

Ötvös Sándor Balázs

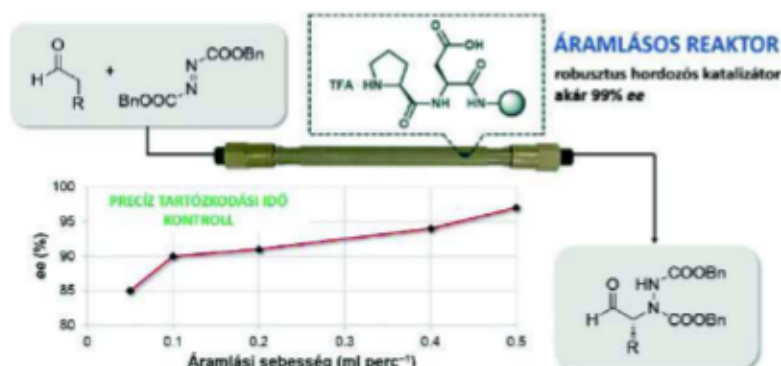
SZTE Gyógyszerkémiai Intézet, MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

Áramlásos módszerekkel új kémiai terek irányába: szelektív és hatékony szintézisek

Gyakorlatilag évszázadok óta gömbömbölkében vagy más edényben mechanikusan kevertetve hajtunk végre kémiai reakciókat. Manapság azonban a kémiai szintéziseknek egyre több elvárásnak kell megfelelnie, úgymint fokozott kemo-, regio- és sztereoselektivitás, költséghatékonyság, környezettudatosság, fokozott üzembiztonság, gyorsaság és fenntarthatóság. [1] Ezért az utóbbi években újszerű szintézis-technikai módszerek megjelenése volt megfigyelhető. Ezek közül kiemelkedő jelentőségű az áramlásos kémia, amely során a reakciókat a reagensek folyamatos áramoltatása közben valósítjuk meg szűk csatornában vagy töltetes oszlopokon keresztül. [2] Ez a kísérleti elrendezés számos előnnyel jár a hagyományos lombikos eljárásokhoz képest, azonban megvalósítása a kémiai infrastruktúra átalakítását igényli. [3]

Annak ellenére, hogy már az 1970-es években több leírás is született áramlásos rendszerek laboratóriumi felhasználásával kapcsolatban, a módszer széles körű elterjedésére csak jóval később került sor. A 2000-es évektől viszont robbanásszerű fejlődésen ment át a tudományterület, melynek háttérben a szintetikus kémiában bekövetkezett szemléletváltás állt. [4] Noha a gyógyszeripar manapság még tipikusan szakaszos gyártásra van berendezkedve, egyre inkább megfigyelhető a nyitás az új módszerek irányába. [5] Az áramlásos kémia alkalmazása fenntarthatóbb környezetet és felhasználóbarát kémiát teremthet, sőt bizonyos esetekben teljesen új reakcióutakat és kémiai átalakítási lehetőségeket nyithat.

Királis vegyületek enantiomerjei szélsősegesen eltérő biológiai hatással is rendelkezhetnek. Ezért a gyógyszerkémia egyik legfontosabb törekvése az enantioszelektív szintézismódszerek kidolgozása. Aldehid azodikarboxilát-észterekkel történő organokatalitikus α -aminálása értékes királis vegyületeket eredményez. [6] A reakció prolin, illetve prolinszerű organokatalizátorokkal jó termelés és enantiomerfelesleg mellett hajtható végre, azonban szilárd hordozós katalizátorokkal nem gaz-



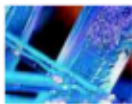
1. ábra. α -Hidrazino-aldehid-szintézis áramlásos reaktorban precíz tartózkodási idő kontroll mellett

daságos, ugyanis az azodikarboxilát komponens bizonyos melléreakciók útján gyors katalizátor-deaktiválódást okoz. [7] Kutatócsoportunk olyan szilárd hordozós peptid-organokatalizátort fejlesztett ki, amely kellően tartós akár hosszú idejű folyamatos áramú igénybevétel során is. [8] A heterogén katalizátort áramlásos oszlopreaktorba töltve, meglehetősen egyszerű és hatékony szintézismódszerhez jutottunk (1. ábra). Előnye a kísérleti elrendezésnek azonban nemcsak egyszerűsége, hanem az is, hogy a katalizátor-szubsztrát kontaktidő (ún. tartózkodási idő) nagyon precízen szabályozható az áramlási sebességgel. [9] Ez azért fontos, mert a peptid-katalizátor túl hosszú kontaktidő esetén racemizálhatja a konfigurációs labilis α -hidrazino-aldehid terméket, túl rövid kontaktidő esetén viszont nem játszódik le a reakció. Hagyományosan, lombikban végrehajtva a reakciót csak 70% körüli enantiomerfelesleget tudtunk elérni, ugyanis a magas konverzió hosszú reakcióidőt követelt meg. Azonban áramlásos berendezésben a nagy lokális katalizátorfeleslegnek és a precíz tartózkodási idő kontrollnak köszönhetően 90–99%-os enantiomerfelesleg adódott magas konverzió mellett. Eredményeink kiemelik az áramlásos kémia és a precíz tartózkodási idő kontroll jelentőségét konfigurációs labilis vegyületek organokatalitikus előállításánál.

Az aromás azovegyületeket széles körben alkalmazza a vegyipar, azonban manap-

ság e vegyületcsalád egyre inkább előtérbe kerül a gyógyszerkutatás és a biotechnológia terén is (pl. gyógyszerhordozó rendszerek, molekuláris motorok, mesterséges izmok stb.). [10] Az aromás azovegyületek előállítására számos eljárás található az irodalomban, azonban a legtöbb módszer jelentős problémákkal küzd. [11] Mivel az azobenzol-származékok egy érzékeny redoxrendszer centrumában találhatók, ezért számos esetben jelent problémát nemkívánatos melléktermékek képződése, ami alacsony kemoszelektivitáshoz, csekély atomhatékonysághoz és hulladékképződéshez vezet. Bizonyos reakcióutak esetén reaktivitásbeli problémák is adódnak. Ezeket speciális reagensek és/vagy katalizátorok alkalmazásával ugyan ki lehet küszöbölni, azonban fenntartható alkalmazásuknak gátat szab magas árú. Megállapítható tehát, hogy az aromás azovegyületek hagyományos szintézismódszerei a „zöld kémia” számos elvárását nem teljesítik. [1] Ezért célul tűztük ki az áramlásos kémia és bizonyos új kémiai paraméterterek segítségével hívását azobenzolszármazékok hatékony és környezettudatos előállítására. [12]

A célvegyületeket szubsztituált anilinek rézkatalizált oxidatív homokapcsolása útján kívántuk előállítani. [13] Katalizátorként egyszerű rézport alkalmaztunk töltetes oszlopreaktorban (2. ábra). [14] Ellenkéntben például hordozós ezüst-, arany- vagy platinakatalizátorokkal, a rézpor ol-



2. ábra. Aromás azovegyületek áramlásos szintézise túlfűtött oldószerben

csó és könnyen hozzáférhető, és a felületi oxidréteg következtében katalitikusan aktív Cu(I)-et és Cu(II)-t egyaránt hordoz. [15] Anilinek rézkatalizált homokapcsolását lombikos szintézisek során magas forráspontú oldószerben (pl. toluol) reflux-körülményeken hajtják végre tipikusan közepes hozam elérése mellett. [13] Azonban megmutattuk, hogy áramlásos reaktorban a túlfűtött diklór-metán sokkal hatékonyabb oldószere a reakciónak, ugyanis azonos körülmények mellett jóval magasabb konverziók adódtak, mint a legelterjedtebb magas forráspontú oldószerben. [14, 16] A reakciókörülmények hatását vizsgálva azt

tapasztaltuk, hogy a hőmérséklet és tartózkodási idő precíz beállítása mellett 100%-os kemoszelektivitással, vagyis melléktermékek képződése nélkül képződnek a kívánt aromás azovegyületek. Az áramlásos módszerrel többszörösen szubsztituált anilinszármazékok reakcióit is sikeresen végrehajtottuk, sőt a reaktor-hőmérséklet emelése után halogén-szubsztituált anilinnel is jó hozamokat értünk el, amire az irodalomban eddig nagyon kevés példa született.

IRODALOM

- [1] C.-J. Li, B. M. Trost, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2008) 105, 1397

- [2] T. Wirth, *Microreactors in Organic Chemistry and Catalysis*, John Wiley & Sons, 2013.
- [3] I. M. Mándity, S. B. Ötvös, G. Szőlösi, F. Fülöp, Chem. Rec. 2016, doi: 10.1002/tcr.201500286.
- [4] G. M. Keserü, T. Soós, C. O. Kappe, Chem. Soc. Rev. (2014) 43, 5387.
- [5] S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. J. Ingham, R. M. Myers, Angew. Chem. Int. Ed. (2015) 54, 3449.
- [6] T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, Molecules (2010) 15, 917.
- [7] X. Fan, S. Sayalero, M. A. Pericàs, Adv. Synth. Catal. (2012) 354, 2971.
- [8] S. B. Ötvös, A. Szloszár, I. M. Mándity, F. Fülöp, Adv. Synth. Catal. (2015) 357, 3671.
- [9] I. M. Mándity, S. B. Ötvös, F. Fülöp, ChemistryOpen (2015) 4, 212.
- [10] M. Roldo, E. Barbu, J. F. Brown, D. W. Laight, J. D. Smart, J. Tsibouklis, Expert Opin. Drug Deliv. (2007) 4, 547.
- [11] E. Merino, Chem. Soc. Rev. (2011) 40, 3835.
- [12] V. Hessel, D. Kralisch, N. Kockmann, T. Noël, Q. Wang, ChemSusChem (2013) 6, 746.
- [13] C. Zhang, N. Jiao, Angew. Chem. Int. Ed. (2010) 49, 6174.
- [14] Á. Georgiádes, S. B. Ötvös, F. Fülöp, ACS Sustainable Chem. Eng. (2015) 3, 3388.
- [15] S. B. Ötvös, F. Fülöp, Catal. Sci. Technol. (2015) 5, 4926.
- [16] S. B. Ötvös, Á. Georgiádes, M. Ádok-Sipiczki, R. Mészáros, I. Pálinkó, P. Sipos, F. Fülöp, Appl. Catal. A: Gen. (2015) 501, 63.

Köszönetnyilvánítás. A szerző köszönetét fejezi ki a hivatkozott saját közlemények társszerzőinek. A közlemény az MTA Posztdoktori Kutatói Program és a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.