

Folyamat optimalizálás és zöldkémiai mutatók áramlásos kémiai szintézisekben

Doktori értekezés tézislevele

Dr. Mándoki András

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Gyógyszertudományok és Egészségügyi Technológiák Doktori
Tagozat



Témavezető: Dr. Mándity István, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Mirzahassemi Arash, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Faigl Ferenc György, D.Sc., professor emeritus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Antal István, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Örfi László, Ph.D., egyetemi tanár

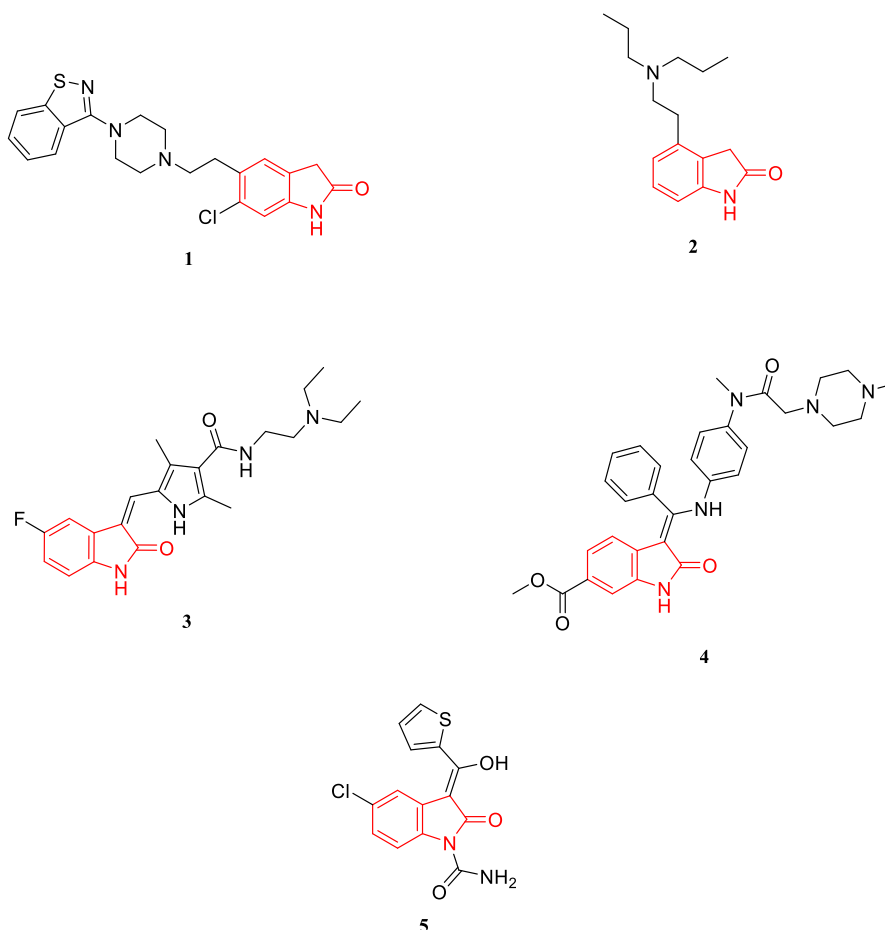
Dr. Gáti Tamás, Ph.D., címzetes egyetemi docens

Budapest
2025

1. Bevezetés

A modern gyógyszerkémiaiában a környezetbarát, biztonságos és hatékony szintetikus technológiák fejlesztése kiemelt jelentőséggel bír. A folyamatos üzemű áramlású kémiai (ÁK) eljárások számottevő előnyöket kínálnak a hagyományos szakaszos szintézissel szemben. Ilyen például a fokozott hő- és anyagátadás, jobb reakciókontroll, rövidebb tartózkodási idő, pontosabb reprodukálhatóság és a lényegesen csökkentett biztonsági kockázatprofil.

Az oxindol vázas vegyületek változatos biológiai hatásuknak köszönhetően jelenleg is jelentős szereppel bírnak a gyógyszerhatóanyagok között. Ezen túlmenően természetes alkaloidoknál is, valamint néhány növényvédőszer hatóanyagánál is felfedezhető. Számos oxindol alapvázat tartalmazó gyógyszerhatóanyag jelölt vegyület van klinikai vizsgálatok különböző fázisaiban.



1. Ábra.

Oxindol alapvázat tartalmazó különböző felhasználású és hatású gyógyszerhatóanyag molekulái, amelyekben kiemelten látható az oxindol alapváz: ziprasidon (1), ropinirol (2), sunitinib (3), nintedanib (4) és tenidap (5)

Az oxindol C-3 pozíciójának funkcionálizálása, különösen az alkilezés lehetővé teszi, hogy kulcsfontosságú építőelemeket építsünk be, ez jelentős szerepet játszik a gyógyszerkémiail felhasználásban.

A vegyiparban a fenntartható fejlődés és az ökológiai terhelés csökkentése már kötelező szempont. A hagyományos szintézisek gyakran szignifikáns mennyiségű hulladékot generálnak. Ennek következtében a zöldkémiai szempontok kiemelt jelentőségűvé váltak a farmakológiai, az ipari és az akadémiai szférában.

A zöldkémiai elvek gyakorlati megvalósítása azonban kvantitatív értékeléseket igényel. Az Atom Economy (AE), az E-faktor, a Reaction Mass Efficiency (RME) és a Process Mass Intensity (PMI) olyan objektív mérőszámok, amelyek lehetővé teszik a folyamatok ökológiai hatásának szisztematikus összehasonlítását. A PMI az összes bemeneti anyag és a termék tömegének arányát fejezi ki. Ez egy meghatározó paraméter, mivel teljeskörűen vizsgálja a szintézis ökológiai terhelését, az oldószereket, a tisztítási lépéseket és a melléktermékek feldolgozásának szükségességét is beleértve.

A peptidszintézis tradicionálisan igen magas PMI-értékeket mutat (8,000–13,000). Az áramlásos kémiai technológiák (continuous-flow technologies) ígéretes megoldást kínálnak: a módosított reaktortervezés és az optimalizált térfogatok révén az SPPS PMI-értéke 400–700-ra redukálható, ami 15–25-szörös javulást jelent. Ez demonstrálja, hogy a zöldkémiai mérőszámok praktikus irányítóként szolgálnak az ökológiailag és gazdaságilag fenntartható szintézismódok fejlesztésében.

2. Célkitűzések

A disszertációm átfogó célkitűzése a fenntartható folyamatos áramlásos kémiai szintéziseljárások fejlesztése gyógyszerészeti szempontból releváns vegyületek szintéziséhez, elsődleges hangsúlyt helyezve az oxindol származékokra és a peptidekre. A kutatásom alapvető célja a zöldkémiai mutatók - beleértve a PMI-t, E-faktort, RME-t és atomgazdaságosságot (AE) - alkalmazása a fenntarthatósági javulások kvantitatív értékelése és validálása.

2.1 Zöld kémiai elvek érvényesülése ÁK oxindol származékok szintézisen keresztül

A céloom annak bemutatása, hogyan szolgálja az ÁK környezetbarát technológiaként a zöld kémiai alapelvek elérését az oxindol származékok fenntartható szintézisútjának fejlesztésén keresztül. Az oxindol vegyületek kiemelten fontos gyógyszerhatóanyag alapvázat képviselnek, számos forgalomban lévő gyógyszer esetében.

Fontos, hogy piroforos Raney-nikkel katalizátor biztonságos kezelését is lehetővé teszi az eljárás.

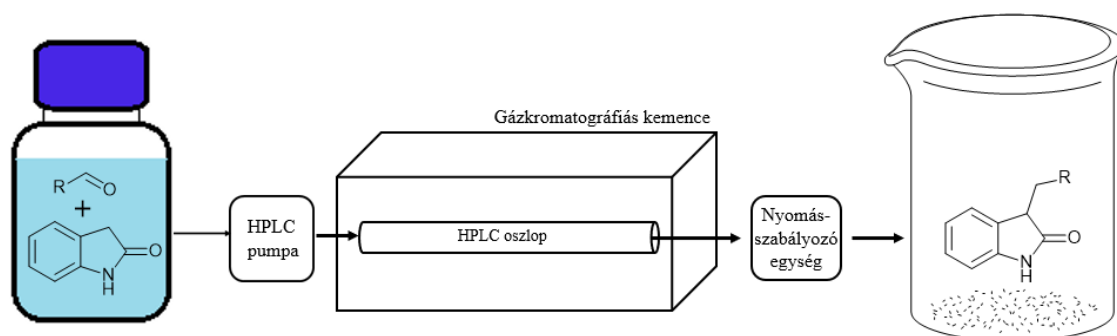
2.2 Zöld oldószer használat ÁK peptidszintézisben

Célkitűzéseim között szerepel továbbá a zöld kémiai alapelvek előmozdítása a propilén-karbonát (PC) környezetbarát oldószer alkalmazásával, DMF helyett az ÁK szilárd fázisú peptidszintézisben. A PC ideális zöld oldószer választás a GSK oldószer kiválasztási útmutatója szerint, CO₂ hasznosítási reakciókon keresztül szintetizálva.

Céljaim között szerepelt a környezeti hatékonyságban és a PMI értékekben javulás elérése, valamint oldószerfogyasztás csökkentése.

3. Módszerek

Az oxindol redukív alkilezési reakciók végrehajtásához ÁK töltött ágyas reaktor rendszert alkalmaztunk. A rendszer fő komponense egy rozsdamentes acél HPLC oszlop (4,6 mm belső átmérő $\times$ 250 mm hosszúság) volt, amelyet 800 mg Raney-nikkel (Ra-Ni) katalizátorral töltöttünk meg.



2. Ábra.

A töltött ágyas ÁK reaktor rendszer sematikus felépítése: HPLC pumpa, HPLC oszlop, GC kemence és a külső nyomásszabályozó egység

A reaktor oszlop egy GC kemencébe volt beépítve a precíz hőszabályozás érdekében, és egy HPLC pumpa szállította az oldószert, reagenseket 0,1-1,0 ml/perc áramlási sebességgel. A rendszer egy külső nyomásszabályozó egységgel is rendelkezett, amely 0-300 bar nyomástartományt biztosított.

A zöldkémiai mutatók alkalmazása központi szerepet játszott mind a kísérlettervezésben, mind az eredmények értékelésében. A Process Mass Intensity értékeket minden reakcióra kiszámítottuk, figyelembe véve az összes felhasznált anyag tömegét, beleértve a kiindulási anyagokat, oldószereket, katalizátort és segédanyagokat. Ez lehetővé tette az ÁK módszer környezeti előnyeinek számszerűsített bemutatását a hagyományos szakaszos eljárásokkal szemben. Az Environmental Factor meghatározása során a hulladék tömegét viszonyítottuk a termék tömegéhez, míg az Atom Economy számítása révén értékeltük a reaktáns atomok termékbe történő beépülésének hatékonyságát.

Az optimalizációs folyamat során minden paramétert - hőmérséklet, nyomás, áramlási sebesség - mind a konverzió, mind pedig a fenntarthatósági mutatók szempontjából értékeltünk. A Raney-nikkel katalizátor különleges kezelést igényelt piroforos

természete miatt, de az ÁK rendszer lehetővé tette a biztonságos kezelését, miközben maximalizálta a katalitikus hatékonyságot. A "borrowing hydrogen" mechanizmus különösen előnyös volt, mivel külső hidrogénforrás nélkül működött, jelentősen javítva az Atom Economy értékeket.

Az SPPS-ben propilén-karbonátot alkalmaztunk környezetbarát oldószerként, amely a GSK oldószer kiválasztási útmutató alapján került kiválasztásra alacsony toxicitása, magas forráspontja, és CO₂ hasznosításon alapuló szintézise miatt. A reaktor konfigurációja hasonló volt az oxindol szintézishez, de TentaGel® R RAM gyantával töltött oszlopot használtunk. Az optimalizált körülmények a következők voltak: 70°C hőmérséklet, 60 bar nyomás és 5 perces tartózkodási idő.

A zöldkémiai mutatók valós idejű monitorozása nemcsak a környezeti terhelés nyomon követését tette lehetővé, hanem annak folyamatos és azonnali javítását is. A katalizátor hatékonyságának értékelése során a turnover number és turnover frequency mutatókat alkalmaztuk, amelyek különösen fontosak az ipari megvalósíthatóság szempontjából.

A folyamatos áramlás előnye, hogy ezeket a fenntarthatósági mutatókat megfelelő inline analitikai kiértékelés és számítástechnikai kapacitás mellett valós időben lehet követni és optimalizálni, ami jelentős előnyt jelent a hagyományos eljárásokkal szemben.

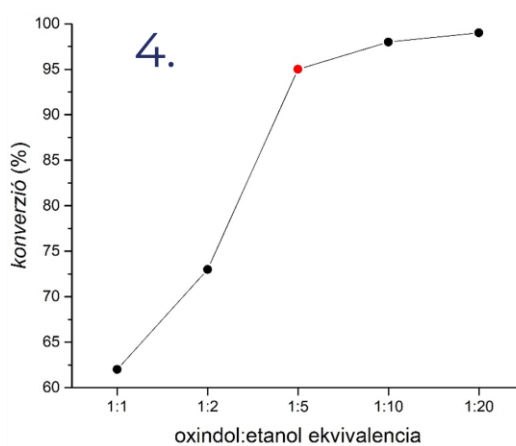
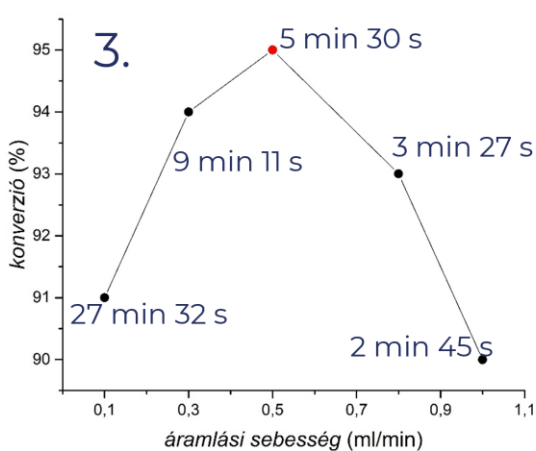
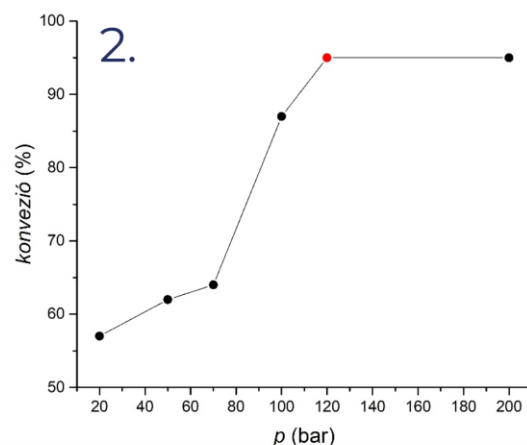
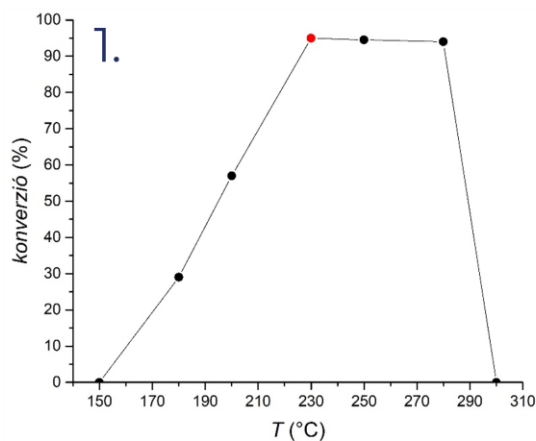
4. Eredmények

4.1 ÁK oxindol alkilezési eredmények

Folyamatfejlesztés és optimalizálás

A folyamatos üzemű szintézis megvalósítását kiterjedt paraméter-optimalizálás előzte meg, amelynek célja a konverzió és a szelektivitás maximalizálása volt. A kísérletek során szisztematikusan vizsgáltuk a hőmérséklet, a nyomás, valamint az áramlási sebesség (tartózkodási idő) hatását a termelés hatékonyságára. A legjobb eredményeket, teljeshez közeli konverziót és minimális melléktermék-képződést 220 °C hőmérsékleten, 120 bar nyomáson és 0,5 ml/perc áramlási sebesség mellett értük el.

Ezen optimalizált paraméterek birtokában került sor a rendszer hosszú távú stabilitásának vizsgálatára. Az ÁK szintézis kivételes robusztusságot mutatott: a 16–19 órás folyamatos üzemelés során több mint 20 g kiindulási anyag feldolgozása valósult meg, mindössze 800 mg Raney-nikkel katalizátor felhasználásával, a katalitikus aktivitás észrevehető csökkenése nélkül.



3. Ábra.

A modellreakció paramétereinek hatása a reakció konverziójára: hőmérséklet (1.), nyomás (2.), áramlási sebesség és tartózkodási idő (3.), oxindol:etanol ekvivalencia (4.). Az optimális reakciókörülmények: 220°C hőmérséklet, 120 bar nyomás és 0,5 mL/perc áramlási sebesség

A 29-es turnover szám (TON) és 1,45 h⁻¹ turnover frekvencia (TOF) figyelemre méltó katalizátor produktivitást képvisel egy olcsó heterogén rendszer számára.

A módszer széleskörű alkalmazhatóságot mutatott különböző alkohol és aldehid reagensek esetében:

Alkohol alapú alkilezések: 95% (metanol), 96% (etanol), 77% (propanol), 46% (butanol)

A különböző alifás és aromás aldehidekkel végzett redukív alkilezések esetében, 13 különböző aldehidet alkalmazva reagensként az izolált hozamok 40-96% között voltak, az aldehid szerkezettől függően.

Process Mass Intensity (PMI) eredmények

Az aldehiddel történő reakciókban a PMI értékek 33,70-59,27 tartományban mozogtak, kivételes teljesítményt mutatva a hagyományos szakaszos folyamatokhoz képest (tipikusan $\text{PMI} \geq 100$).

4.2 ÁK-SPPS eredmények

Léptéknövelhetőség validáció

A léptéknövelés validációja kivételesen jó eredményeket mutatott a 0,07 mmol-os laboratóriumi léptéktől egészen az 1,5 mmol-os termelési méretig, mindvégig megőrizve a magas tisztaságot és a hozamot. A gramm mérettartományban több mint 4 g peptidet sikerült izolálni kevesebb mint 6 óra alatt. A termelés minimális oldószerigénnyel valósult meg. A folyamat során környezetbarát oldószerként PC került alkalmazásra.

A módszerek összehasonlítása a fenntarthatósági mutatókban jelentős különbséget tárt fel: míg a klasszikus SPPS eljárásoknál a folyamat tömegintenzitása (PMI) gyakran meghaladja a 10 000-es értéket, addig az ÁK-SPPS esetében ezek az értékek 434 és 693 közé szoríthatóak. Ez a technológiai váltás a PMI tekintetében mintegy húszszoros csökkenést eredményezett.

A szintézisek időigényének összevetésekor szintén figyelemre méltó hatékonyságnövekedés tapasztalható. Míg a hagyományos módszerek jellemzően 35–140 órát vesznek igénybe, addig az ÁK-SPPS technológiával a teljes peptidlánc felépítése mindössze 5–8 óra alatt megvalósítható.

5. Következtetések

5.1 Zöld kémiai ÁK szintézis következtetései

Az ÁK szintéziseljárás drámai javulásokat ér el a hő- és anyagátadásban, ahol a mikroreaktorok 8,000-15,000 m⁻¹ felület-térfogat arányokat biztosítanak a szakaszos reaktorok 60 m⁻¹-hez képest. A többlépéses szintézis áramlásban történő kivitelezése kiküszöböli a közbeeső izolációs lépéseket, kiemelkedő módon csökkentve az oldószerfogyasztást, és javítva az össz folyamat hatékonyságot.

5.2 ÁK oxindol reduktív alkilezés következtetései

Az ÁK módszer használata kiemelkedő robusztusságot mutat 16-19 órás folyamatos üzemeléssel, több mint 20 g kiindulási anyag feldolgozásával. A "hidrogénkölcsönzés" (hydrogen borrowing) mechanizmus elegánsan kiküszöböli a külső hidrogén követelményeket integrált oxidációs-redukciós ciklusokon keresztül. Az eljárás széles alkalmazhatóságot mutat különböző alkohol és aldehid szubsztrátok között 40-96% izolált hozamokkal.

5.3 Szilárd fázisú peptidszintézis eredményei és következtetései

A folyamat tömegintenzitásának (PMI) jelentős csökkenése elsősorban az áramlásos szintézis alkalmazásának köszönhető, amelyet a DMF környezetbarát PC oldószerrel való helyettesítése egészít ki, így a technológia teljes mértékben megfelel a zöld kémiai alapelveknek. A hagyományos szakaszos eljárások esetén a PMI több mint 10,000, míg folyamatos áramban 434-693. Az ÁK peptidszintézis 5-8-szor gyorsabb időben a klasszikus szakaszos módszerekhez képest optimalizált tartózkodási idők, és automatizált üzemelés révén.

A kutatásaim során elért eredményeim is igazolják, hogy az ÁK eljárások kiemelt szerepet játszanak a fenntartható gyógyszer-szintézisben. Az általam is használt szintézis eljárások kielégítik a zöld kémia alapelveit, és kvantitatív javulást érnek el zöld kémiai mutatók terén.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

- I. **András Mándoki**, György Orsy, Zoltán Pászti, Márta Porcs-Makkay, Dóra Bogdán, Gyula Simig, István Mándity, Balázs Volk
Continuous-Flow Regioselective Reductive Alkylation of Oxindole with Alcohols and Aldehydes in a Fast and Economical Manner
Synthesis, **2023**, 55.23: 4025-4033. IF.:2,2
DOI: doi.org/10.1055/a-2122-4080
- II. Nikolett Varró, Beáta Mándityné Huszka, Eszter Erdei, **András Mándoki**, István M. Mándity
Upscaled Synthesis of α - and β -Peptides in a Continuous-Flow Reactor Using Propylene Carbonate as an Eco-Friendly Solvent
Chemistry-Methods, **2025**, 2500010. IF.:6,1*
DOI: doi.org/10.1002/cmt.202500010
- III. György Dormán, István Mándity, Ruth Deme, **András Mándoki**
Continuous Flow Synthesis **2025**
DOI: doi.org/10.1016/B978-0-443-15742-4.00075-2

6.2 Egyéb publikáció

- I. Eszter Erdei, **András Mándoki**, Andrea Deák, Balázs Balogh, László Molnár, István M. Mándity
BioGoldNCDB: A Database of Gold Nanoclusters and Related Nanoparticles with Biomedical Activity
Molecules, **2025**, 30.15: 3310. IF.:4,6*
DOI: doi.org/10.3390/molecules30153310

*A 2025-ös impakt faktorok kerültek feltüntetésre