltünk. Ezek a régiók távol esnek az analát jellemző sávjaiktól, így meghatározását nem zavarták.



41. ábra. Reakciókövetés funkciós csoportok jellemző sávjaival

II. 4. 1. A reakció első lépésének egyszerű optimalálása



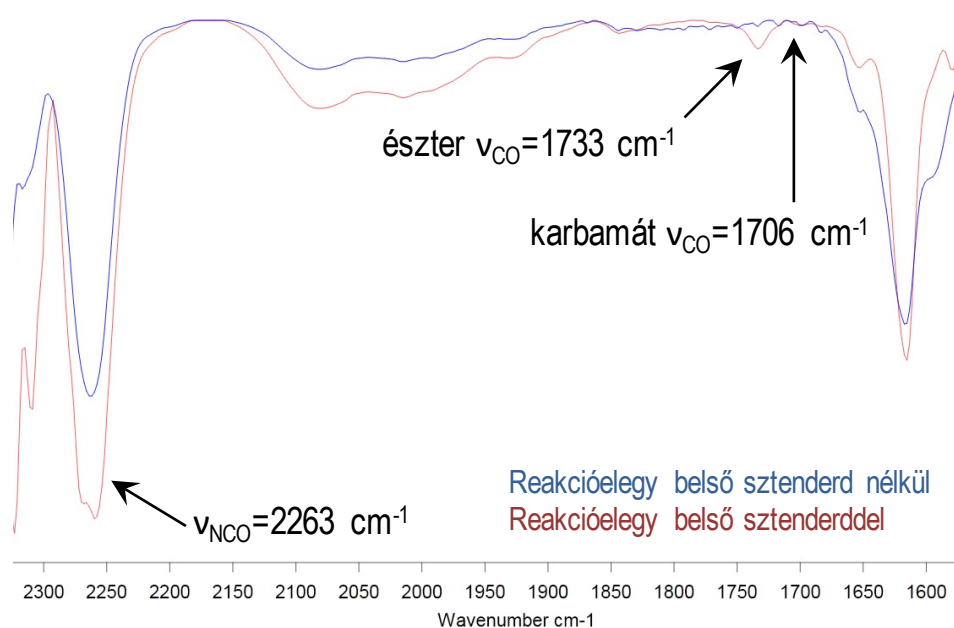
42. ábra. Izocianátképzés

Munkánk kezdetén a Boc-származék (**64**), a 2-klórpíridin és a trifluormetánszulfonsav-anhidrid reakciójának (tehát a vizsgált reakció első lépésének) optimalálását oly módon végeztük, hogy a keletkező izocianát (**65**) csúcs (1640 cm^{-1}) megjelenését, illetve a kiindulási Boc-származék (**64**) csúcsának (1706 cm^{-1}) eltűnését követtük *in-line* FT-IR spektrométerrel. Az ezzel a módszerrel felvett spektrumok alapján a reakció 1 ekvivalens 2-klórpíridin és 1 ekvivalens trifluormetánszulfonsav-anhidrid esetén is látszólagosan teljes konverzióval lejártszódot. Az optimalálást befejezettnek tekintve, a reakcióelegyhez 9 ekvivalens mennyiségű szekunder-amint (**66a**) hozzáadva a spektrumon 1706 cm^{-1} -nél ismét megjelent a kiindulási anyag (**64**) csúcsa. A reakcióelegy összetételét vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőrizve megfigyeltük, hogy az elegy valóban jelentős mennyiségű Boc-származékot (**64**) tartalmazott. Az első lépés

vizsgálatát kiegészítettük *off-line* analitikai vizsgálattal is, így kiderült, hogy bár a spektrumról továbbra is teljes konverzió olvasható le, a *quench*-elt reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata jelzi a kiindulási anyag jelenlétét.

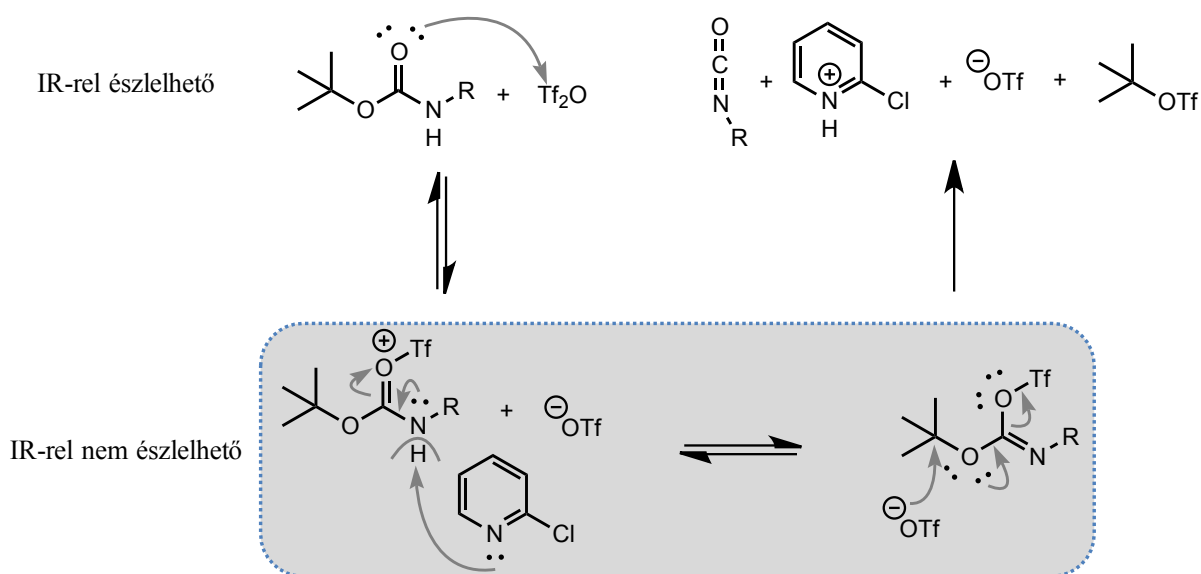
A megfigyeléseket kétféleképpen magyarázhatjuk. Elképzelhető, hogy az intenzív izocianát sáv mellett a kis mennyiségű kiindulási anyag által okozott kis intenzitású jel beleolvad a spektrum alapvonalába. Másrészt a reakció mechanizmusa magában rejthet olyan intermediereket, melyeket nem észlelünk, de megfelelő körülmények között reverzibilisen visszaalakulhatnak a kiindulási anyaggá (64).

Ennek eldöntésére érzékenység-vizsgálatot végeztünk. A kiindulási elegyhez inertnek tekinthető etil-acetát belső sztenderdet adtunk, melynek koncentrációja a Boc-származék (65) mennyiségének 5%-a. Az etil-acetát karbonil-csoportjának rezgése az IR spektrumon diklórmétanos oldatban 1733 cm^{-1} -nél jelenik meg, elkülönülve a reakcióelegy többi komponensének csúcsaitól. Az első lépést így kivitelezve, a kiindulási anyag 1706 cm^{-1} -hez tartozó csúcsa nem, az 5%-ban jelen lévő belső sztenderd azonban megjelent a spektrumon (43. ábra), ami arra enged következtetni, hogy a kiindulási anyag koncentrációja sem haladja meg a bemérési koncentráció 5%-át.

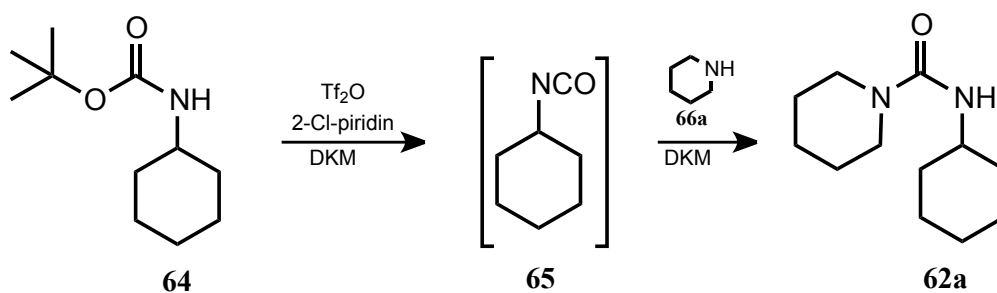


43. ábra. Érzékenységvizsgálat

Ez az eredmény alátámasztja egy olyan reakciómechanizmus lehetőségét, melyben fellépő intermedierek jelenléte az IR spektrométerrel nem mutatható ki (44. ábra). Ezeknek a köztitermékeknek egyensúlyi reakció esetén lehetősége van kiindulási anyaggá visszaalakulni, ezáltal a második lépés körülményei között ismét megjelenhet a Boc-származék (65).

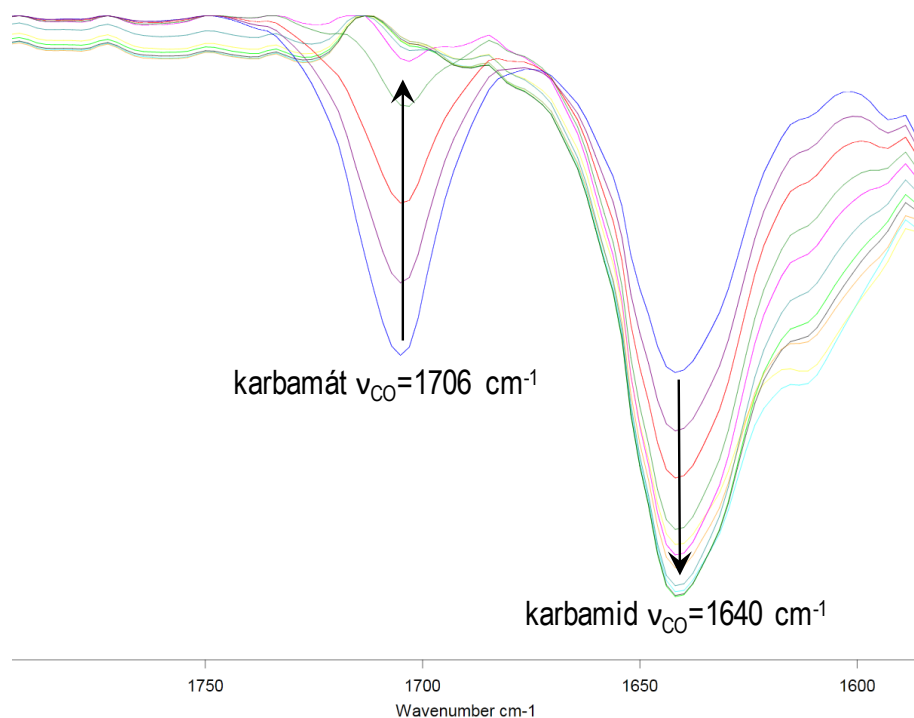


II. 4. 2. A reakció első lépésének *in-line quench*-csel történő optimalizálása



45. ábra. Optimalizálás *in-line quench*-csel

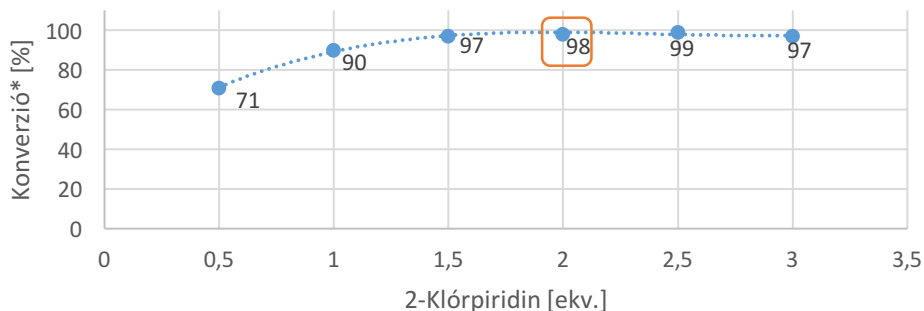
Ezen tapasztalatokból okulva a továbbiakban a keletkező izocianátot (**65**) nagy feleslegben (9 ekv.) vett piperidinnel (**66a**) elreagáltattuk és az így keletkező karbamidot (**62a**) észleltük az FT-IR spektrométerrel. Ezzel az *in-line quench* módszerrel a kiindulási Boc-származék (**64**) 1706 cm^{-1} -hez tartozó csúcsának eltűnését, valamint a karbamid termék (**62a**) 1640 cm^{-1} -hez tartozó csúcsának megjelenését figyeltük (46. ábra).



46. ábra. Reakcióoptimalás IR-követéssel. Trifluormetánszulfonsav-anhidrid mennyiségének változtatása 0,5 és 1,5 ekvivalens között.

A konverziók kvantitatív meghatározásához az egyes csúcsok integrálját választottuk. A csúcsok alatti területek egymáshoz viszonyított százalékos értéke adja a konverziót. Az első lépés esetén ez az érték a termékcsúcs valamint a kiindulás anyag csúcsához tartozó integrál aránya. A második lépés vizsgálatakor a termék és az izocianát intermedier integrálarányát vettük figyelembe. A zajos alapvonal azonban mérési hibához vezethet, ezért az optimalás során 90%-os határ fölött teljesnek tekintettük a konverziót.

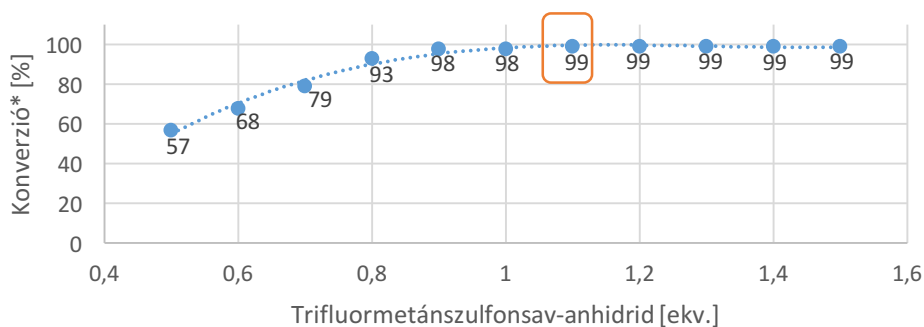
Elsőként a 2-klórpíridin szükséges mennyiségének csökkentését végeztük 1 ekvivalens trifluormetánszulfonsav-anhidrid jelenlétében (1. diagram). A korábbi, ezzel azonos mennyiségekkel végzett kísérletek vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatának eredményét alátámasztja, hogy 1 ekvivalens 2-klórpíridin alkalmazása esetén a konverzió értéke 90% volt. Érdekes, hogy a reagens mennyiségét 0,5 ekvivalensre csökkentve a várt 50%-os konverzió helyett a reakció 71%-ban lejátszódott. 1,5, illetve 2 ekvivalens 2-klórpíridint alkalmazva a konverzió növekedést mutatott. A reagensfelesleget tovább növelve azonban nem történt változás, ezért a további kísérletekhez klórpíridin mennyiségét 2 ekvivalensnek választottuk.



1. diagram. Első lépés konverziója* a 2-klórpíridin mennyiségének függvényében, Tf₂O 1 ekv.

*FT-IR spektrum csúcs alatti területek arányai alapján

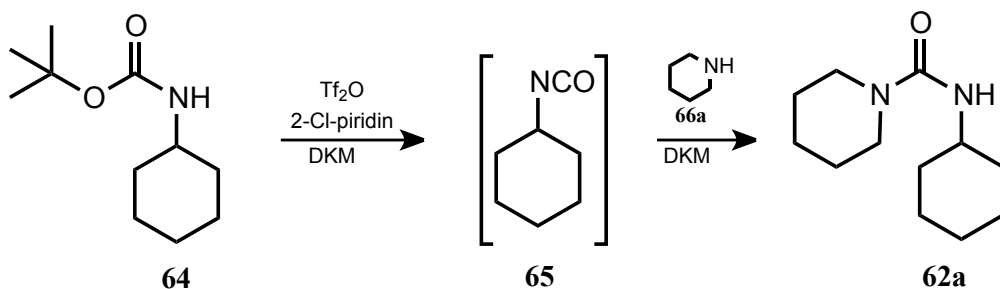
Ezután a trifluormetánszulfonsav-anhidrid mennyiségét optimaltunk hasonló elven, melyről elmondható, hogy bár már 0,9 ekvivalens anhidrid alkalmazása esetén is 98%-os konverzió figyelhető meg, az esetleges víznyomok jelenlétében bekövetkező hidrolízis miatt mégis szükségesnek tartottuk 1,1 ekvivalens reagens alkalmazását. Ebben az esetben a konverzió 99%, az első lépés teljesnek tekinthető (2. diagram).



2. diagram. Első lépés konverziója a trifluormetánszulfonsav-anhidrid mennyiségének függvényében, 2-Cl-Py 2 ekv.

*FT-IR spektrum csúcs alatti területek arányai alapján

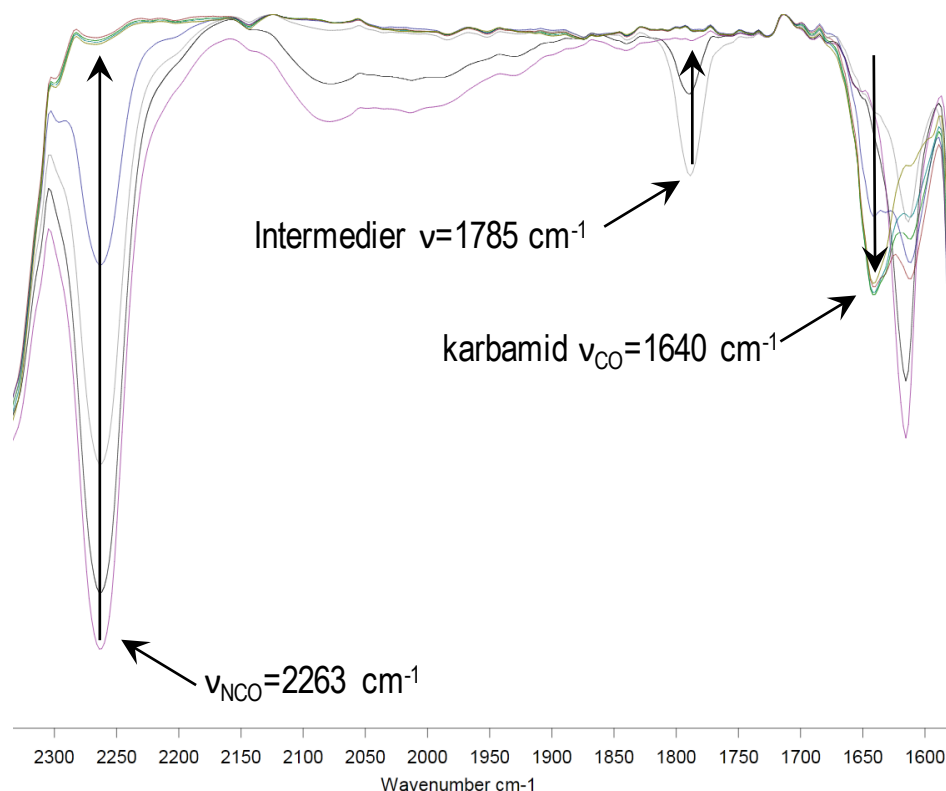
II. 4. 3. A reakció második lépésének optimalása



47. ábra. Karbamidképzés optimalása

Az első lépés sikeres optimalálása után a piperidin (**66a**) ekvivalens mennyiségének csökkentése volt a feladat. A második lépés teljesnek tekinthető, amennyiben a 2263 cm^{-1} -nél lévő izocianát (**65**) sáv nem jelenik meg, illetve a 1640 cm^{-1} -nél detektálható a termék (**62a**) (48. ábra).

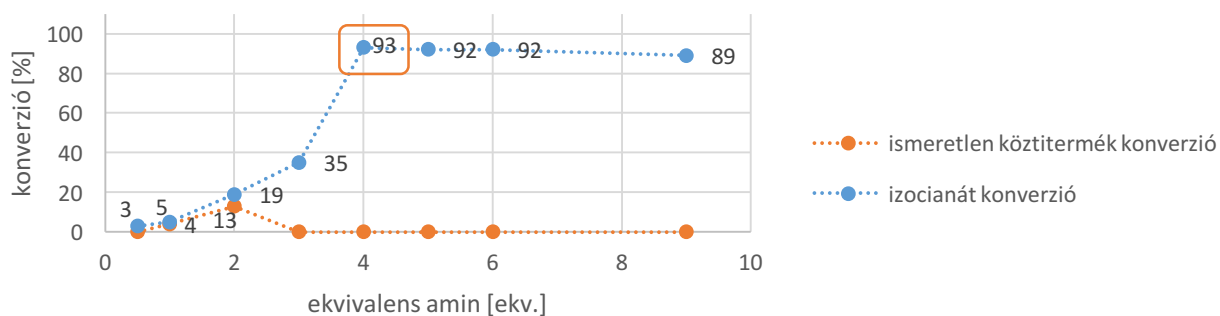
Amennyiben a szakaszos reakcióban optimálisnak talált (1. táblázat; 1. sor) reagens mennyiségekkel áramlásos rendszerben dolgoztunk, már alacsony, 30 másodperces tartózkodási idővel is 20%-kal jobb termelést értünk el (1. táblázat; 2. sor). Az amin komponens mennyiségét csökkentve az izocianát (**65**) csúcs megjelenését figyeltük meg.



48. ábra. Második lépés optimalálása IR-követéssel. Piperidin mennyiségének változtatása 0,5 és 9 ekvivalens között.

Kísérleteim során az amin (**66a**) feleslegét 9 ekvivalensről csökkentve vizsgáltam a konverzió változását (3. diagram). Az eredményekből látható, hogy a legmagasabb konverzió 4 ekvivalens piperidin jelenlétében érhető el. A reagens a mennyiségének további csökkentése során azonban az izocianátkonverzió jelentős visszaszorulása figyelhető meg. Amennyiben 1, illetve 2 ekvivalens amint adtunk a reakcióhoz, egy másik, 1785 cm^{-1} hullámhossznál detektálható IR-aktív intermediér is megjelent, az átalakulás további romlását vonva maga után. A 4 ekvivalens piperidinnel végrehajtott kísérlet esetén a termelés 97%-os értéke a szakaszos reakcióhoz, valamint a 9 ekvivalenssel kivitelezett reakcióhoz képest jelentős javulást mutatott (1. táblázat; 4. sor vs 1. és 3. sorok) képest jelentős javulást mutatott. Az eltérés a 97%-os termelés és 93%-os konverzió között alapvonal-zaj problémára vezethető vissza. Mivel az

alapvonal nem egyenes, a kiindulási anyag (**64**) csúcsa alatti terület nem határozható meg pontosan (3. diagram).



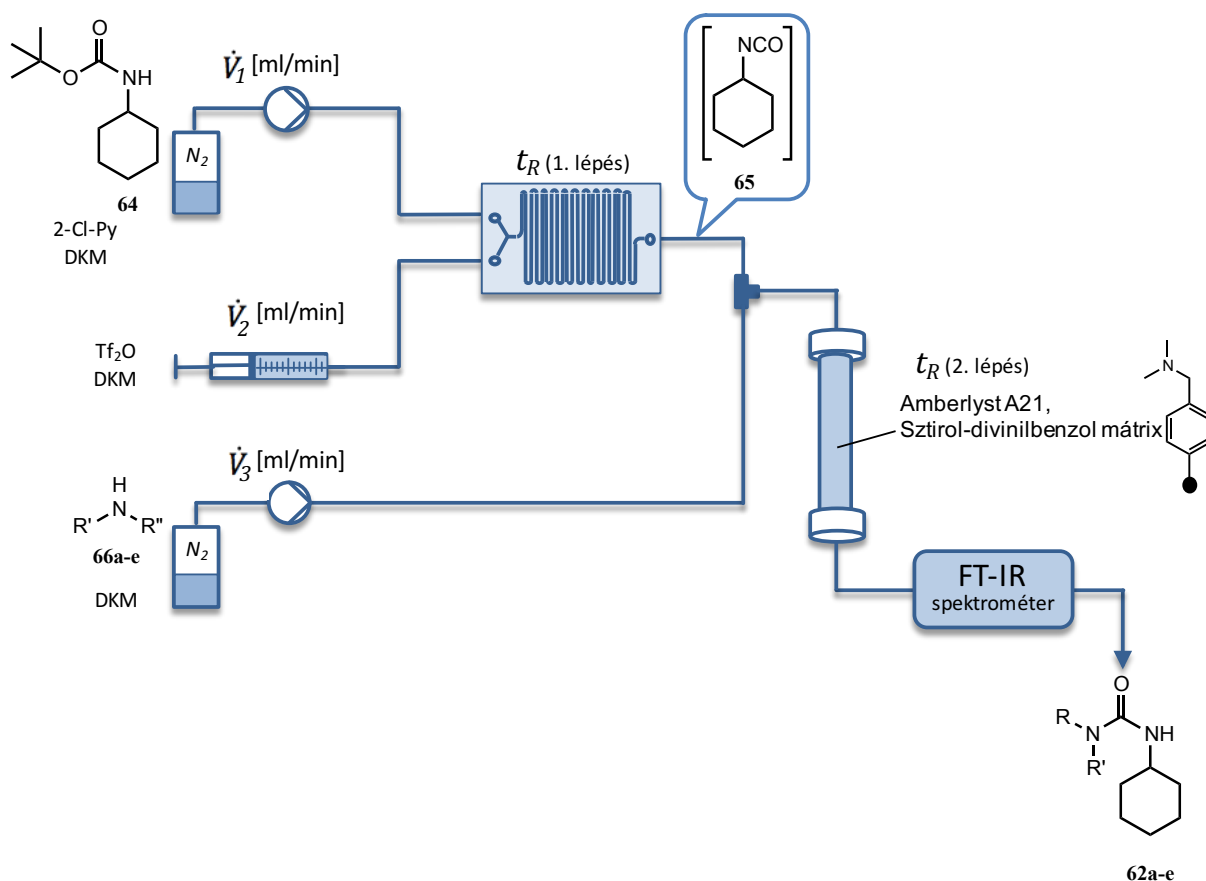
3. diagram. Konverzió a trifluormetánszulfonsav-anhidrid mennyiségének függvényében.

*FT-IR spektrum csúcs alatti területek arányai alapján

Sorszám	Ekvivalens			Tartózkodási idő [s] (1. lépés)	Tartózkodási idő [s] (2. lépés)	Termelés [%]
	2-klórpipridin [ekv.]	Tf ₂ O [ekv.]	Piperidin [ekv.]	t _{R1}	t _{R2}	
1.	3	1,5	9	szakaszos reakció		48
2.	3	1,5	9	20	10	68
3.	2	1,1	9	24	48	72
4.	2	1,1	4	33	93	97
5.	2	1,1	1	33	218**	84

1. táblázat. A modellreakció optimalizálásának lépései áramlásos rendszerben (a feltüntetett körülmények között mindkét lépés teljes konverzióval lejátsszódik, **Ioncserélő gyantával)

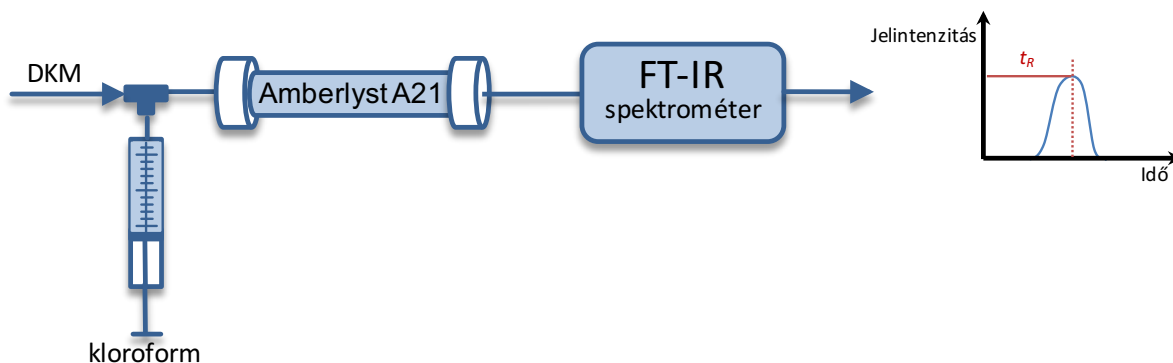
A második lépéshez szükséges nagy aminfelesleg (**66a**) csökkentésének érdekében a *coil* reaktort bázikus ioncserélő gyantával (Amberlyst® A21, sztirol-divinilbenzol mátrix, amin forma) töltött oszlopra cseréltük (49. ábra).



49. ábra. Áramlásos kémiai rendszer töltött oszloppal

Két különböző méretű Omnifit[®] oszlopot is alkalmaztunk. A kisebb méretű⁹², üres állapotban 0,63 ml belső térfogattal (~0,19 g töltet), a nagyobb méretű⁹³ üres állapotban 3,4 ml belső térfogattal (~1 g töltet) rendelkező oszlop.

A nagyobb gyantával töltött ág szabad belső térfogatának meghatározását az FT-IR spektrométer segítségével, impulzusvarrást alkalmazva végeztük (50. ábra). A rendszerben ismert sebességgel tiszta diklórometán oldószert áramoltattunk, majd az oszlop előtt egy T-mixerbe fecskendő segítségével kis mennyiségű kloroformot juttattunk. Mivel a kloroform IR spektruma 1520 cm⁻¹-nél egy a diklórometán spektrumában nem szereplő csúcsot tartalmaz, a koncentrációmaximum a sorozatban, rövid időközönként felvett spektrumokról leolvashatóvá vált. A kísérletet több sebességgel elvégezve kalibrációs görbe segítségével határoztuk meg a gyanta szabad belső térfogatát, mely 1,61 ml-nek adódott. A szabad belső térfogat ismeretében a reakcióelegy tartózkodási ideje kiszámítható.



50. ábra. Szabad belső térfogat meghatározása

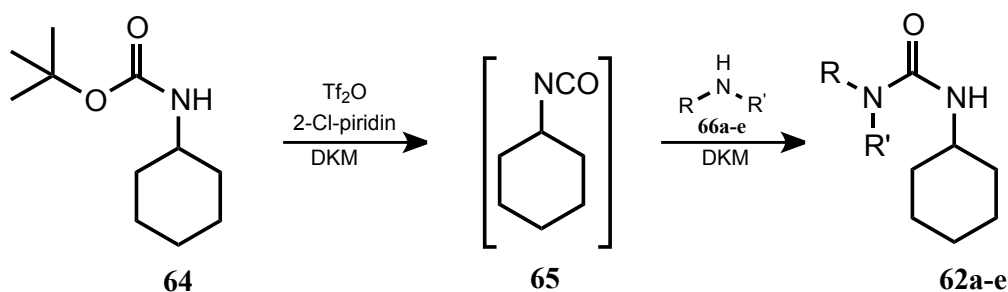
A kisebb méretű gyantával végzett kísérletek konverziói nem mutattak javulást az 1 ml-es *coil* reaktorhoz képest, a gyanta hatása nem jelentkezik, feltehetően hamar kimerül az oszlop.

A nagyobb Omnifit[®] oszlopban a gyanta lokálisan nagy aminkoncentrációja hatékony báziskatalízist biztosított, az amin reakciópartner ekvivalens mennyiségét 84%-os termelés mellett sikerült minimalizálni, így a piperidin (**66a**) 1 ekvivalens mennyiségben, felesleg nélkül elegendő (1. táblázat; 5. sor).

Problémát jelent azonban, hogy a gyanta hamar elveszíti aktivitását, mivel a töltet szerepe nem csupán katalitikus, ugyanis az első lépésben keletkező 2-klórpíridínium sókból a gyanta bázikus csoportjai a gyenge bázis 2-klórpíridint felszabadítják, miközben a gyanta amin funkciós csoportjai triflát sókká alakulnak. A hamar kimerülő, cserét vagy regenerálást igénylő gyanta a reakció folyamatos üzemű kivitelezését gátolja.

II. 5. Új származékok előállítása *tert*-Butil-ciklohexilkarbamáttól (*N*-Boc-ciklohexilaminból) áramlásos rendszerben

A karbamidképzést *N*-Boc-ciklohexilaminból (**64**) kiindulva további szekunder aminokkal (**66a-e**) is elvégeztük (51. ábra, 2. táblázat).

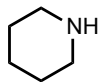
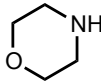
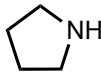
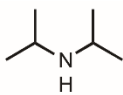
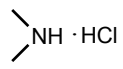


51. ábra. Karbamidképzés szekunder-aminokkal Boc-ciklohexilaminból

A modellreakcióval (2. táblázat; 1. sor) egyező első lépés paramétereit nem módosítottuk, a második lépés paramétereit a szekunder amin reaktivitásának megfelelően optimáltuk. Míg a

pirrolidin (**66c**) esetén a reagens további csökkentésére volt lehetőség (2. táblázat; 3. sor), a morfolin (**66b**) már nem bizonyult elég reaktívnak (2. táblázat; 2. sor), a mennyiségét 7 ekvivalens alá részleges átalakulást figyeltünk meg. A sztérikusan gátolt diizopropil-amint (**66d**) alkalmazva csak 9 ekvivalens adagolása esetén figyeltünk meg teljes konverziót (2. táblázat; 4. sor). Ezt a reakciót szakaszos eljárással is végrehajtottunk, termelése 32%-nak adódott, mely alátámasztja elméletünket a csökkent reakciókészségről. A dimetil-amin (**66e**) hidroklorid formában állt rendelkezésre (2. táblázat; 5. sor), a hozzáadott TEA egy része a só felszabadítására fordítódik, az összes szabad amin mennyisége (4,5 ekv.) összemérhető a piperidin esetén használt mennyiséggel.

A kísérleti eredmények alapján megállapítható, hogy a felhasznált szekunder aminok (**66a-e**) közül a pirrolidin (**66c**) a leginkább reakcióképes, ezt bizonyítja a szükséges 3,5 ekvivalens mennyiség, illetve a 88%-os termelés is. A beállított rendszerek stabilnak bizonyultak, így 20 perc alatt 42,2-53,3 mg terméket (**62a-e**) állítottunk elő stacioner állapotú működés mellett. Ilyen termelékenység mellett 8 óra alatt akár 1-1,3 g termék (**62a-e**) is izolálható.

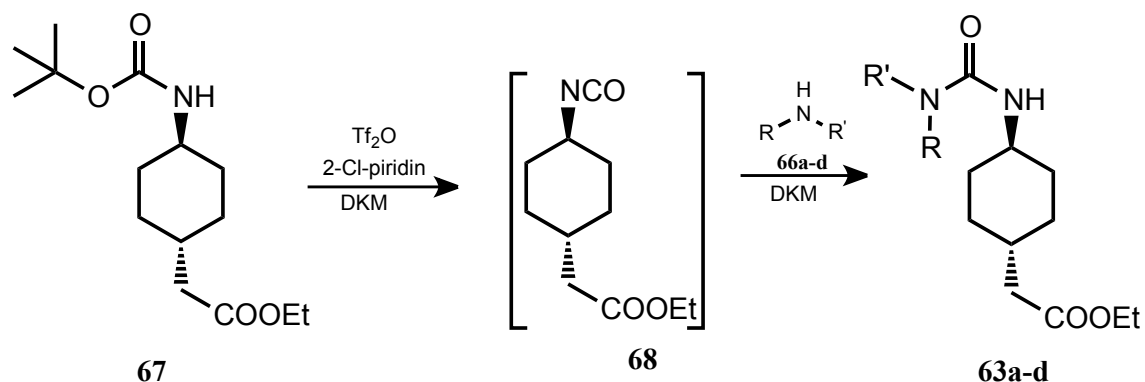
Sorszám	Amin reagens	Amin neve	Amin [ekv]	Trietil-amin [ekv]	Tartózkodási idő (2. lépés) [s]	Termelés [%]
1.		piperidin 66a	4	-	93	97 (62a) (szakaszos eljárás: 48)
2.		morfolin 66b	7	-	76	79 (62b)
3.		pirrolidin 66c	3,5	-	97	88 (62c)
4.		diizopropil-amin 66d	9	-	48	74 (62d) (szakaszos eljárás: 32)
5.		dimetil-amin hidroklorid 66e	1,5	4,5	90	83 (62e)

2. táblázat. Karbamidképzés N-Boc-ciklohexilaminból szekunder aminokkal áramlásos rendszerben (az első lépésben 2 ekv.

2-klórpipridint és 1,1 ekv. Tf₂O-et alkalmaztunk, a tartózkodási idő 33s)

II. 6. Származékok előállítása etil-2-(*transz*-4-((*tert*-butoxikarbonil)amino)ciklohexil)acetátból (*transz*-Boc-észterből) áramlásos rendszerben




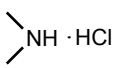
A cariprazine (**13**) szintézisében található karbamidképzési lépés kiindulási anyaga egy több szubsztituenst tartalmazó vegyület, mely helyett a szintézis egy másik, szintén Boc-védőcsoportot, de kevesebb szubsztituenst tartalmazó intermedierjét,⁹⁴ a *transz*-Boc-észtert (**67**) választottuk. A karbamidképzést a korábban felhasznált szekunder aminokkal (**66a-d**) *transz*-Boc-észterből (**67**) kiindulva is elvégeztük (52. ábra, 3. táblázat).



52. ábra. Karbamidképzést *transz*-Boc-észterből

Az *N*-Boc-ciklohexilaminnal (**64**) végzett modellreakció első lépésének paramétereit nem módosítottuk, a második lépés paramétereit ismét a szekunder amin (**66a-d**) reaktivitásának megfelelően optimáltuk. Ebben az esetben a piperidinnel (**66a**) végzett reakció termelése alacsonyabbnak, 64%-nak adódott (3. táblázat; 1. sor). A morfolinnal (**66b**) végzett reakció a modellreakcióval összehasonlítva javulást mutatott, az amin mennyiségét 4,5 ekvivalensig sikerült csökkenteni (3. táblázat; 2. sor). Pirrolidint (**66c**) alkalmazva szekunder aminként a reakció termelése a modellreakcióval azonos ekvivalensmennyiségek mellett 10%-kal alacsonyabbnak bizonyult (3. táblázat; 3. sor). A szükséges dimetil-amin hidroklorid (**66d**) és TEA mennyisége az *N*-Boc-ciklohexilaminnal (**64**) végzett reakcióval azonos mennyiségek mellett termelése kis javulást mutatott (3. táblázat; 4. sor).

A kísérleti eredmények alapján megállapítható, hogy a felhasznált szekunder aminok (**66a-d**) szükséges mennyiségét a ciklohexilgyűrűn lévő szubsztituens nem befolyásolta. Termelésben a legnagyobb különbség a piperidin (**66a**) esetén figyelhető meg, azonban a morfolin (**66b**) ekvivalens mennyisége ezzel a Boc-származékkal (**64**) szemben mutatott nagyobb reaktivitásának köszönhetően tovább csökkenthetővé vált. A beállított rendszerekkel 20 perc alatt 56,6-77,8 mg terméket (**63a-d**) állítottunk elő stacioner állapotú működés mellett. Ilyen termelékenység mellett 8 óra alatt akár 1,4-1,9 g termék (**63a-d**) is izolálható.

Sorszám	Amin reagens	Amin neve	Amin [ekv]	Trietil-amin [ekv]	Tartózkodási idő (2. lépés) [s]	Termelés [%]
1.		piperidin 66a	4	-	93	64 (63a) (szakaszos eljárás: 69)
2.		morfolin 66b	4,5	-	90	87 (63b)
3.		pirrolidin 66c	3,5	-	97	78 (63c)
4.		dimetil-amin hidroklorid 66d	1,5	4,5	90	86 (63d) (szakaszos eljárás: 65)

3. táblázat. Karbamidképzés szekunder aminokkal áramlásos rendszerben (az első lépésben 2 ekv. 2-klórpíridint és 1,1 ekv. Tf₂O-et alkalmaztunk, a tartózkodási idő 33s)

III. KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA

III. 1. Alkalmazott készülékek és eljárások, szerkezetvizsgálati eredmények

A reakciók vékonyréteg-kromatográfiás követéséhez alumínium hordozón lévő Merck gyártmányú Kieselgel 60 F₂₅₄ abszorbenst használtunk, az előhíváshoz etanosos 0,1%-os ninhidrin oldatot alkalmaztunk.

A reakcióelegyek tisztítása flash-kromatográfiásan történt, melyhez szilikagél abszorbenst használtunk. A Teledyne Isco CombiFlash[®] Rf 150 készülékhez 4 g-os szilikagél oszlopot alkalmaztunk, az eluensek áramlási sebessége együttesen 9 ml/perc volt. A detektálás a porlasztásos fényszórás elvén működő ELS-detektor segítségével történt.

Az előállított termékek tisztaságát és szerkezetét ¹³C és ¹H NMR spektroszkópiával,* valamint nagy felbontású tömegspektrometriával (HRMS) igazoltuk. Az NMR felvételek 25 °C-on, Agilent (Varian) NMRS-500 készülékkel, 126 MHz-en (¹³C) és 500 MHz-en (¹H), DMSO-d₆ oldószerben készültek. A kémiai eltolódás értékek tetrametil-szilánra (TMS) vonatkoztatottak, nagyságukat ppm egységben adtuk meg.

ESI-HRMS méréseinket Thermo LTQ-FT Ultra tömegspektrométerrel (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) végeztük elektro-porlasztásos ionizáció alkalmazásával, pozitív polaritás mellett. A mintákat MeOH-ban oldottuk és az oldatot folyadékpumpa segítségével (10 μL/perc áramlási sebesség) juttattuk az ESI ionforrásba.

Az ionforrás paramétereit a következő értékekre állítottuk: 280°C iontranszfer kapilláris hőmérséklet; 3,6-4,9 kV forrás feszültség; 70-120 V „tube” lencse feszültség.

A készülék felbontását 50000 FWHM-re állítottuk be 400 *m/z* értéknél.

Az adatgyűjtést és kiértékelést Xcalibur 2.1 szoftverrel végeztük (Thermo Fisher Scientific Inc.).[†]

EI-HRMS nagyfelbontású méréseinket Finnigan MAT 95XP (Finnigan, Bremen, Germany) tömegspektrométeren végeztük, elektron ionizáció (EI) alkalmazásával, pozitív polaritás mellett. A mintákat direkt mintaadagoló segítségével juttattuk az ionforrásba.

* A hozzárendelések megadásánál – az elnevezésektől függetlenül – a ciklohexil-gyűrűben az aminocsoportot hordozó szénatom egységen az 1-es számot kapja. A gyűrűs szekunder amin egység számozása a N-atomtól kezdődik, mely az 1' számot kapja.

[†] Adatok megadása: [M+H]: mért monoizotópos tömege a protonált molekulaionnak; EM: az adott elemi összetételből számolt, várt monoizotópos pontos tömeg; Delta: eltérés, melyet a következőképpen számolunk: Delta = ([M+H]-EM)/EM*1000000, dimenziója ppm.

Az ionforrás paramétereit a következő értékekre állítottuk: ionforrás hőmérséklet: 220°C; elektronenergia: 70 eV; katódáram: 0,4 mA.

A méréseket „peak matching method” technikával végeztük perfluorokerozin referencia vegyület alkalmazásával.

Az adatgyűjtést és kiértékelést Xcalibur 2.0 SR2 szoftverrel végeztük (Thermo Fisher Scientific Inc.).[‡]

Az olvadáspontokat Stanford Research Systems EZ-Melt MPA120 olvadáspontmérő készülékkel ellenőriztük.

A termékekről, valamint az áramlásos rendszerben végzett kísérletekről készült IR spektrumok felvétele Harrick TFC-S13-3 100 µm optikai úthosszal, ZnSe ablakkal rendelkező átfolyó folyadékcellával felszerelt Bruker ALPHA FT-IR spektrométerrel történt, diklórmetános oldatban, a tiszta oldószerrel felvett háttérkép levonásával. A spektrum 3074-3039 cm⁻¹ és 1290-1238 cm⁻¹ tartományai az oldószer intenzív elnyelése miatt, a 2389-2289 cm⁻¹ a légköri CO₂ zavaró hatása miatt nem értékelhetőek. A spektrumok minden esetben 16 *scan* felvételével készültek.

III. 2. *tert*-Butil-ciklohexilkarbamát (64) előállítása

Egy 50 ml-es gömblombikban 1,15 ml (10 mmol) ciklohexil-amint 6 ml etanolban oldunk, hozzáadunk 3,18 g (30 mmol; 3 ekv) nátrium-karbonátot, majd részletekben hozzáadagolunk 2,52 g (11,5 mmol; 1,15 ekv.) di-*tert*-butil-dikarbonátot. A heterogén reakcióelegyet 40 percen keresztül nitrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten kevertetjük.

A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiásan (eluens: hexán – etilacetát 3:1 arányú elegye) ellenőrizzük.

Az szuszpenziót „Celite”-en szűrjük, csökkentett nyomáson bepároljuk.

A bepárlási maradékot 5 ml hexánban forrón oldjuk, melyből lehűlve kristályosodik a termék, melyet szűrünk és levegőátszívattal szárítunk.

Nyerhető: 1,4 g (70%) fehér krisályos anyag

$R_f = 0,74$ (hexán – etilacetát 3:1 arányú elegye)

Olvadáspont: 78,3-80,6 °C (Irodalmi: 75-79 °C)⁹⁵

IR: konzisztens az irodalmi spektrális adatokkal.⁹⁵

¹H-NMR, ¹³C-NMR: konzisztens az irodalmi spektrális adatokkal.⁹⁶

[‡] Adatok megadása: [M]: mért monoizotópos tömege a gyökkation molekulaionnak; EM: az adott elemi összetételből számolt, várt monoizotópos pontos tömeg; Delta: eltérés, melyet a következőképpen számolunk: Delta = ([M]-EM)/EM*1000000, dimenziója ppm.

III. 3. Etil-2-(*transz*-4-((*terc*-butoxikarbonil)amino)ciklohexil)acetát (67) előállítása

Az előállítás menete minden tulajdonságában megegyezik a szabadalomban leírtakkal.⁹⁴

III. 4. *N*-Ciklohexilpiperidin-1-karboxamid (62a) előállítása szakaszos körülmények között

Egy 50 ml-es gömblombikban 59,8 mg (0,3 mmol) *terc*-butil-ciklohexilkarbamátot szobahőmérsékleten nitrogén atmoszféra alatt 10 ml diklórmetánban oldunk, majd hozzáadunk 90 μ l (0,9 mmol; 3 ekv.) 2-klórpiridint és 0,45 ml (0,45 mmol; 1,5 ekv.) trifluormetánszulfonsav-anhidridet. Az elegyhez 50 perc kevertetés után 270 μ l (0,27 mmol; 9 ekv.) piperidint adunk. A reakcióelegyet 20 órán át nitrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódását vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőrizzük.

A sárga színű oldatot háromszor 30 ml 0,1 M-os sósavval, majd kétszer 30 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk, ezután nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot flash-kromatográfiásan (eluens: ciklohexán és 30 \rightarrow 40% etilacetát) tisztítjuk.

Nyerhető: 30 mg (48%) fehér kristályos anyag

$R_f = 0,31$ (hexán – etilacetát 1:1 arányú elegye)

Olvadáspont: 140,2-141,4 °C (Irodalmi: 140-141 °C)⁹⁷

IR: ν_{\max} (diklórmetános oldat, 6,3 mg/ml, 100 μ m) (cm^{-1}), 3460 (νNH), 2937 (νCH_2), 2856 (νCH_2), 1640 ($\nu\text{C=O}$), 1510 (δNH), 1451 (δCH_2).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 6,00 (br d, $J = 7,7$ Hz, 1H, NH), 3,37 (tdt, $J = 11,0$ Hz, $J = 7,6$ Hz, $J = 3,9$ Hz, 1H, C1-H), 3,25 – 3,19 (m, 4H, C2'-H₂), 1,77 – 1,68 (m, 2H, C2-H), 1,68 – 1,61 (m, 2H, C3-H), 1,59 – 1,52 (m, 1H, C4-H), 1,52 – 1,46 (m, 2H, C4'-H₂), 1,42 – 1,34 (m, 4H, C3'-H₂), 1,26 – 1,18 (m, 2H, C3-H), 1,18 – 1,09 (m, 2H, C2-H), 1,05 (qt, $J = 12,1$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H, C4-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 156,7 (CO), 49,1 (C1), 44,3 (C2'), 33,2 (C2), 25,4 (C4), 25,3 (C3'), 25,1 (C3), 24,2 (C4').

¹³C-NMR (irodalmi): (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157,1 (CO), 49,3 (C1), 44,8 (C2'), 34,1 (C2), 25,7 (C4), 25,6 (C3'), 25,1 (C3), 24,5 (C4').

ESI-HRMS: [M+H]: 211,18067; EM (C₁₂H₂₃ON₂): 211,18049; Delta: 0,8 ppm.

A spektrális adatok konzisztensek az irodalomban leírtakkal.⁹⁸

III. 5. *N*-Ciklohexilpiperidin-1-karboxamid (**62a**) előállítása áramlásos körülmények között

A Boc-ciklohexilamin és 2-klórpiperidin valamint a szekunder amin oldatait Syrris Asia oldószertárolóban 1 bar N₂ alatt tároltuk. A trifluormetánszulfonsav-anhidrid oldatát 2,5 ml térfogatú Hamilton Gastight fecskendőből adagoltuk. A pumpák 0,8 mm belső- (i.d.) és 1,58 mm külsőátmérőjű (o.d.) poli(tetrafluor-etilén) (PTFE) csövön keresztül juttatják a reagensek oldatait a reaktorokba.

Syrris Asia pumpával szállított (0,5 ml/min) Boc-ciklohexilamin (0,03 M) és 2-klórpiperidin (0,06 M, 2 ekv.) oldata, valamint egyedi készítésű Luer lock csatlakozón keresztül Cole-Parmer EW-74900-05 fecskendőpumpa által szállított (0,0165 ml/min) trifluormetánszulfonsav-anhidrid (0,1 M, 1,1 ekv.) oldata egy 250 µl-es Syrris Asia chipreaktorban reagál. A reakcióelegy a rektor után 5 cm (0,8 i.d., 0,025 ml térfogat) összekötő csőszakaszon keresztül egy T-csatlakozóban (Omnifit 001010) keveredik össze a Syrris Asia pumpával szállított (0,222 ml/min) piperidin (0,27 M, 4 ekv.) oldatával, ahonnan egy 1 ml-es *coil* reaktorba (0,8 mm i.d. teflon cső) érkezve lejátsszódik a reakció. A rektor után 32 cm (0,8 i.d., 0,16 ml térfogat) összekötő csőszakasz csatlakozik a Bruker ALPHA FT-IR spektrométerhez, amellyel a termékképződést ellenőrizzük. A reakció lejátsszódását vékonyréteg-kromatográfiásan is ellenőrizzük.

Az első lépés lejátsszódását a Boc-karbonilhoz tartozó 1706 cm⁻¹ sáv (karbonil-csoport) eltűnése, a 2263 cm⁻¹-hez tartozó izocianát jel megjelenése bizonyítja. A második lépés teljesnek tekinthető, amennyiben a 2263 cm⁻¹ sáv eltűnik, illetve a 1640 cm⁻¹-nél detektálható termék karbonil csoportjához tartozó csúcs megjelenik.

A stacioner állapot elérése után, 20 perc alatt vételezett 14,77 ml (egy szakaszos reakcióval azonos kiindulási anyagmennyiség) termékelegyet.

Nyerhető: 61,2 mg (97%) fehér kristályos anyag

A termék minden tulajdonságában megegyezett a szakaszos eljárással előállított termékkel.

III. 6. További származékok előállítása áramlásos körülmények között

A további származékok (**62a-e**) előállításához alkalmazott áramlásos rendszer és tisztítási módszer azonos, kizárólag a második lépésben bevezetett amin (**66a-e**) minőségében és mennyiségében különbözik. **63a-d** esetén a Boc-védett szubsztrát a *transz*-Boc-észter (**67**). Ezen reakciók kivitelezéséhez alkalmazott reagensek, valamint azok koncentrációi

megegyeznek az *N*-Boc-ciklohexilamint (**64**) alkalmazó eljárással, csupán a második lépésben bevezetett amin (**66a-d**) mennyiségében és minőségében különböznek.

III. 6. 1. *N*-Ciklohexilmorfolin-4-karboxamid (**62b**)

Nyerhető: 50,9 mg (79%) fehér kristályos anyag,

$R_f = 0,29$ (hexán – etilacetát 1:3 arányú elegye)

Olvadáspont: 179,6-180,3 °C (Irodalmi: 163-168 °C)⁹⁹

IR: ν_{\max} (diklórmetános oldat, 6,3 mg/ml, 100 μm) (cm^{-1}) 3458 (νNH), 2934 (νCH_2), 2857 (νCH_2), 1650 ($\nu\text{C=O}$), 1511 (δNH), 1452 (δCH_2), 1119 ($\nu\text{C-O}$).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 6,15 (br d, $J = 7,7$ Hz, 1H, NH), 3,56 – 3,48 (m, 4H, C3'-H₂), 3,39 (tdt, $J = 11,0$ Hz, $J = 7,4$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1H, C1-H), 3,26 – 3,15 (m, 4H, C2'-H₂), 1,80 – 1,70 (m, 2H, C2-H), 1,70 – 1,62 (m, 2H, C3-H), 1,56 (dt, $J = 12,7$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H, C4-H), 1,28 – 1,19 (m, 2H, C3-H), 1,20 – 1,10 (m, 2H, C2-H), 1,06 (qt, $J = 12,4$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H, C4-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 157,0 (CO), 65,9 (C3'), 49,1 (C1), 43,9 (C2'), 33,1 (C2), 25,3 (C4), 25,1 (C3).

¹³C-NMR (irodalmi): (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157,1 (CO), 66,4 (C3'), 49,4 (C1), 43,9 (C2'), 33,9 (C2), 25,6 (C4), 25,0 (C3).

ESI-HRMS: [M+H]: 213,15989; EM (C₁₁H₂₁O₂N₂): 213,15975; Delta: 0,6 ppm.

A spektrális adatok konzisztensek az irodalomban leírtakkal.⁹⁹

III. 6. 2. *N*-Ciklohexilpirrolidin-1-karboxamid (**62c**)

Nyerhető: 51,9 mg (88%) fehér kristályos anyag,

$R_f = 0,35$ (hexán – etilacetát 1:3 arányú elegye)

Olvadáspont: 138,4-139,7 °C

IR: ν_{\max} (diklórmetános oldat, 6 mg/ml, 100 μm) (cm^{-1}) 3446 (νNH), 2934 (νCH_2), 2857 (νCH_2), 1642 ($\nu\text{C=O}$), 1515 (δNH).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 5,62 (br d, $J = 7,9$ Hz, 1H, NH), 3,37 (tdt, $J = 11,1$ Hz, $J = 7,9$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H, C1-H), 3,21 – 3,11 (m, 4H, C2'-H₂), 1,79 – 1,74 (m, 4H, C3'-H₂), 1,75 – 1,70 (m, 2H, C2-H), 1,70 – 1,62 (m, 2H, C3-H), 1,60 – 1,51 (m, 1H, C4-H), 1,28 – 1,19 (m, 2H, C3-H), 1,19 – 1,11 (m, 2H, C2-H), 1,05 (qt, $J = 12,2$ Hz, $J = 3,4$ Hz, 1H, C4-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 155,8 (CO), 48,7 (C1), 45,2 (C2'), 33,3 (C2), 25,4 (C4), 25,1 (C3), 25,0 (C3').

¹³C-NMR (irodalmi): (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 156,2 (CO), 49,0 (C1), 45,4 (C2'), 34,3 (C2), 25,7 (C4), 25,6 (C3), 25,1 (C3').

ESI-HRMS: [M+H]: 197,16503; EM (C₁₁H₂₁ON₂): 197,16484; Delta: 0,9 ppm.

A spektrális adatok konzisztensek az irodalomban leírtakkal.¹⁰⁰

III. 6. 3. 3-Ciklohexil-1,1-diizopropilkarbamid (62d)

Nyerhető: 50 mg (74%) fehér kristályos anyag,

R_f = 0,67 (hexán – etilacetát 1:1 arányú elegye)

Olvadáspont: 97,1-97,9°C (Irodalmi: 99-100 °C)⁹⁸

IR: ν_{max}(diklórometános oldat, 6,7 mg/ml, 100 μm) (cm⁻¹) 3481 (νNH), 2934 (νCH₂), 2856 (νCH₂), 1632 (νC=O), 1508 (δNH).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 5,42 (br d, J = 7,7 Hz, 1H, NH), 3,67 (hept, J = 6,7 Hz, 2H, NCH(CH₃)₂), 3,47 – 3,34 (m, 1H, C1-H), 1,72 (br d, J = 11,0 Hz, 2H, C2-H), 1,69 – 1,62 (m, 2H, C3-H), 1,59 – 1,51 (m, 1H, C4-H), 1,28 – 1,20 (m, 2H, C3-H), 1,20 – 1,16 (m, 2H, C2-H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 12H, NCH(CH₃)₂), 1,11 – 0,97 (m, 1H, C4-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 155,7 (CO), 48,7 (C1), 44,6 (NCH(CH₃)₂), 33,2 (C2), 25,4 (C4), 25,2 (C3), 21,3 (NCH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (irodalmi): (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 156,6 (CO), 49,0 (C1), 44,8 (NCH(CH₃)₂), 34,1 (C2), 25,8 (C4), 25,1 (C3), 21,5 (NCH(CH₃)₂).

ESI-HRMS: [M+H]: 227,21210; EM (C₁₃H₂₇ON₂): 227,21179; Delta: 1,3 ppm.

A spektrális adatok konzisztensek az irodalomban leírtakkal.⁹⁸

III. 6. 4. 3-Ciklohexil-1,1-dimetilkarbamid (62e)

Nyerhető: 42,2 mg (83%) fehér kristályos anyag,

R_f = 0,26 (hexán – etilacetát 1:3 arányú elegye)

Olvadáspont: 155,9-157,2 °C (Irodalmi: 154-155 °C)¹⁰¹

IR: ν_{max}(diklórometános oldat, 5 mg/ml, 100 μm) (cm⁻¹) 3457 (νNH), 2934 (νCH₂), 2856 (νCH₂), 1650 (νC=O), 1516 (δNH), 1354 (γCH₃).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 5,83 (br d, J = 7,7 Hz, 1H, NH), 3,36 (tdt, J = 11,3 Hz, J = 7,2 Hz, J = 3,8 Hz, 1H, C1-H), 2,75 (s, 6H, NCH₃), 1,78 – 1,69 (m, 2H, C2-H), 1,69 – 1,61 (m, 2H, C3-H), 1,60 – 1,51 (m, 1H, C4-H), 1,27 – 1,19 (m, 2H, C3-H), 1,20 – 1,10 (m, 2H, C2-H), 1,06 (qt, J = 12,5 Hz, J = 3,4 Hz, 1H, C4-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 157,5 (CO), 49,1 (C1), 35,9 (NCH₃), 33,2 (C2), 25,4 (C4), 25,1 (C3).

¹³C-NMR (irodalmi): (101 MHz, CHLOROFORM-d) δ (ppm) 160,3 (CO), 49,6 (C1), 36,3 (NCH₃), 34,4 (C2), 25,9 (C4), 25,3 (C3).

ESI-HRMS: [M+H]: 171,14930; EM (C₉H₁₉ON₂): 171,14919; Delta: 0,6 ppm.

A spektrális adatok konzisztensek az irodalomban leírtakkal.¹⁰¹

III. 6. 5. Etil-2-[*transz*-4-(piperidin-1-karboxamido)ciklohexil]acetát (63a)

Nyerhető: 56,5 mg (64%) fehér kristályos anyag,

R_f = 0,23 (hexán – etilacetát 1:1 arányú elegye)

Olvadáspont: 104,4-105,9 °C

IR: ν_{max}(diklórmetános oldat, 9 mg/ml, 100 μm) (cm⁻¹) 3460 (νNH), 2938 (νCH₂), 2855 (νCH₂), 1727 (νC=O észter), 1639 (νC=O karbamid), 1510 (δNH).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H, NH), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,33 – 3,38 (m, 1H, C1-H), 3,20 – 3,24 (m, 4H, C2'-H₂), 2,16 (d, J = 7,1 Hz, 2H, C4-CH₂), 1,71 – 1,77 (m, 2H, C2-H), 1,64 – 1,70 (m, 2H, C3-H), 1,58 (ddd, J = 11,1, 7,5, 4,0 Hz, 1H, C4-H), 1,48 – 1,52 (m, 2H, C4'-H₂), 1,36 – 1,41 (m, 4H, C3'-H₂), 1,13 – 1,25 (m, 2H, C2-H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0,91 – 1,07 (m, 2H, C3-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 172,1 (észter CO), 156,7 (karbamid CO), 59,6 (OCH₂CH₃), 48,9 (C1), 44,2 (C2'), 40,8 (C4-CH₂), 33,9 (C4), 32,6 (C2), 31,3 (C3), 25,3 (C3'), 24,2 (C4'), 14,1 (OCH₂CH₃).

EI-HRMS: [M]: 296,21007; EM (C₁₆H₂₈O₃N₂): 296,20944; Delta: 2,1 ppm.

III. 6. 6. Etil-2-[*transz*-4-(morfolin-4-karboxamido)ciklohexil]acetát (63b)

Nyerhető: 77,8 mg (87%) fehér kristályos anyag,

R_f = 0,26 (hexán – etilacetát 1:3 arányú elegye)

Olvadáspont: 134,9-137,0 °C

IR: ν_{max}(diklórmetános oldat, 7,7 mg/ml, 100 μm) (cm⁻¹) 3458 (νNH), 2929 (νCH₂), 2856 (νCH₂), 1727 (νC=O észter), 1648 (νC=O karbamid), 1511 (δNH), 1355 (γCH₃) 1119 (νC-O).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 6,17 (d, J = 7,7 Hz, 1H, NH), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,56 – 3,48 (m, 4H, C3'-H₂), 3,41 – 3,33 (m, 1H, C1-H), 3,26 – 3,17 (m, 4H, C2'-H₂), 2,17 (d, J = 7,0 Hz, 2H, C4-CH₂), 1,80 – 1,72 (m, 2H, C2-H),

1,71 – 1,63 (m, 2H, C3-H), 1,63 – 1,52 (m, 1H, C4-H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,25 – 1,15 (m, 2H, C2-H), 1,00 (qd, $J = 12,7$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 2H, C3-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 172,1 (észter CO), 157,0 (karbamid CO), 65,9 (C3'), 59,6 (OCH₂CH₃), 49,0 (C1), 43,8 (C2'), 40,8 (C4-CH₂), 33,9 (C4), 32,5 (C2), 31,3 (C3), 14,1 (OCH₂CH₃).

ESI-HRMS: [M+H]: 299,19696; EM (C₁₅H₂₇O₄N₂): 299,19653; Delta: 1,4 ppm.

III. 6. 7. Etil-2-[*transz*-4-(pirrolidin-1-karboxamido)ciklohexil]acetát (63c)

Nyerhető: 66,1 mg (78%) fehér kristályos anyag,

$R_f = 0,24$ (hexán – etilacetát 1:3 arányú elegye)

Olvadáspont: 149,6-150,4 °C

IR: ν_{\max} (diklórmetános oldat, 8,3 mg/ml, 100 μm) (cm⁻¹) 3446 (νNH), 2932 (νCH₂), 2856 (νCH₂), 1727 (νC=O észter), 1642 (νC=O karbamid), 1515 (δNH).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 5,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, NH), 4,04 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,39 – 3,29 (m, 1H, C1-H), 3,20 – 3,14 (m, 4H, C2'-H₂), 2,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, C4-CH₂), 1,79 – 1,71 (m, 6H, C3'-H₂, C2-H), 1,69 – 1,64 (m, 2H, C3-H), 1,63 – 1,54 (m, 1H, C4-H), 1,25 – 1,15 (m, 2H, C2-H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,05 – 0,94 (m, 2H, C3-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 172,1 (észter CO), 155,8 (karbamid CO), 59,6 (OCH₂CH₃), 48,6 (C1), 45,2 (C2'), 40,8 (C4-CH₂), 33,9 (C4), 32,7 (C2), 31,4 (C3), 25,0 (C3'), 14,1 (OCH₂CH₃).

ESI-HRMS: [M+H]: 283,20208; EM (C₁₅H₂₇O₃N₂): 283,20162; Delta: 1,6 ppm.

III. 6. 8. Etil-2-(*transz*-4-(3,3-dimetilkarbamido)ciklohexil)acetát (63d)

Nyerhető: 66,3 mg (86%) fehér kristályos anyag,

$R_f = 0,45$ (diklórmetán – metanol 95:5 arányú elegye)

Olvadáspont: 101,7-104,2 °C

IR: ν_{\max} (diklórmetános oldat, 7,7 mg/ml, 100 μm) (cm⁻¹) 3457 (νNH), 2932 (νCH₂), 2854 (νCH₂), 1727 (νC=O észter), 1647 (νC=O karbamid), 1517 (δNH), 1355 (γCH₃).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 5,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, NH), 4,04 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3,33 (tdt, $J = 12,0, 7,9, 3,7$ Hz, 1H, C1-H), 2,74 (s, 6H, NCH₃), 2,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, C4-CH₂), 1,71 – 1,78 (m, 2H, C2-H), 1,64 – 1,70 (m, 2H, C3-H), 1,58 (ttt, $J = 11,4, 7,4, 3,3$ Hz, 1H, C4-H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,14 – 1,25 (m, 2H, C2-H), 0,94 – 1,05 (m, 2H, C3-H).

¹³C-NMR: (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 172,1 (észter CO), 157,5 (karbamid CO), 59,6 (OCH₂CH₃), 49,0 (C1), 40,8 (C4-CH₂), 35,8 (NCH₃), 33,9 (C4), 32,6 (C2), 31,3 (C3), 14,1 (OCH₂CH₃).

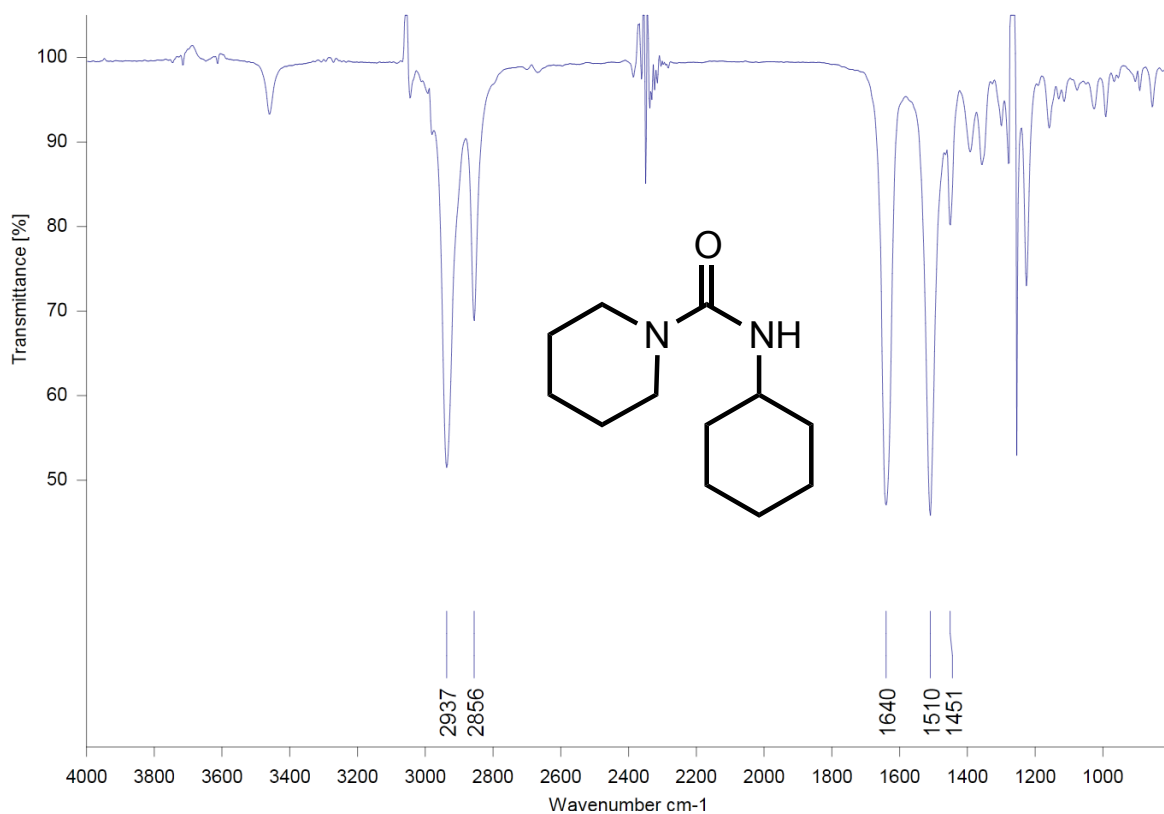
¹³C-NMR (irodalmi): (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172,6 (észter CO), 157,6 (karbamid CO), 59,8 (OCH₂CH₃), 49,2 (C1), 41,2 (C4-CH₂), 35,8 (NCH₃), 33,9 (C4), 33,3 (C2), 31,5 (C3), 14,0 (OCH₂CH₃).

EI-HRMS: [M]: 256,17872; EM (C₁₃H₂₄O₃N₂): 256,17814; Delta: 2,2 ppm.

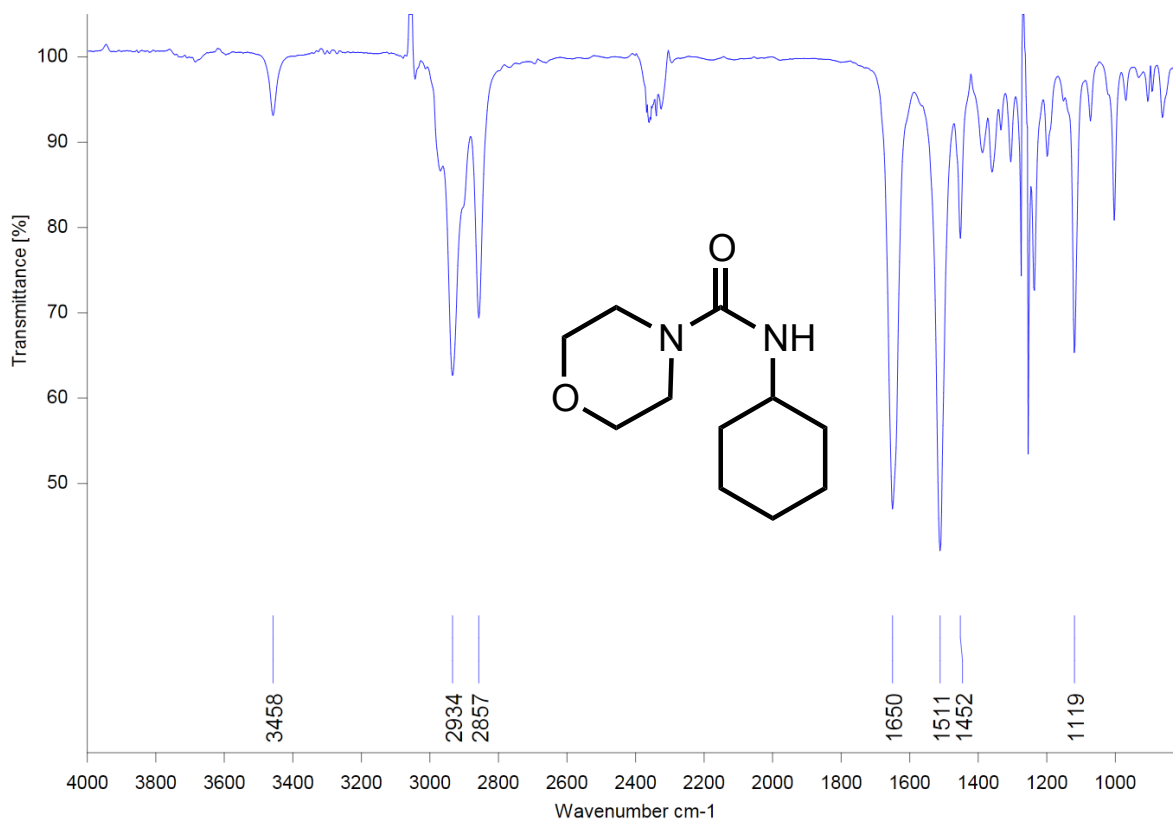
A spektrális adatok konzisztensek az irodalomban leírtakkal.¹⁰²

III. 7. Előállított származékok spektrumai

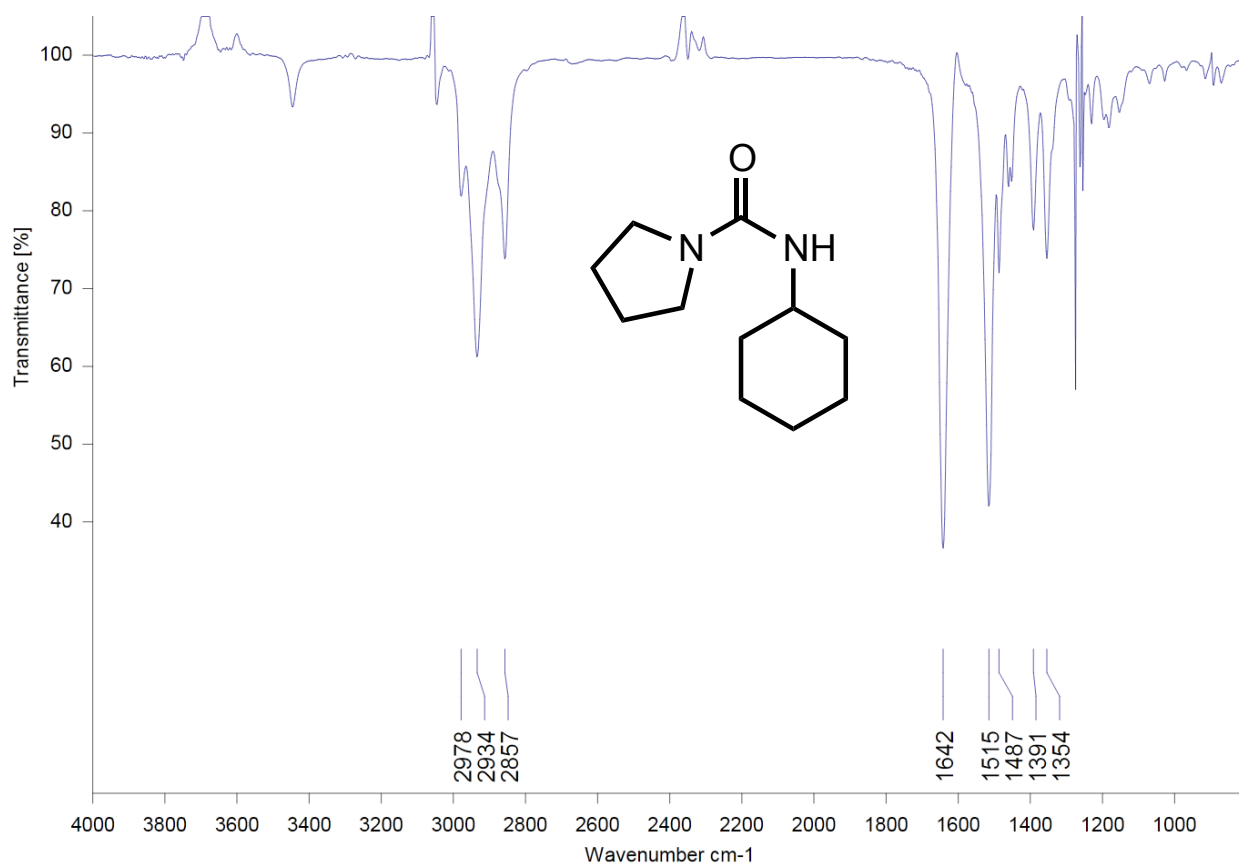
N-ciklohexilpiperidin-1-karboxamid (**62a**)



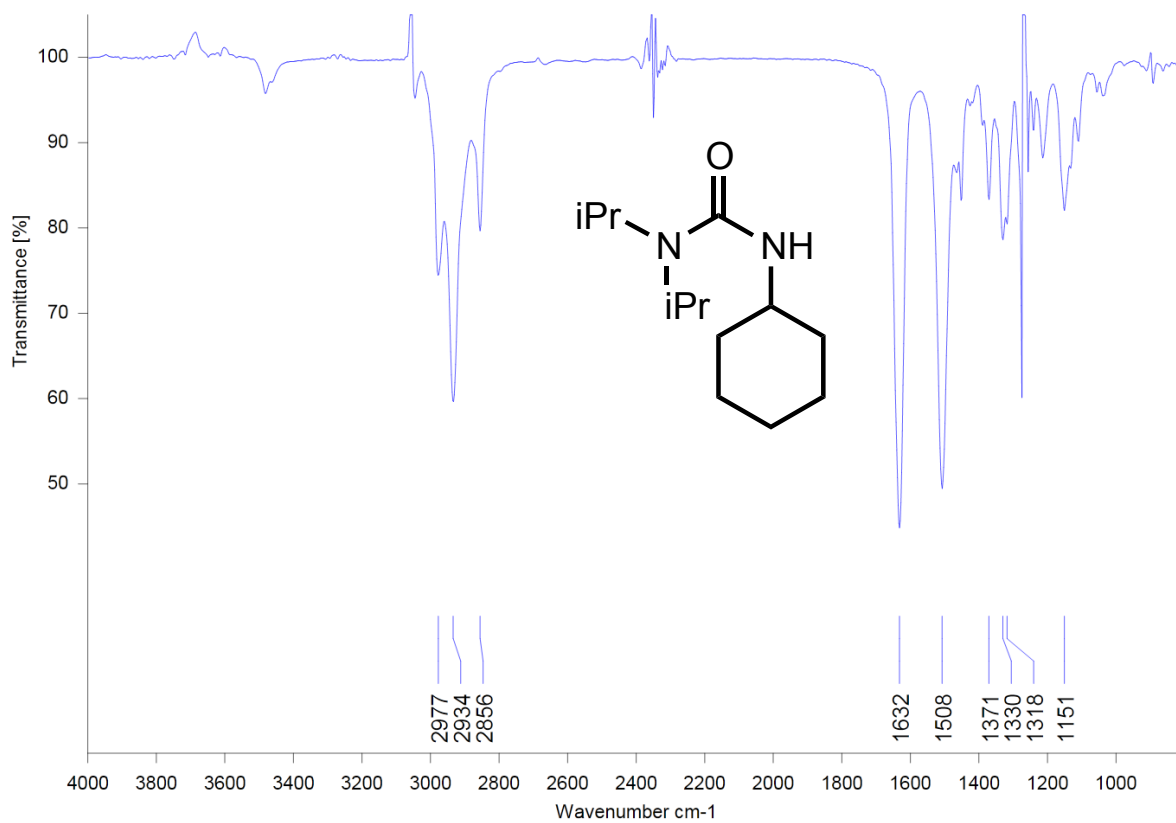
N-ciklohexilmorfolin-4-karboxamid (**62b**)



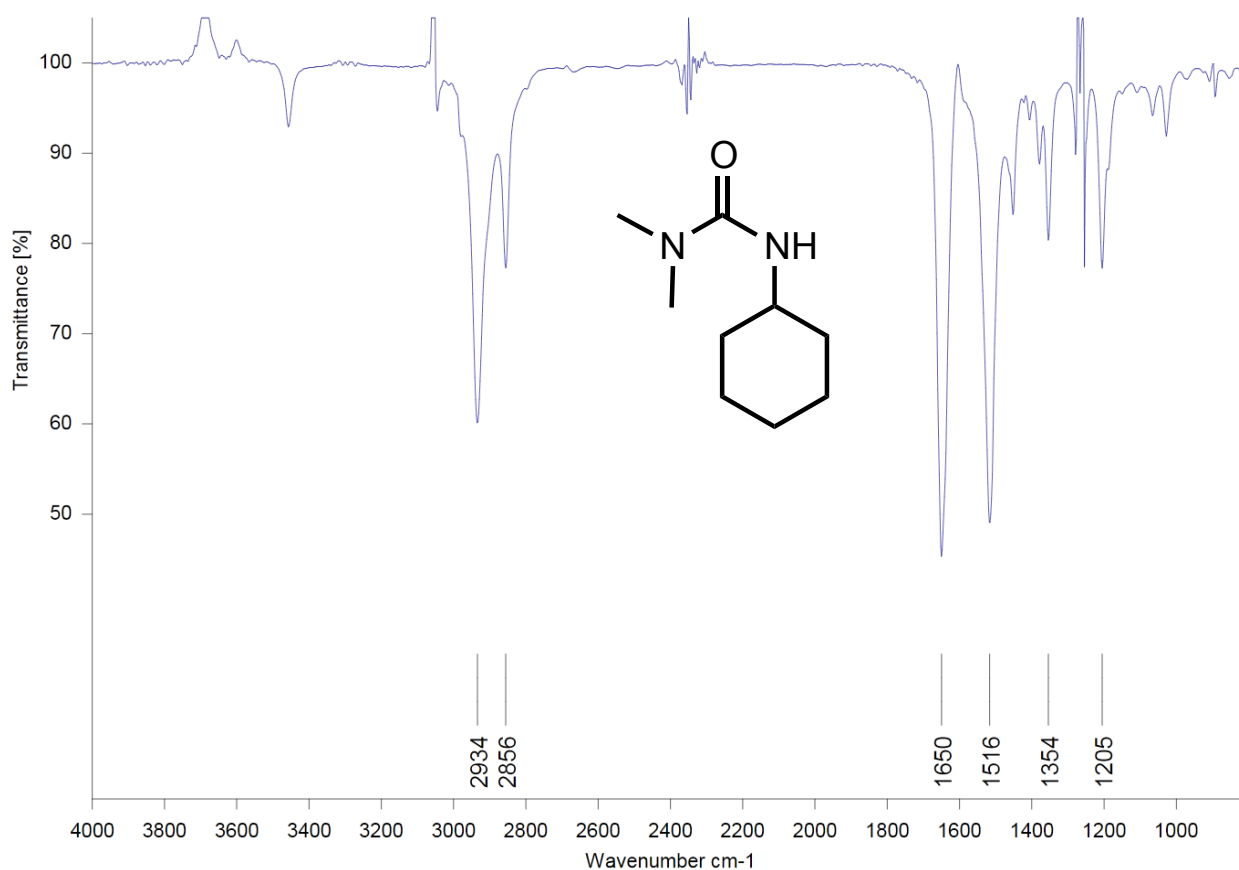
N-ciklohexilpirrolidin-1-karboxamid (**62c**)



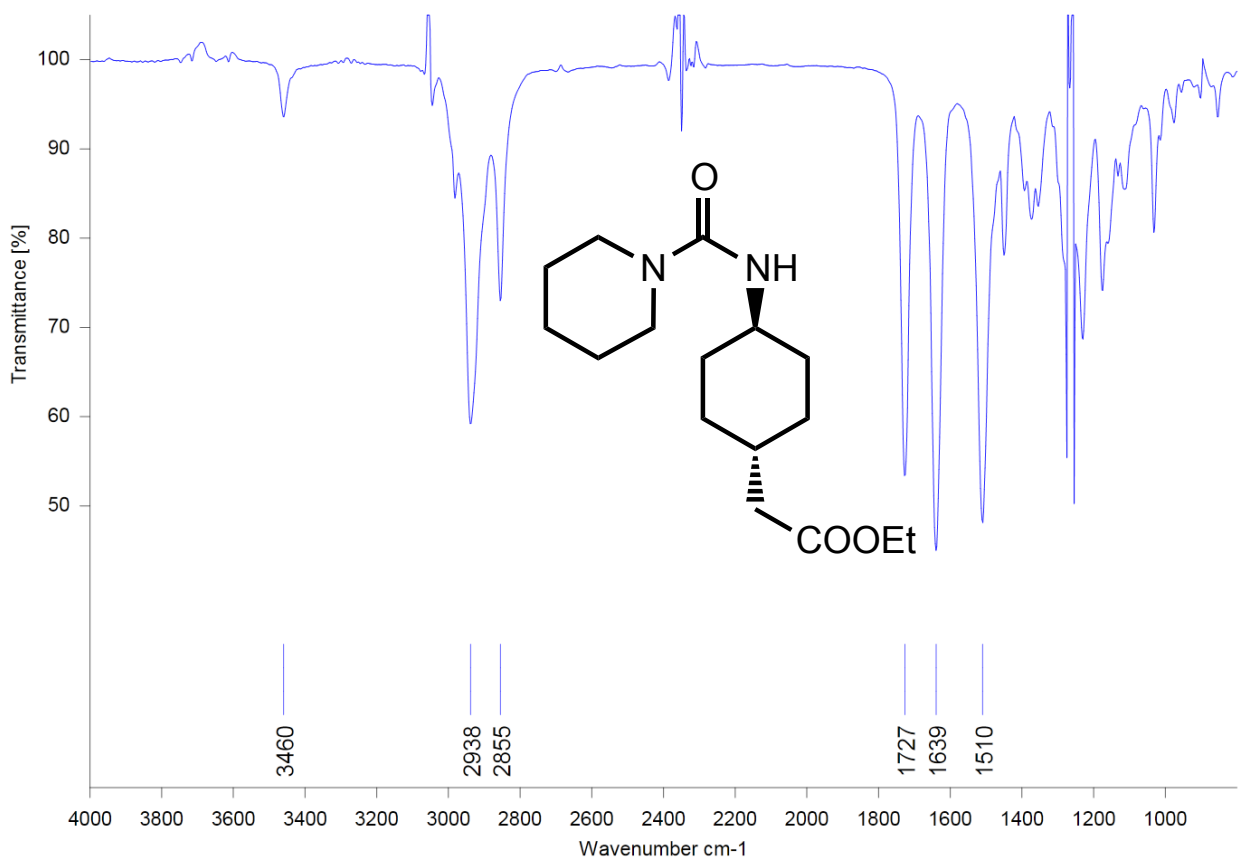
3-Ciklohexil-1,1-diizopropilkarbamid (**62d**)



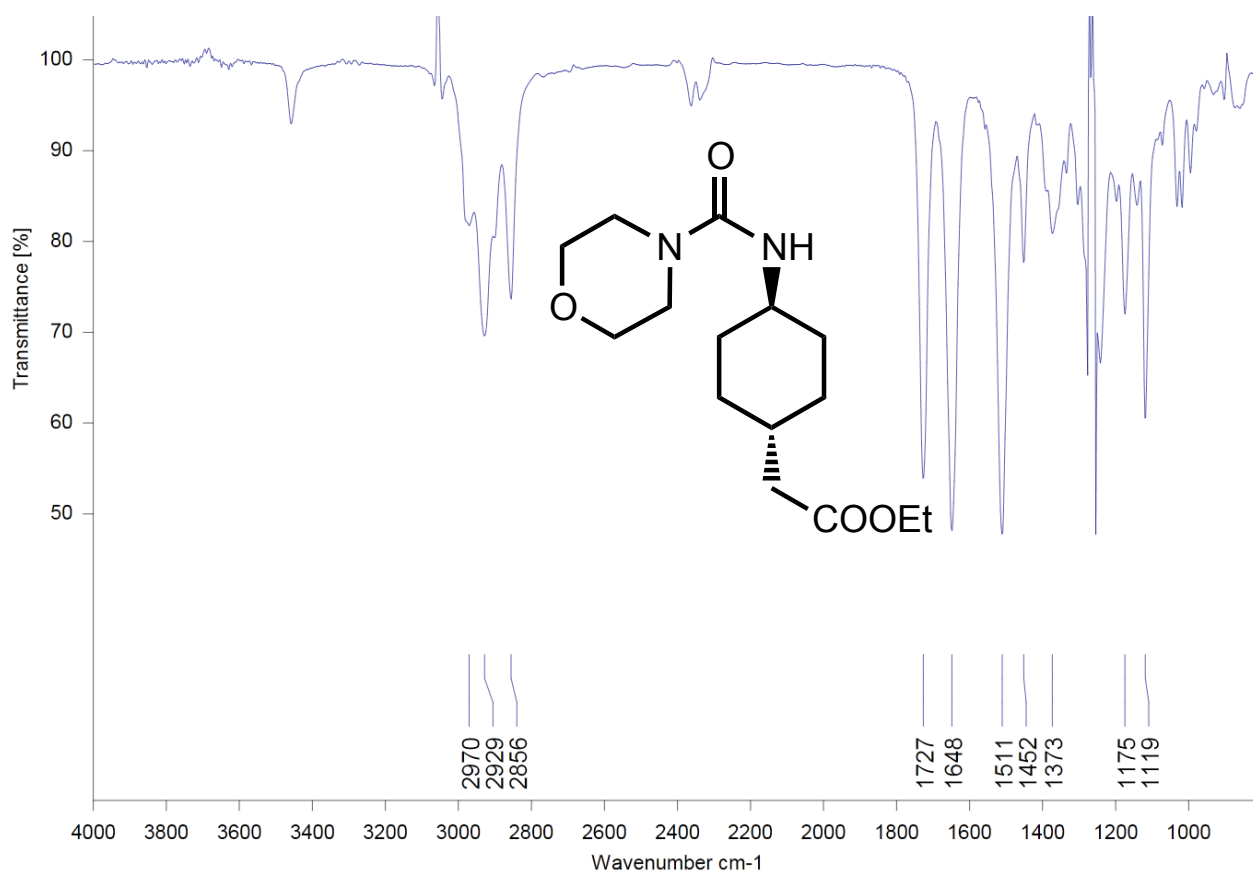
3-Ciklohexil-1,1-dimetilkarbamid (62e)



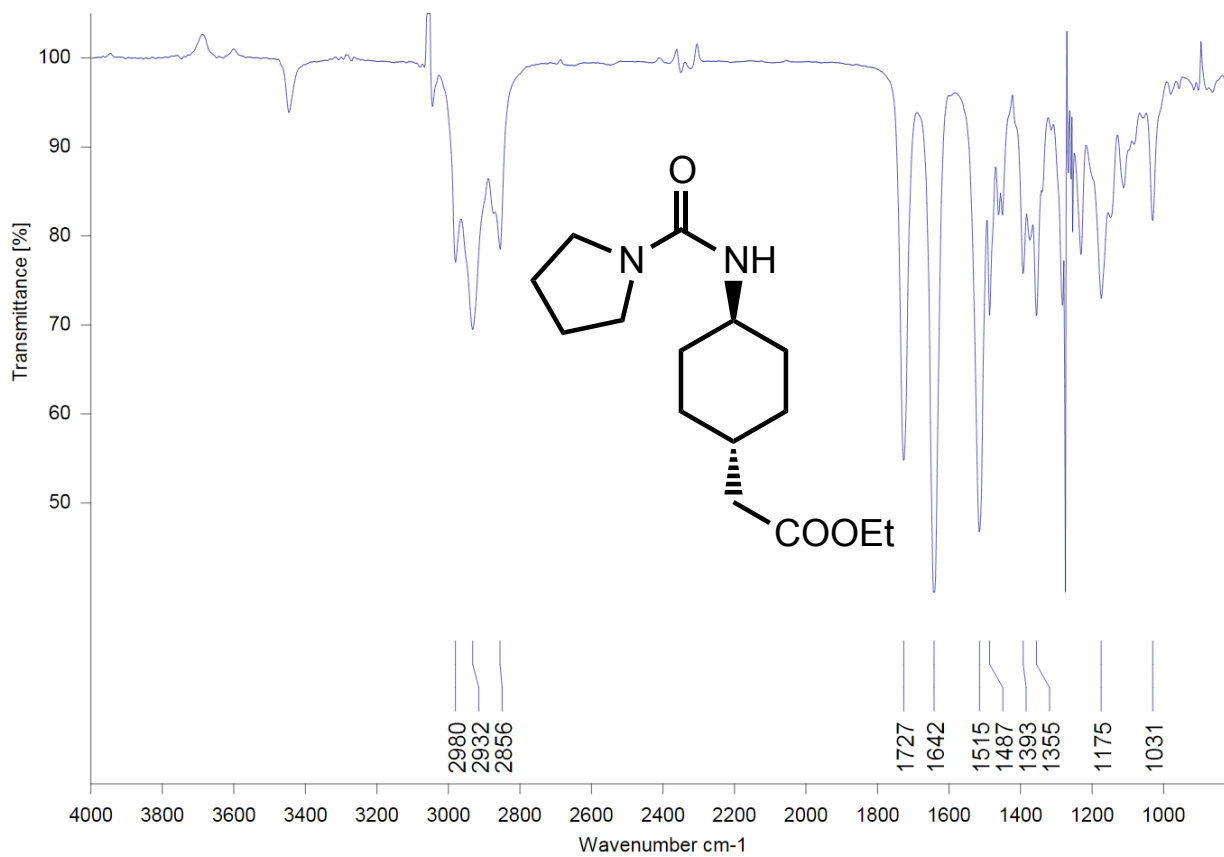
Etil-2-[transz-4-(piperidin-1-karboxamido)ciklohexil]acetát (63a)



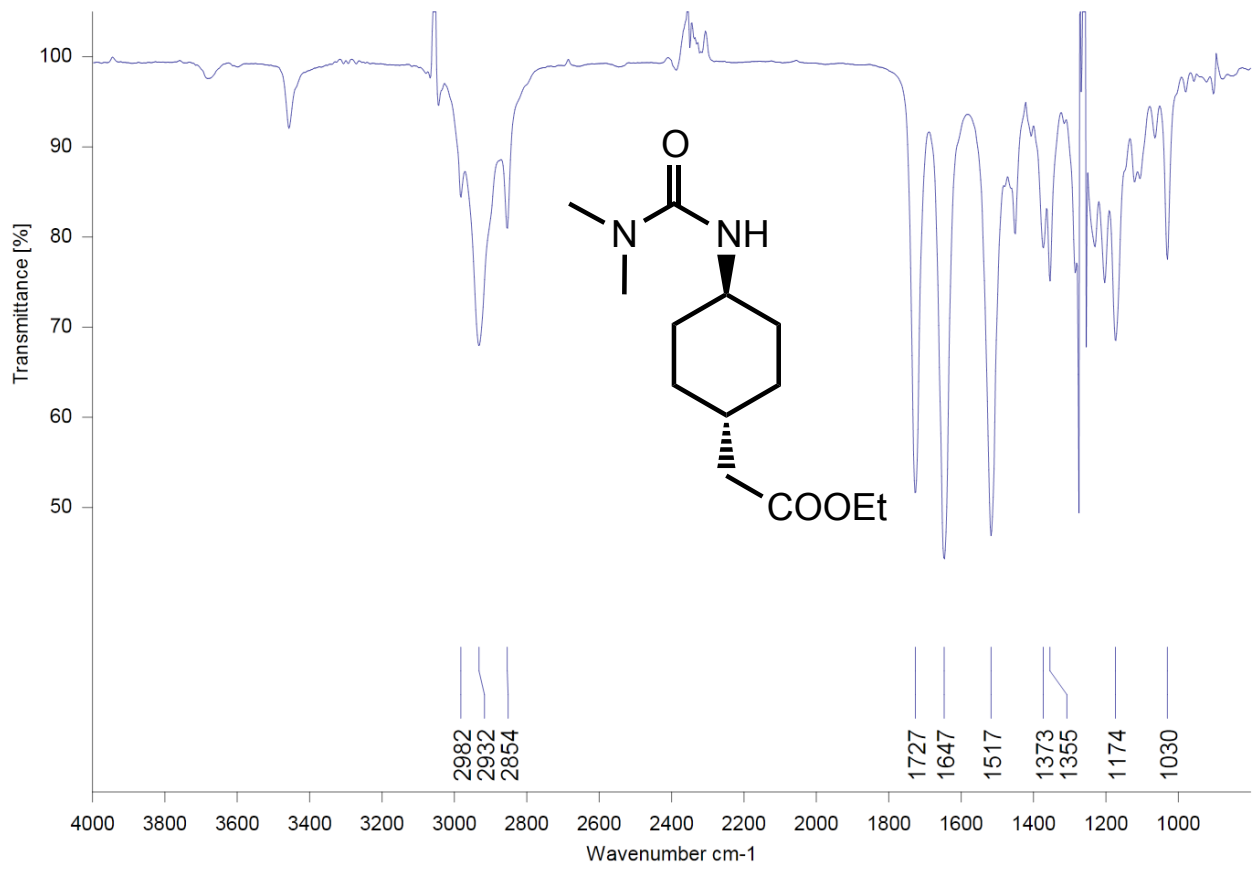
Etil-2-[transz-4-(morfolin-4-karboxamido)ciklohexil]acetát (63b)



Etil-2-[transz-4-(pirrolidin-1-karboxamido)ciklohexil]acetát (63c)



Etil-2-(*transz*-4-(3,3-dimetilkarbamido)ciklohexil)acetát (63d)



Összefoglalás

A korszerű áramlásos kémiai technológiák a gyógyszeripari kutatás-fejlesztés területén is széles körű alkalmazásra találtak. A laboratóriumi méretű áramlásos kémiai eszközök lehetővé teszik a több összekapcsolt kémiai lépésből álló szintézisek folyamatos üzemű megvalósítását, amely a terület legérdekesebb kihívásai közé tartozik, gyógyszeripari szempontból a hatóanyaggyártásban is értékes alkalmazási lehetőségekkel kecsegtet.

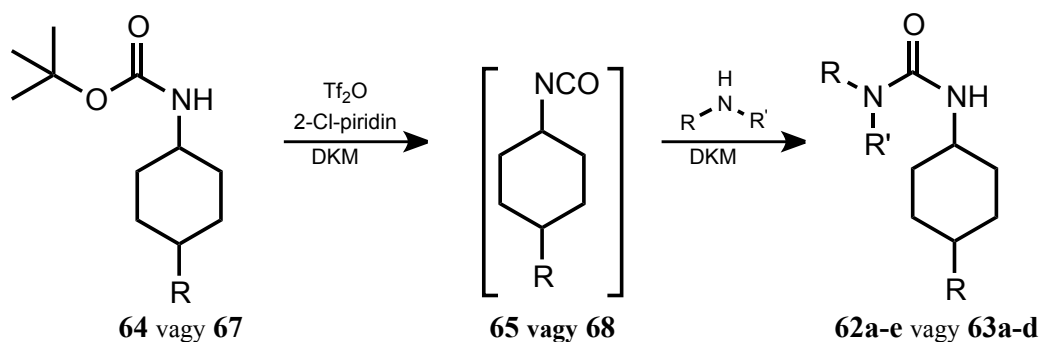
A karbamidszármazékok közé több gyógyszerkémiailag fontos vegyület – mint például a cariprazine (**13**)– tartozik.

Munkánk során karbamid funkciós csoportot tartalmazó vegyületek közvetlen, védett aminokból történő előállítását lehetővé tevő kétlépéses reakció vizsgálatával foglalkoztunk és ennek áramlásos reaktor rendszerben való megvalósítását dolgoztuk ki.

Kísérleteink során a rendelkezésre álló áramlásos kémiai berendezésekből felépítettünk egy stabil, megbízhatóan működő áramlásos rendszert, megismertük annak működését és megvalósítottuk a reakciók *in-line* analitikai követését.

A szakaszos reakció esetén alkalmazott nemkívánatos reagensfeleslegeket csökkentettem, a rövid tartózkodási időnek köszönhetően az áramlásos rendszerben a reakciók jobb termelékenységgel játszódnak le.

A kiépített rendszerrel sikeresen optimáltunk több karbamid (**62a-e** és **63a-d**) Boc-védett aminból (**64** és **67**) történő előállítási reakcióját (53. ábra). Munkánk során 9 különböző karbamidot állítottunk elő, melyek közül 4 új vegyület.



53. ábra. Előállítási egyenletek

Irodalomjegyzék

- 1 Othmer, D.F., Jacobs Jr., J.J., Levy, J.F.; *Ind. Eng. Chem.*, **34** (1942) 286–291.
- 2 Westerterp, K.R., Ptasiński, K.J.; *Chem. Eng. Sci.* **39** (1984) 245–252.
- 3 Ravindranath, K., Mashelkar, R.A.; *Polym. Eng. Sci.* **22** (1982) 628–636.
- 4 Burns, J.R., Ramshaw, C.; *Trans. Inst. Chem. Eng.* **77** (1999) 206–211.
- 5 Ehrfeld, W., Hessel, V., Löwe, H.; *Microreactors*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- 6 Darvas, F., Hessel, V., Dorman, Gy.; *Flow Chemistry*, De Gruyter, 2014.
- 7 McQuade, D.T., Seeberger, P.H., *J. Org. Chem.* **78** (2013) 6384–6389.
- 8 Thayer, A.; *Chem. Eng. News*, **87** (2009) (March 16 issue) 17.
- 9 Braune, S. et al. (DSM) *Chem. Today* **27**(1) (2009) 26.
- 10 Wegner, J., Ceylan, S., Kirschning, A.; *Adv. Synth. Catal.* **354** (2012) 17–57.
- 11 Wegner, J., Ceylan, S., Kirschning, A.; *Chem. Commun.* **47** (2011) 4583–4592.
- 12 Valera, F.E., Quaranta, M., Moran, A., Blacker, J., Armstrong, A., Cabral, J.T., Blackmond, D.G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (2010) 2–10.
- 13 Yoshida, J.I., Nagaki, A., Yamada, T.; *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 7450–7459.
- 14 Yoshida, J.I., Takahashi, Y., Nagaki, A.; *Chem. Commun.* **49** (2013) 9896–9904.
- 15 Mason, B.P., Price, K.E., Steinbacher, J.L., Bogdan, A.R., McQuade, D.T.; *Chem. Rev.* **107** (2007) 2300–2318.
- 16 Tsubogo, T., Oyamada, H., Kobayashi, S.; *Nature* **520** (2015) 329–332.
- 17 Browne, D.L., Wright, S., Deadman, B.J., Dunnage, S., Baxendale, I.R., Turner, R.M., Ley, S.V.; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **26** (2012) 1999–2010.
- 18 McMullen, J.P., Jensen, K.F.; *Annu. Rev. Anal. Chem.* **3** (2010) 19–42.
- 19 Ley, S.V., Fitzpatrick, D.E., Ingham, R.J., Myers, R.M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 3449–3464.
- 20 Song, H., Tice, J.D., Ismagilov, R.F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 767–772.
- 21 Mathieson, J.S., Rosnes, M.H., Sans, V., Kitson, P.J., Cronin, L.; *Beilstein J. Nanotech.* **4** (2013) 285–291.
- 22 Bart, J., Kolkman, A.J., Oosthoek-de Vries, A.J., Koch, K., Nieuwland, P.J., Janssen, H.J.W.G., van Bentum, J.P.J.M., Ampt, K.A.M., Rutjes, F.P.J.T., Wijmenga, S.S., Gardeniers, H.J.G.E., Kentgens, A.P.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 5014–5015.
- 23 Gomez, M.V., Verputten, H.H.J., Díaz-Ortíz, A., Moreno, A., de la Hoz, A., Velders, A.H.; *Chem. Commun.* **46** (2010) 4514–4516.

- 24** Günzler, H., Williams, A., Gremlich, H.U.; *Handbook of Analytical Techniques*. Chapter 17. Infrared and Raman Spectroscopy, *Wiley-VCH*, Weinheim, 2008.
- 25** Hamlin, T.A., Leadbeater, N.E.; *Beilstein J. Org. Chem.* **9** (2013) 1843–1852.
- 26** Mozharov, S., Nordon, A., Littlejohn, D., Wiles, C., Watts, P., Dallin, P., Girkin, J.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 3601–3608.
- 27** Carter, C.F., Lange, H., Ley, S.V., Baxendale, I.R., Wittkamp, B., Goode, J.C., Gaunt, N.L.; *Org. Process Res. Dev.* **14** (2010) 393–404.
- 28** Leadbeater, N.E.; *Chem. Commun.* **46** (2010) 6693–6695.
- 29** Drexler, M.T., Foley, D.A., Ward, H.W., Clarke, H.J.; *Org. Process Res. Dev.* **19** (2015) 1119–1127.
- 30** Keglevich, Gy., Csontos, I., Novák, T., Mucsi, Z., Marosi, Gy., Greiner, I.; *Magyar Kémiai Folyóirat* **112** (2007) 114–116.
- 31** Pintar, A., Batista, J., Leveca, J.; *Analyst* **127** (2002) 1535–1540.
- 32** Pintar, A., Malacea, R., Pinel, C., Fogassy, G., Besson, M.; *Appl. Catal.,s A.* **264** (2004) 1–12.
- 33** Guha, D., Jin, H., Dudukovic, M.P., Ramachandran, P.A., Subramaniam, B.; *Chem. Eng. Sci.* **62** (2007) 4967–4975.
- 34** Denmark, S.E., Pham, S.M., Stavenger, R.A., Su, X., Wong, K.T., Nishigaichi, Y.; *J. Org. Chem.* **71** (2006) 3904–3922.
- 35** Brodmann, T., Koos, P., Metzger, A., Knochel, P., Ley, S.V.; *Org. Process Res. Dev.* **16** (2012) 1102–1113.
- 36** Hawkins, J.M.; *Nature* **520** (2015) 302–303.
- 37** Hall, W.K., Maciver, D.S., Weber, H.P.; *Ind. Eng. Chem.* **52** (1960) 421–426.
- 38** Bogdan, A.R., Poe, S.L., Kubis, D.C., Broadwater, S.J., McQuade, D.T.; *Angew. Chem.* **121** (2009) 8699–8702.
- 39** Snead, D.R., Jamison, T.F.; *Angew. Chem. Int. Edn.* **54** (2015) 983–987.
- 40** Hopkin, M.D., Baxendale, I.R., Ley, S.V.; *Chem. Commun.* **46** (2010) 2450–2452.
- 41** Ahmed-Omer, B., Sanderson, A.J.; *Org. Biomol. Chem.* **9** (2011) 3854–3862
- 42** Denoyellea, S., Chena, T., Chena, L., Wang, Y., Klosia, E., Halperina, J.A., Aktasa, B.H., Choreva, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **22** (2012) 402–409.
- 43** dos Santos, L., Lima, L.A., Cechinel-Filho, V., Correa, R., de Campos Buzzi, F., Nunes, R. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **16** (2008) 8526–8534.

- 44 Regan, J., Breiffelder, S., Cirillo, P., Gilmore, T., Graham, A.G., Hickey, E., Klaus, B., Madwed, J., Morak, M., Moss, N., Pargellis, C., Pav, S., Proto, A., Swinamer, A., Tong, L., Torcellini, C.; *J. Med. Chem.* **45** (2002) 2994–3008.
- 45 Gallou, I.; *Org. Prep. Proced. Int.* **39** (2007) 355–383.
- 46 Keating, G.M., Santoro, A.; *Drugs* **69** (2009) 223–240.
- 47 Ágai-Csongor, É., Galambos, J., Nógrádi, K., Vágó, I., Sággy, K., Kiss, B., Laszlovszky, I., Laszy, J., Gyertyán, I.; *PCT Int. Appl.* **WO 2005/012266** (2005)
- 48 Ágai-Csongor, É., Domány, Gy., Nógrádi, K., Galambos, J., Vágó, I., Keserű, Gy.M., Greiner, I., Laszlovszky, I., Gere, A., Schmidt, É., Kiss, B., Vastag, M., Tihanyi, K., Sággy, K., Laszy, J., Gyertyán, I., Zájér-Balázs, M., Gémesi, L., Kapás, M., Szombathelyi, Zs.; *Bioorg. Med. Chem.* **22** (2012) 3437–3440.
- 49 Bigi, F., Maggi, R., Sartori, G.; *Green Chem.* **2** (2000) 140–148.
- 50 Nowick, J.S., Powell, N.A., Nguyen, T.M., Noronha, G.; *J. Org. Chem.* **57** (1992) 7364–7366.
- 51 Babad, H., Zeiler, A.G.; *Chem. Rev.* **73** (1973) 75–77.
- 52 Eckert, H., Forster, B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **26** (1987) 894–895.
- 53 Majer, P., Randad, R.S.; *J. Org. Chem.* **59** (1994) 1937–1938.
- 54 Padiya, K.J., Gavade, S., Kardile, B., Tiwari, M., Bajare, S., Mane, M., Gaware, V., Varghese, S., Harel, D., Kurhade, S.; *Org. Lett.* **14** (2012) 2814–2817.
- 55 Paquette, L.A., Ed.; John Wiley: Chichester **2** (2005) 1006–1010.
- 56 Katritzky, A.R., Pleynet, D.P.M., Yang, B.; *J. Org. Chem.* **62** (1997), 4155–4158.
- 57 Artuso, E., Degani, I., Fochi, R., Magistris, C.; *Synthesis* **22** (2007) 3497–3506.
- 58 Díaz, D.J., Darko, A.K., White, L.C.; *Eur. J. Org. Chem.* **27** (2007) 4453–4465.
- 59 Kim, K.D., Lee, S.M., Cho, N.S., Oh, J.S., Lee, C.W., Lee, J.S.; *J. Mol. Catal.* **75** (1992) L1.
- 60 Enquist, P.E., Nilsson, P., Edin, J., Larhed, M.; *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 3335–3339.
- 61 Vinogradova, E.V., Fors, B.P., Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 11132–11135.
- 62 Sonoda, N.; *Pure Appl. Chem.* **65** (1993) 699–706.
- 63 Le, H.V., Ganem, B.; *Org. Lett.* **13** (2011) 2584–2585.
- 64 Aubé, J., Fehl, C., Liu, R., McLeod, M.C., Motiwala, H.F.; *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering* (2014) 598–635.
- 65 Singh, F.V., Wirth, T.; *Synthesis* **45** (2013) 2499–2511.

- 66 Dohi, T., Kita, Y.; *Chem. Commun.* (2009) 2073-2085.
- 67 Landsberg, D., Kalesse, M.; *Synlett* **7** (2010) 1104-1106.
- 68 Liu, P., Wang, Z., Hu, X.; *Eur. J. Org. Chem.* **10** (2012) 1994-2000.
- 69 Yoshimura, A., Luedtke, M.W., Zhdankin, V.V.; *J. Org. Chem.* **77** (2012) 2087-2091.
- 70 Lebel, H., Leogane, O.; *Org. Lett.* **8** (2006) 5717-5720.
- 71 Groszek, G.; *Org. Proc. Res. Dev.* **6** (2002) 759-761.
- 72 Marinescu, L., Thinggaard, J., Thomsen, I.B., Bols, M.; *J. Org. Chem.* **68** (2003) 9453-9455.
- 73 Paz, J., Pérez-Balado, C., Iglesias, B., Muñoz, L.; *J. Org. Chem.* **75** (2010) 8039-8047.
- 74 Brandt, J.C., Wirth, T.; *Beilstein J. Org. Chem.* **5** (2009) 30.
- 75 Vasantha, B., Hemantha, H.P., Sureshababu, V.V.; *Synthesis* **17** (2010) 2990-2996.
- 76 Dubé, P., Nathel, N.F.F., Vetelino, M., Couturier, M., Aboussafy, C.V., Pichette, S., Jorgensen, M.L., Hardink, M.; *Org. Lett.* **11** (2009) 5622-5625.
- 77 Thalluri, K., Manne, S.R., Dev, D., Mandal, B.; *J. Org. Chem.* **79** (2014) 3765-3775.
- 78 Gallou, I., Eriksson, M., Zeng, X., Senanayake, C., Farina, V.; *J. Org. Chem.* **70** (2005) 6960-6963.
- 79 Greber, G., Kricheldorf, H.R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **7** (1968) 941.
- 80 Pirkle, W.H., Hauske, J.R.; *J. Org. Chem.* **42** (1977) 2781.
- 81 Chong, P.Y., Janicki, S.Z., Petillo, P.A.; *J. Org. Chem.* **63** (1998) 8515-8521.
- 82 Gastaldi, S., Weinreb, S.M., Stien, D.; *J. Org. Chem.* **65** (2000) 3239-3240.
- 83 Agami, C., Couty, F.; *Tetrahedron* **58** (2002) 2701-2724.
- 84 Lamothe, M., Perez, M., Colovray-Gotteland, V., Halazy, S.; *Synlett* **6** (1996) 507-508.
- 85 Spyropoulos, C., Kokotos, C.G.; *J. Org. Chem.* **79** (2014) 4477-4483.
- 86 <https://www.bruker.com/products/infrared-near-infrared-and-raman-spectroscopy/ft-ir-routine-spectrometers/alpha/overview.html>
- 87 <http://syrris.com/flow-products/asia-modules/asia-microreactors>
- 88 http://www.coleparmer.com/Product/Cole_Parmer_single_syringe_infusion_pump_230_VAC/EW-74900-05
- 89 http://www.knauer.net/en/product/azura_p_21s-9.html
- 90 <http://syrris.com/flow-products/asia-modules/asia-syringe-pump>
- 91 <http://syrris.com/flow-products/asia-modules/asia-pressurized-store>
- 92 <http://www.dibaind.com/wp-content/uploads/2015/02/OmniFit-Labware-BenchMark-Microbore-Columns.pdf>
- 93 <http://www.dibaind.com/wp-content/uploads/2015/02/Omnifit-Labware-HiT-Columns.pdf>

- 94** L. Czibula, B. Juhász, É. Csongor Ágainé, F. Sebők, J. Galambos, K. Nógrádi, WO2011/73705, 2011.06.24.
- 95** Guin, J., Fröhlich, R., Studer, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 779–782.
- 96** Bianco, A., Bonadies, F., Napolitano, R., Ortaggi, G.; *Org. Prep. Proc. Int.* **36** (2012) 141-149.
- 97** Matsumura, Y., Satoh, Y., Onomura, O., Maki, T.; *J. Org. Chem.* **65** (2000) 1549–1551.
- 98** Liu, P., Wang, Z., Hu, X.; *Eur. J. Org. Chem.* **10** (2012) 1994–2000.
- 99** Dubé, Nathel, N.F.F., Vetelino, M., Couturier, M., Aboussafy, C.L., Pichette, S., Jorgensen, M.L., Hardink, M.; *Org. Lett.* **11** (2009) 5622–5625.
- 100** Enquist, P.E., Nilsson, P., Edin, J., Larhed, M.; *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 3335–3339.
- 101** Wilson, A.A., Garcia, A., Houle, S., Sadovski, O., Vasdev, N.; *Chem. Eur. J.* **17** (2011) 259–264.
- 102** Hendrick, C.E, Wang, Q.; *J. Org. Chem.* **80** (2015) 1059–1069.