

Huszár Csaba – Kis-Tamás Attila – Gajáry Antal

Sanofi-Chinoin Zrt.

# Imidazolinok szintézise

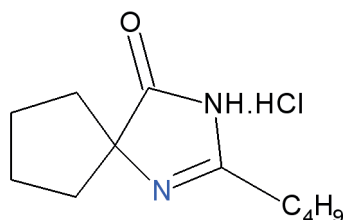
**A** Chinoin történetében 1991-ben kardinalis változás történt: privatizálták. Az új tulajdonos első intézkedései közé tartozott, hogy belenyúlt a termékstruktúrába, és olyan élvonalbeli termékeket, mint az Albendazol, Ethambutol, Nalidixsav, Norfloxacin, Flumequin, Ciprofloxacin, valamint a növényvédők szereket, kidobott a hájból. Ezzel párhuzamosan született egy másik döntés is, miszerint a megmaradó gyártásokat koncentrálják egy újonnan kialakítandó, ún. többcélu üzemben (multi purpose plant; MPP). Ez kb. két év alatt el is készült, de ennek végére az új tulajdonosnál bevett gyakori vezetőség váltás következtében a korábbi döntéshozók már nem voltak potens helyzetben, az újak pedig tovább „racionalizáltak”, aminek az lett a vége, hogy az elkészült új üzemcsarnokban nem lett mit csinálni. Ekkor komolyan előtérbe került annak lehetősége, hogy a Chinoinban megszüntetik a kémiai gyártást, s az a jövőben csak disztribúciós központként fog funkcionálni.

Ebben a meglehetősen faramuci helyzetben az új tulajdonos, „jóindulata” jeleként, mint egy mentőövet, felajánlott egy molekulát, amely a karrierje elején levő vérnyomáscsökkentő, az *Irbesartan* gyártásának egyik intermediere volt. Ezzel együtt azonban meghatározta a peremfeltételeket is. Kaptunk egy technológiát reprodukcióra, amellyel dolgozva az anyagköltség kb. 840 FF (francia frank) lett volna. Közölték velünk, hogy van egy ajánlatuk a Lonzától 320 FF-ra, s ha mi 300 FF alá tudunk menni, akár egy új technológia kidolgozása révén is, és ezt bele tudjuk applikálni az ürességtől tátongó MPP-be évi 110 t kapacitással, akkor elállnak eredeti szándékuktól. Erre kaptunk kegyesen 3 hónapot.

Mi, újkori „végvári vitézként” lenyúltunk ez elébünk dobott kesztyűért, és a rendelkezésünkre álló rövid idő alatt 3 olyan új eljárással rukkoltunk elő, amelyek mindegyike később még az USA-ban is szabadalmi oltalmat nyert. Ebből kettő analógiák alapján született, egy viszont egy új kémiai gondolat gyermeke volt. Közös volt bennük, hogy mindegyik magában hordta

annak a lehetőségét, hogy a gyártási költség 300 FF alatt maradjon, és betelepíthető legyen a kész üzembe. Az alábbiakban a „vajdás” idejéről szeretnénk beszámolni.

A célmolekula akkor az SR 48001/A kódjelű, kémiai nevén 2-butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-on hidroklorid (**1. ábra**), volt. Ez a vegyület az Irbesartan szintézisének harmadik intermediere.



1. ábra. Az SR 48001/A képlete

Az Irbesartan eredeti totálszintézise (**2. ábra**) az intermediereket illetően alig változott az évek során, az intermedierek előállítására kidolgozott módszerek viszont igen. Valamilyen módosítás mindegyik gyártásánál történt, amelyek oka minden esetben költségcsökkentés volt.

Az első lépésénél, az aminonitril előállításánál annyival változtattuk az eredeti *Stadnikov-Zelinszkij*-módszert, hogy ammónium-klorid helyett ammónium-acetátot használtunk annak okán, hogy az acetátok oldékonysága kb. négyszerese a kloridénak, s ezáltal töményíteni lehetett a reakcióelegyet, megháromszorozva ezzel a kapacitást.

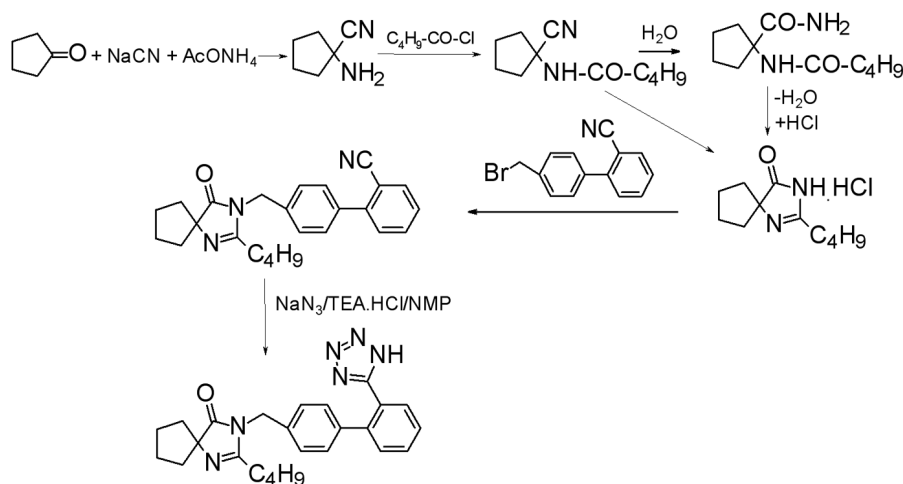
Az amino-nitrilek szintézisekor mindenkor keletkező diketopiperzin szerkezetű szennyeződések eltávolítására újszerűen alkalmaztunk egy lúgos extrakciót (**3. ábra**).

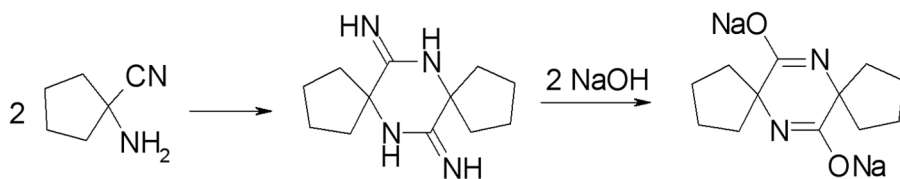
Az eredetileg abszolút közegben kivitelezett acilezési reakciót kétfázisú, a *Schotten-Baumann*-módszer által meghatározott körülmények között hajtottuk végre. Ez technológiai egyszerűsítést jelentett.

A következő lépés az imidazolinongyűrű kialakítása. A reprodukcióra rendelkezésünkre bocsátott eljárás szerint az aminonitrilt 96%-os kénsavban aminosavammá alakítják, ezt kipreparálják, majd acilezik, végül tömény lúgos közegben alakítják ki a gyűrűs szerkezetet. E módszer legnagyobb korlátja a nagy tömegű kénsav semlegesítése, amelyet a kevertetethetőség miatt kell nagy feleslegben alkalmazni. Kicsi a térfogategységre vonatkoztatott kapacitás, és nagy ráfordítást igényel a szennyvizek kezelése (1 kg termék előállítása során 38 kg sóoldat keletkezik, amit, jobb híján, jó pénzért el kell „égettetni”).

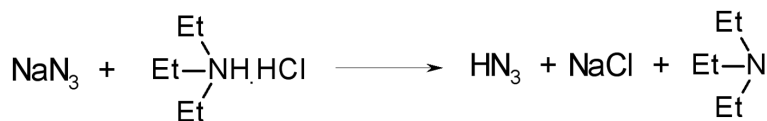
A megfelelő benzil-bromidot először dibromdimetil-hidantoinnal gyökkeltő jelenlétében szintetizálták. Ma egy fotokémiai reakciót alkalmaznak, amelyhez az

2. ábra. Az Irbesartan totálszintézise

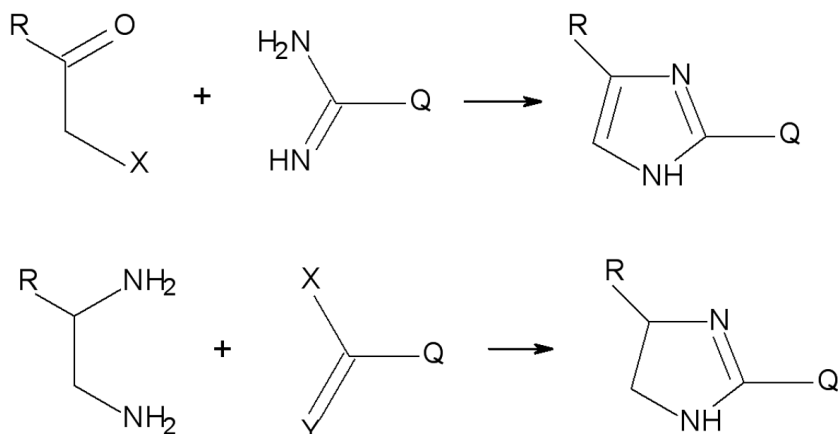




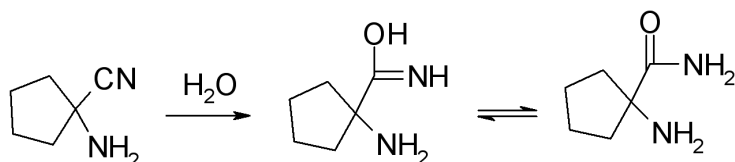
3. ábra. Diketopiperazin kinyerése



4. ábra. Azoimid generálása



5. ábra. Imidazol(imidazolin)-gyűrű kialakítása



6. ábra. 1-Amino-ciklopentán-karbonitril hidrolízise

elemi brómot hidrogén-bromidból perbromátos oxidációval nyerik.

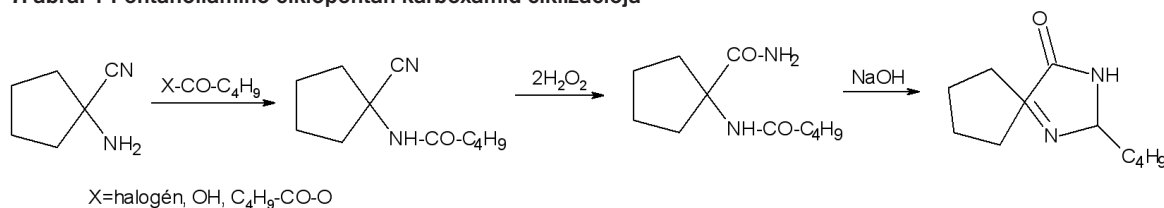
Az N-benzilezést diklór-metánból és vizes kálium-hidroxid-oldatból képzett két-fázisú rendszerben valósítják meg.

A tetrazolgyűrű kialakítását nátrium-azid és trietilamin-sósavcserebomlásában keletkező azoimid addíciójával hajtják

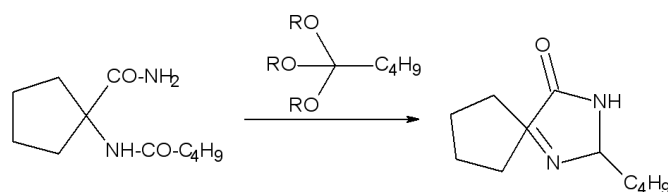
vége (4. ábra), célszerűen ez utóbbival komplex képződésére alkalmas oldószerben (NMP, DMF) a TEA és az azoimid forráspontja feletti hőmérsékleten (Kb. 135 °C).

A tetrazolgyűrű kialakítása után a nyers-terméket kinyerik, amit aztán átkristályosítanak.

7. ábra. 1-Pentanoilamino-ciklopentán-karboxamid ciklizációja



X=halogén, OH, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-CO-O



### Imidazolinogyűrű kialakítása új reakciókkal

Ezen kitérő után térjünk vissza az alap-problémához, az SR 48001/A kódjelű imidazolinogyűrűt tartalmazó molekula szintéziséhez.

Az imidazol(imidazolin)-gyűrűt viszonylag egyszerűen kétféle módon lehet kialakítani.

Az egyik szerint egy amidint reagáltatnak egy  $\alpha$ -hidroxil- vagy  $\alpha$ -halogén-ke-tonnal (X = OH, halogén). A másik módszer-nél egy 1,2-diamin típusú molekulát hoz-nak össze egy karbonsavval, vagy annak valamelyik származékával: savkloriddal, imid-savkloriddal vagy ortoészterrel (X = OH, halogén; Y = O, NH, 2 RO) (5. ábra) [1].

A fentebb bemutatott két reakció által kínált lehetőségek közül az előbbit az első körben féltettük, mert az aromás rend-szerhez vezet, nekünk pedig 2-imidazolin-szerkezetre volt szükségünk. A szűk há-rom hónapos időkeret nem adott lehetősé-geket az elmélkedésre. Pedig első közelítés-ben szimpatikusnak tűnt ez a megoldás, mert amidinek előállításában nagy gyakor-latunk volt, amelyre a B<sub>1</sub>-vitamin és az Amp-rolium gyártásakor tettünk szert.

A második megoldás adaptációját nehe-zítette, hogy a 2-imidazolin-gyűrű 4-es po-zíciójában végül egy oxo-helyettesítésnek kell lenni. Ez a szerkezet legegyszerűbben úgy alakítható ki, hogy az oxigénatomot egy karboxilcsoport (vagy annak reakció-képes származéka: savklorid, észter, amid) hordozza. Továbbá jól hasznosíthatók erre a célra a karboxilcsoportnak heteroanalóg változatai (nitril, imidsavészter, amidin) is.

Az említett előfeltételnek megfelelni lát-szott az ismertetett Irbesartan-gyártás-technológia első intermediere, az 1-amino-ciklopentánkarbonitril, amelyben a nitro-génatomok formailag a kívánatos 1,2-hely-zetben vannak, továbbá a nitrilcsoportot úgy lehet alakítani, hogy az oxigénatom a

megfelelő helyre kerüljön. Ezt már nem kellett kitalálni, hiszen az átadott eljárás már erre a gondolatra épült fel, amikor az  $\alpha$ -aminonitrilt tömény kénsavas hidrolízissel  $\alpha$ -aminosavamiddá alakította (6. ábra). Ebben a két nitrogénatom a megfelelő távolságban van egymástól, és az oxigénatom is jó helyen van.

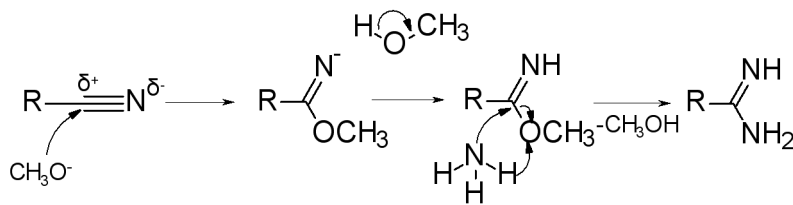


A savamidból többféle reagenssel el tudtuk végezni a ciklizációt. Így alkalmaztunk valenciánsavat és ennek származékait: savhalogenidet, észtert, anhidridet és ortosavésztert [2][3] (7. ábra).

A hangsúly ezután a miről áttevődött a hogyanra: miképpen lehetne megszabadulni attól a töménytelen mennyiségű kén-savtól és a használatából eredő következményektől, amelyet a savamid előállításánál alkalmaznak? Nem lehetne-e valamilyen frappáns módon a nitrilt amiddá konvertálni?

Először megint a tudástárból merítettünk. Nitrilek savamiddá történő konvertálásának egyik egyszerű és hatékony módja a hidroxidionnál reakcióképeőbb peroxidionnal vagy a nitrilre történő addíciója, majd a kapott peroxisavnak egy másik molekula peroxidmolekulával való redukciója. Ezt a reakciót az acilezett aminonitrillel kellett kivitelezni, elkerülendő az oxidációra érzékeny primer aminocsoport károsodását. Oxidálószerként alkalmaztunk hidrogénperoxid-oldatot, s ennek molekulavegyületeit: nátriumperkarbonátot, nátrium-perborátot és hyperolt (7. ábra) [2].

Közben tovább tépelődöttünk, s valami megint beugrott a történelemből. Mint azt korábban már említettük, a B<sub>1</sub>-vitamin és az Amprolium szintéziseiben intermediereként amidinek jelentek meg. Ennek okán tudtuk azt, hogy imidsavésztereket nemcsak a savas milőben kivitelezett Pinner-reakcióval, hanem lúgos közegben alkoholátaddícióval is elő lehet állítani (8. ábra).

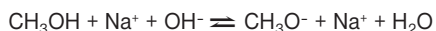


8. ábra. Amidinek előállítása alkoholattal

Ezek kíméletes hidrolízise viszont már a hön óhajtott savamidhoz vezethet bennünket. Tovább gördítve a gondolatot, ha helyesen értelmeztük az imidsavészterek képződését, akkor célszerű lenne az acilezést nem az amidon, hanem a nitrilre elvégezni, mert így elkerülhetnénk egy mellékreakciót, a szekunder savamid keletkezését. Az már minden képeletet felülmúlta, ha a lúgos közegben kialakított N-acilamino-karbonsavamidot ugyanabban az edényben ciklizációra is bíránk. Erre megvan minden esély, hiszen az eredeti Irbesartan-szintézisben így valósítják meg az imidazolinonyűrű kialakítását.

Némi irodalmi tájékozódás és megerősítés után összeállt egy csodálatos kép, amelyet a 9. ábra képletsorával tudunk illusztrálni.

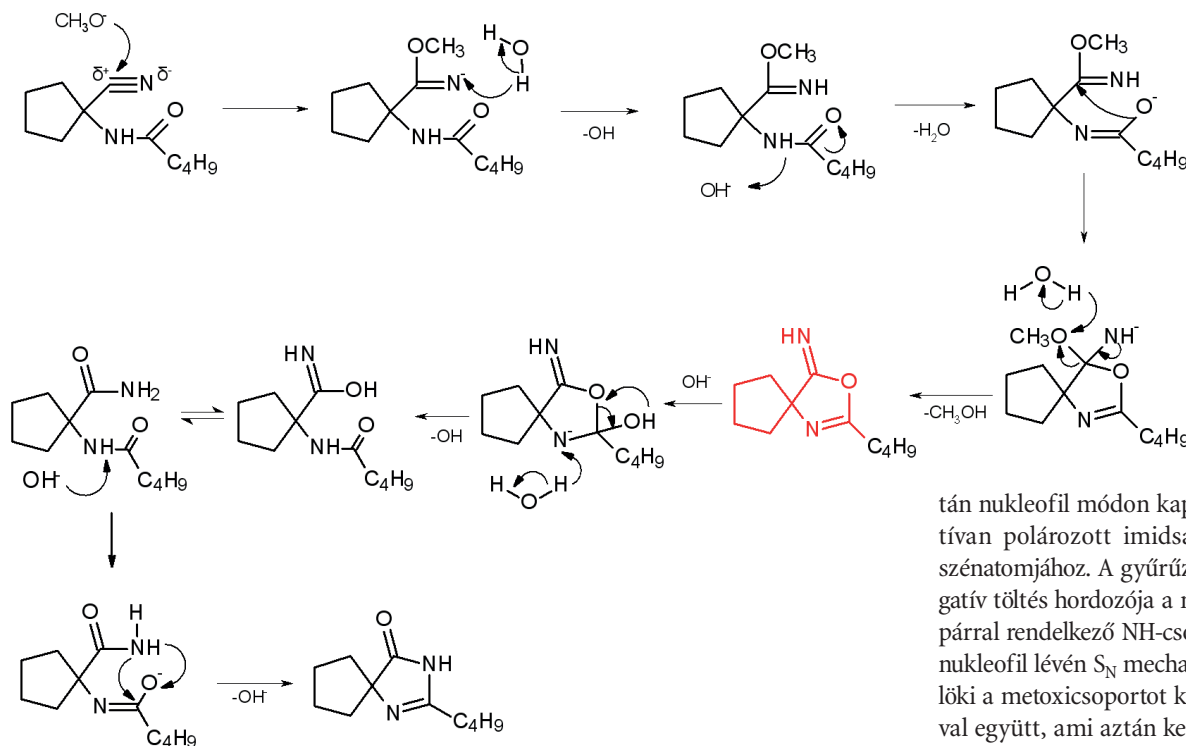
A reakciót célszerűnek tartottuk metanol és 40%-os nátrium-hidroxid elegyében kivitelezni. Ekkor lehet számolni metilátanionok jelenlétével az alábbi egyensúly szerint:



A nukleofil karakterű alkoholátanion azután képes addicionálódni a nitrilcsoport

pozitívan polározott szénatomjára. Az így keletkezett negatív töltésű iminonemcsak erős nukleofil, hanem nagyon erős bázis is, ezért környezetéből magához ragad egy protont, amely származhat az oldószerből is, és létrejön az imidsavészter szerkezeti elem.

De közben történik valami az acilaminocsoport környezetében is. A rá jellemző amidszerkezetben a nitrogénatom nemkötő elektronpárja enged a C=O csoport csábításának, és delokalizálódik a három atomtörzsön, amelynek eredményeként a nitrogénelektromhiány, az oxigénelektromfelesleg fog jelentkezni. Ennek mozgatórugója nemcsak az oxigénatom erősebb elektronvonzása, hanem a nagyobb mozgási szabadságra vágyó delokalizálódási kedv is. A nitrogénatom úgy próbál segíteni magán elektronhiányos állapotában, hogy magához vonzza a hidrogénatom kötő elektronpárját, polarizálja az N-H kötetést. Ennek következményeként egy erős bázis, pl. hidroxidion, hatására a proton lehasadhat. A visszamaradó negatív töltésű amidionban a legnagyobb elektronsűrűség az oxigénatom környezetében van, amely az-



9. ábra. Imidazolinonyűrű kialakulása. 1. hipotézis

tán nukleofil módon kapcsolódhat a pozitívan polározott imidsavészter centrális szénatomjához. A gyűrűzáródás után a negatív töltés hordozója a nemkötő elektronpárral rendelkező NH-csoport lesz. Ez erős nukleofil lévén S<sub>N</sub> mechanizmus szerint leköli a metoxicsoprotot kötő elektronpárjával együtt, ami aztán kerít magának valahonnan egy protont.



A képződött 2-oxazolin-gyűrűben nem nehéz felfedezni az imidsavészterekre jellemző kötésrendszert, aminek következményeként a centrális szénatom erősen elektrofil karakterű, amelyre könnyen adicióalódhat egy nukleofil hidroxidion. Az így keletkező ciklofélécetal gyűrűje azonban spontán felnyílhat, mert ezek képződése jellemzően egyensúlyi folyamat. A nyitott szerkezetben előálló negatív töltésű amidion egy proton felvételével stabilizálódhat. E folyamatok végeredménye a hőn áhított  $\alpha$ -acilamino-karbonsavamid lenne, amely lúgos milióban 4-oxo-2-imidazolin-gyűrűvé záródhat. Ha a molekulák tudják az általunk elképzelt kémiát, akkor egy egyedényes reakcióban nitrilből kiindulva lúgos közegben eljuthatunk a 2-butil-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-én-4-on célvegyületéhez.

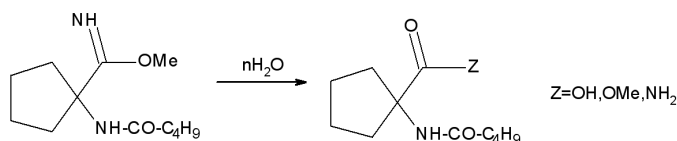
Tekintettel arra, hogy a hidroxidionok hidrogénkötésekkel jobban tudnak szolvatódni, mint a metoxidionok, a reakcióelegyet úgy komponáltuk meg, hogy összetétele 80% metanol és 20% víz legyen (kb. 25 molekula metanolra 1 molekula víz). A kiindulási 1-cian-1-pentanoilamino-ciklopentán koncentrációját ebben az elegyben kb. 30%-ra állítottuk be.

A kísérletek azt mutatták, hogy célszerű a reakciót két hőmérsékleten futtatni: először 30 percig 50–60 °C-on, majd 2,5 órát refluxértéken. A reakcióelegy lúgoságát ammónium-klorid adagolásával tompítottuk, a terméket a reakcióelegyből toluállal extraháltuk, az extraktumról az oldószert lehajtottuk, a maradékot acetonnal felvettük és cc. sósavoldat adagolásával kicsaptuk a 2-butil-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-én-4-on hidrokloridsót. A termelés 60–62% között mozgott.

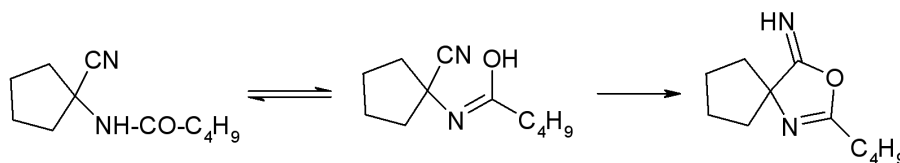
A laboratóriumi munka után 2 hónapon belül elvégezték az eljárás kísérleti üzemi üzemelését és kidolgozták a minősítést szolgáló analitikai szabványokat, majd rá egy hónapra elkezdődött a nagyüzemi termelés 420 kg-os gyártási tételekben. Üzemi kollégák ezt rövidesen 800 kg fölé tornázták. A Chinoín megmenekült a bezárástól!

A gyorsított tempójú munka ideje alatt néhány kérdés, amely a feltételezett reakciómechanizmusra vonatkozott, nyitva maradt. Amikor már volt időnk ezekre visszatérnünk, megpróbáltuk a választ megkeresni.

Érdekes tapasztalat volt, hogy az első melegítési ciklusban a reakcióelegyből vett minták VRK-s kromatogramját uralta egy nagy kiterjedésű, intenzíven fluoreszkáló folt, amely a reflux ideje alatt eltűnt a rend-



10. ábra. Imidsavszármazékok hidrolízise



11. ábra. 2-Butil-3-aza-1-oxo-spiro[4,4]non-1-én-4-imin-hidroklorid képződése

szerből. Ez azt súgta nekünk, hogy átmeneti termékkel van dolgunk. Vajon mi lehet ez?

A másik kérdés, ami foglalkoztatott bennünket, az volt, hogy a reakcióelegyben sem VRK-s sem HPLC-s vizsgálattal nem tudtunk detektálni olyan komponenst, amely ciklopentán-karbonsavra utalt volna. Azt elképzelhetetlennek tartottuk, hogy ha az imidsavészter reális intermediere a folyamatnak, belőle a lúgos forralás ideje alatt ne keletkeznének az előbb említett származékok együtt vagy magánosan (10. ábra).

Megerősítendő feltételezésünket más módon 1-pentanoilamino-ciklopentán-karbonsavat és annak metilészterét szintetizáltuk, és ezek jelenlétét kutattuk a reakcióelegyben az említett módszerekkel, de nem találtuk. Akkor viszont baj van az általunk feltételezett reakciómechanizmussal!

Ezután a reakciót szobahőfokon katalitikus mennyiségű nátrium-hidroxiddal indítottuk. A VRK-s kromatogramban ekkor is megjelent a magasabb hőmérsékleten később fantomizálódó folt. Ekkor a reakcióelegyet ecetsavval neutralizáltuk, ugyan ezen a hőfokon finom vákuumban bepároltuk, a maradékot acetonnal felvettük, és a kapott oldatot derítés után sósavgázzal telítettük. Fehér kristályos anyagot kaptunk, amelyet elemvizelés, IR-,  $^1\text{H-NMR}$ - és tömegspektrum alapján 2-butil-3-aza-1-oxo-spiro[4,4]non-1-én-4-imin-hidrokloridként sikerült azonosítottunk (11. ábra). Üstökön ragadtuk a fantomot!

Ezt követően az így szintetizált anyagot az eredeti oldószeregyben nátrium-hidroxid feleslegével forraltuk, majd a feldolgozás végeztével 2-butil-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-én-4-on-hidrokloridhoz jutottunk, tehát a célvegyülethez, az SR 48001/A kódjelű intermedierhez.

Ezután nem maradt más hátra, mint hogy új értelmezését adjuk a lejátszódott átalakulásnak (12. ábra).

Újra átgondolva a folyamatokat lehetségesnek tűnt, hogy a nitrilcsoport pozitívan polározott szénatomját nukleofil módon nemcsak az alkoholátanion támadhatja, hanem az a negatív töltésű amidion is, amely úgy keletkezhet, hogy a delokalizáció miatt lazított N–H kötésről egy erős bázis, nevezetesen egy hidroxidion, lehasítja a proton. Ilyenképpen kialakulhat az a piros színnel jelzett 4-imino-2-oxazolin-szerkezet, amely az előző értelmezésben is előtérbe került. Ebből aztán a már korábbi hipotézis szerint eljuthatunk a célvegyülethez. Ez az értelmezés már választ ad arra a korábban felvetett kérdésre is, hogy miért nem találunk ciklopentán-karbonsavat a reakcióelegyben.

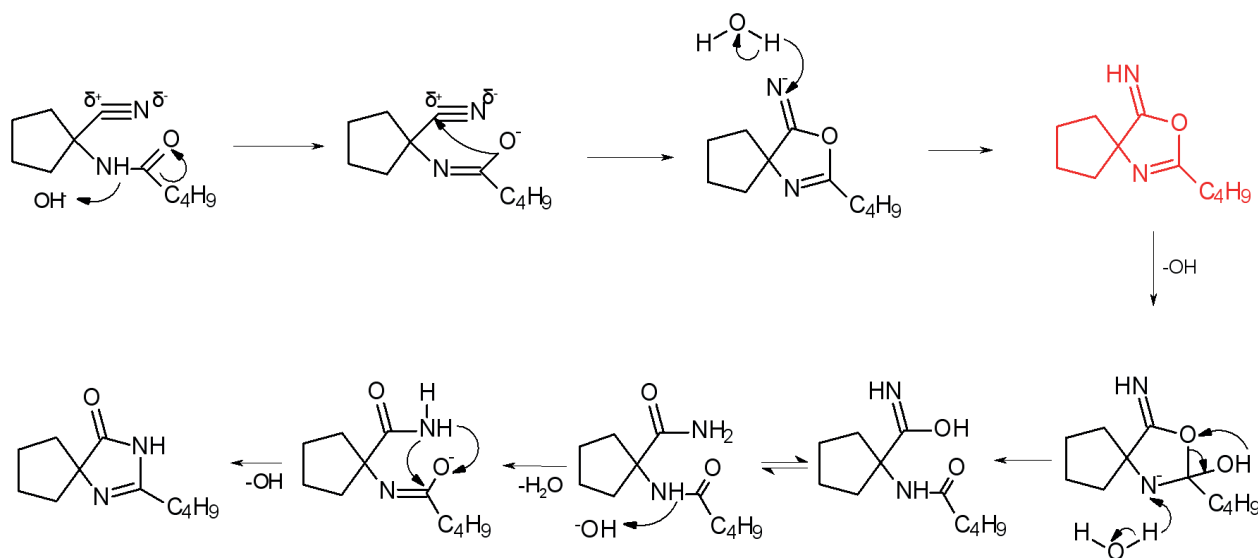
Tudománytörténeti érdekességként elmondható, hogy a képletsorban megjelenő félcetal típusú molekula intermediere a *Bruckner Győző* által felfedezett,  $\beta$ -aminoalkoholok monoacilezett származékainál észlelt reverzibilis  $\text{N} \leftrightarrow \text{O}$  acilvándorlásnak. Ez volt az elindítója a magyar sztereokémiai kutatásoknak.

A 2-oxazolin-szerkezet megjelenése adhat magyarázatot arra a korábban már jelzett kísérleti megfigyelésre, hogy célszerű az 2-imidazolin-gyűrű kialakítását két eltérő hőmérsékleten elvégezni.

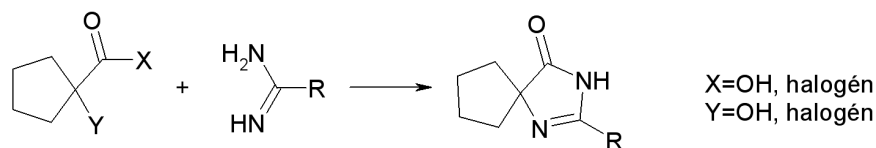
Ismert az a tény, hogy a 2-es helyzetben szubsztituátlan 2-oxazolinok a gyűrű feszültsége miatt már a gyengén nukleofil vizet is képesek addicionálni, aminek folyományaként a képződött ciklofélécetal gyűrűje spontán módon fel is nyílhat.

Ettől eltérő a helyzet a 2-alkil-2-oxazolinok esetében. Az alkilcsoportok elektronküldő hatása miatt az elektronsűrűség már nagyobb a gyűrűs szénatomon, mint a nem helyettesített molekulában. Ezért van az, hogy az ilyen típusú vegyületek esetében magasabb hőmérséklet igényeltetik gyűrű felhasításához még lúgos közegben is [5].

A kísérleti adatokra támaszkodva tudtunk egy új értelmezését adni ennek az új 2-imidazolin-gyűrűkialakítási módszer-



12. ábra. Imidazolinongyűrű kialakulása. 2. hipotézis



13. ábra. Imidazolinongyűrű kialakítása amidinnel – 1

nek. Ennek óriási előnye, hogy a nitrilből nem kell külön eljárásban szintetizálni az amidot, mert belőle közvetlenül is kiváltható a 4-oxo-2-imidazolin-gyűrű kialakulása 2-oxazolin intermedieren keresztül. Ez az átrendeződési folyamat idáig ismeretlen volt a kémiai reakciók között [4].

Ha a vegyész agyába beveszi magát egy *röpke gondolat*, nehéz azt onnan kiűzni. Már említettük, hogy elég jó tájékozottsággal bírtunk az amidinek szintéziséit illetően, és izgatott bennünket a kérdés: hogyan lehetne ebből valami hasznot kovácsolni, hiszen az irodalmi példák alapján ezekből könnyen lehet fabrikálni imidazolokat, ha azokat egy  $\alpha$ -hidroxil- vagy  $\alpha$ -halogén-ketonnal (X = OH, halogén) reagáltatjuk. A baj csak az, hogy ezekkel a reagensekkel soha nem jön létre az igényelt 4-oxo-2-imidazolin-szerkezet. Akkor viszont változtatni kell valamit rajtuk, hogy célba is jussunk.

Formailag a következő látszott a szerkezeti képletek alapján. Az aromizáció oka az, hogy a karbonilcsoport oxigénje reagál az amidin egyik felével vízkilépés közben (nukleofil addíció, elimináció), ami nekünk rossz. Ha viszont a karbonil-szénatomhoz csatlakozó alkilcsoportot hidroxilra cserélnénk, azzal kettős célt érnének el. Az így megkonstruált karboxilcsoportban már nem az oxigénatom lenne a reaktív részlet, hanem a hidroxil, és ezzel az eljárással a 4-oxo-helyettesítésnek is jól

meg tudnánk ágyazni. Röviden:  $\alpha$ -hidroxil- vagy  $\alpha$ -halogén-keton helyett  $\alpha$ -hidroxil- vagy  $\alpha$ -halogén-savat kell bevetni (13. ábra).

A karbonsavakkal viszont van egy kis baj. A karboxilcsoportban ugyanis a karbonil-részlet oxigénatomja jó delokalizálódási lehetőséget teremt a hidroxil-részlet oxigénatomja egyik nem kötő elektronpárjának. Így egy háromcentrumos rendszer jöhet létre, amelyben a centrális szénatom már nem szenved annyira az elektronhiánytól, mint egy sima oxo-vegyületben. Ez az oka annak, hogy ezekkel ellentétben a karboxilcsoport inkább hajlamos nukleofil szubsztitúcióra, mint nukleofil addícióra, vagyis a nukleofil reagens támadását egy anion lehasadása követi, nem pedig egy másik reakciótárs addíciója az oxigénatomra. A tapasztalat az, hogy a hidroxilcsoportot csak viszonylag nagyobb energiaközléssel lehet távozásra bírni. Erre jó példa a karbonsavamidok szintézise karbonsavból és aminből  $>100^\circ\text{C}$  hőmérsékleten.

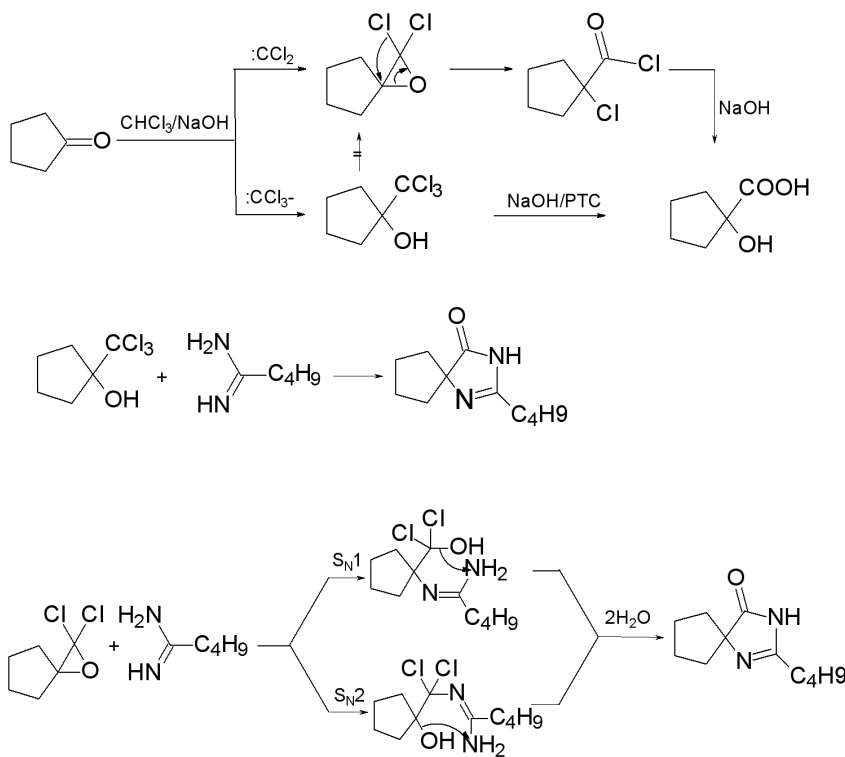
Ezen a problémán úgy lehet segíteni, hogy a hidroxil-részletet egy oxigénnél elektronegatívabb gyökkel helyettesítjük; ezek a karbonsavhaloidok a maguk valóságában. Ezekben a karbonilcsoport és a hozzákapcsolt magános elektronpárt is tartalmazó halogénatom közötti konjugációs kölcsönhatás csökkenni fog (de nem szűnik meg teljesen) ez utóbbi nagyobb elektronaffinitása miatt, aminek az lesz a következ-

ménye, hogy a centrális szénatom elektrofilebbé válik, mint a karboxil-állapotban volt, mert két oldalról is húzzák-vonják tőle az elektronokat. (Kísérleti tapasztalatok alapján a karbonsavhaloidok reakciókészsége a halogénatom elektronegativitással egyenes, a polározhatóságával fordított arányban változik. Mivel az elektronvonzásra a  $F > Cl > Br > J$  sorrend érvényes, érthető, hogy a savhalogénidek reakciókészségére is ez a sorrend érvényes).

Ezek után vegyük számba, hogyan tudnánk gazdaságosan  $\alpha$ -hidroxil-karbonsavkloridot előállítani. A legkézenfekvőbb út az lenne, hogy a ciklopentanonból egy cianhidrint, majd ebből 1-hidroxil-ciklopentán-karbonsavat szintetizálnánk, végezetül ezt alakítanánk át egy reaktívabb savkloriddá. (Ekkor az  $\alpha$ -hidroxil-vegyület is át alakulhat  $\alpha$ -halogénné, de ez a reakciólépések számát nem befolyásolja). Ez, akár hogyan is számoljuk, három lépés, ami nem biztos, hogy a gazdaságosság irányába mutatna. Tehát akkor zárjuk le a témát?

Semmi esetre sem, mert ott van nekünk a kloroform, amelyből tömény lúgos közegben olyan reagenseket – diklórkarbént vagy triklórkarbaniont – tudunk generálni, amelyek egy oxovegyületre, például ciklopentanonra addicionálódva olyan közti-termékeket – diklóreoxidot vagy triklórmetilkarbinolt – szolgáltatnak, amelyekből egy lépésben eljuthatunk a 2-butyl-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-én-4-on célvegyülethez, ha butiramiddal reagáltatjuk azokat (14. ábra).

A reakció megfelelő vezetésével a folyamat a diklór-epoxid és a triklórmetilkarbinol intermedienél is megállítható. Ez utóbbi előbbivé váló átalakulása lúgos milióban nem lehetséges.



14. ábra. Imidazolinogyűrű kialakítása amidinnel – 2

Érdekes megtapasztalás volt, hogy az irodalomban a triklórmetil-karbinol típusú molekuláknak csak kéntartalmú bifunkciós nukleofilekkel (tiokarbamid, tiobenzhidrazin, o-aminotiofenol) való reakciójára találtunk példát. Ha tiokarbammiddal megy a reakció, miért ne menne amidinnel is?

Amikor az 1-hidroxi-triklórmetil-ciklopentánt, amely rejtett savklorid funkciót hordoz magában, valeriansavamidinnel reagáltattuk, a termék 2-butil-1,3-diaza-spiro-

[4,4]non-1-én-4-on volt. Ugyanerre az eredményre jutottunk, amikor a diklór-epoxidmolekulát reagáltattuk a nukleofil tulajdonságú bifunkciós amidinnel.

Az adott epoxid gyűrűhasadási reakciója a körülményektől függően sztruktúrizomerek keletkezéséhez vezethet. Ez azonban nem baj, mert az átmeneti termék ciklizációja, a klóratomok hidrolízise, majd a molekulában történő átrendeződése (szimmetrikus mezomeria) mindkét esetben ugyanazt a végterméket szolgáltatja. Ami-

din.HCl-lel  $S_N1$ , amidin bázissal  $S_N2$  mechanizmus szerint mehet végbe a reakció.

Triklórmetil-karbinolt és diklór-epoxidot mi reagáltattunk először amidinnel 4-oxo-2-imidazolin előállítására céljából.

Érdekes ennek a gondolatnak a megszületése. Mint már említettük, az elsődleges célunk 1-hidroxi-ciklopentán-karbonsav előállítására volt, s erre jó megoldásként ajánlotta magát a triklórmetilkarbinol. Egy reggel az öltözőben Árvai kollega a készülődés közben felvetette, mi lenne, ha ez utóbbi molekulát reagáltatnánk amidinnel. Erre elővettem éjszakai jegyzeteimet, amely tartalmazta az említett reakciót. Ez is bizonyítja, hogy a „bölcsek kövének” birtoklása nemcsak néhány kiválasztott privilégiuma, hanem kellő felkészültség mellett bárki felfedezhet bármit. ●●●

#### IRODALOM

- [1] Bruckner Győző: Szerves kémia, III-1. Tankönyvkiadó, Budapest, 1964, 281–287.
- [2] Csaba Huszar, Attila Kis-Tamas, Attila Nemeth, Antal Gajary, Lajosné Pali, Process for preparation of imidazolones, US 6162923.
- [3] Csaba Huszar, Attila Kis-Tamas, Attila Nemeth, Zsuzsanna Nad, Zoltán Makovi, Endre Kollar, Peter Aranyosi, Károly Gyüre, Zsuzsanna Csetriné Hári, Attila Supic, Ilona Dervalicsné Zrínyi, Katalin Dubovszki, Lajosné Pali, Agnes Kunsztné Kárász, Erzsebet Bogárné, Process for the preparation of 1,3-diaza-spiro-(4.4)non-1-en-4-one derivatives and 1-cyano-1-acylaminocyclopentane intermediates, US 6239286.
- [4] Csaba Huszar, Attila Kis-Tamas, Bertrand Castro, Attila Nemeth, Peter Aranyosi, Karoly Gyüre, Istvan Meszaros, Ilona Dervalicsné Zrínyi, Katalin Dubovszki, Antal Gajary, Attila Supic, Zsuzsanna Nad, Zoltan Makovi, Endre Kollar, Zsuzsanna Csetrine Hári, Agnes Kunsztné Karasz, Erzsebet Bognar, Process for the preparation of 1,3-diaza-spiro-(4.4)non-1-en-4-one derivatives and 1-cyano-1-acylaminocyclopentane intermediates, US 6211382.
- [5] Bruckner Győző, Szerves kémia, III-1. Tankönyvkiadó, Budapest, 1964, 225.

## Braun Tibor

■ ELTE Kémiai Intézet, MTA Könyvtár és Informatikai Központ | dr.braun.tibor@gmail.com

Egy cseppnyi kémia

# Folyadékfázisú reakciók ultramikrotér fogatban

## Előszó

Természetesen nem azt akartuk kifejezni e dolgozat címében, hogy a kémiából (a kémia tudományából) a következőkben be kívánunk mutatni „egy keveset”. Ezek után bevallhatjuk, hogy az „egy csepp kémia” az angol „one drop chemistry” magyarra for-

dítása. Ezt kiegészíthetjük azzal, hogy a szakirodalomban a „microdrop chemistry” („microdroplet chemistry”) kifejezésekkel is aránylag gyakran találkozhattunk. Használhattuk volna mi is a „cseppcske (microdroplets)” fordítást, de a „cseppcske-kémia” nem tetszett, főleg a „-ke, -ké” ismétlődés miatt. Ezért a dolgozatban végig a „cseppkémia” elnevezést használjuk.