

IRODALOM

[1] H. J. M. Bowen, J. Chem. Soc. A (1970) 1082.
 [2] T. Braun, A. B. Farag, Talanta (1972) 19, 828.
 [3] T. Braun, Fresenius' Z. Anal. Chem. (1989) 333, 8, 785–792.
 [4] S. Palágyi, T. Braun, J. Radioanal. Nucl. Chem., Articles (1992) 163, 69.
 [5] S. G. Dmitrienko, Y. A. Zolotov, Russian Chemical Reviews (2002) 71, 159.
 [6] Y. A. Zolotov, G. I. Tsysin, E. I. Morosanova, S. G. Dmitrienko, Russian Chemical Reviews (2005) 74, 37.
 [7] A. Lemos, M. S. Santos, E. S. Santos, M. J. S. Santos, W. M. L. dos Santos, A. Souza, D. S. de Jesus, C. F. das Virgens, M. S. Carvalho, N. Oleszczuk, M. G. R. Vale, B. Welz, S. L. C. Ferreira, Spectrochim. Acta, Part B (2007) 62, 4.
 [8] J. B. de Oliveira, L. G. T. dos Reis, F. S. Semaan, Application of polyurethane foam as a sorbent for trace metal pre-concentration. A review. In: L. I. Cavacco, J. A. Melo (Eds.), Polyurethanes in analytical chemistry: a myriad of applications from sorbent foams to conductive materials and sensors, Nova Science Publishers Inc., 2012.
 [9] Theodosiu, E. Wenkert, L. Tofan, C. Paduraru, Chem. Eng. 2014.
 [10] http://www.crcpress.com/go/auerbach_publications
 [11] <http://search.proquest.com/docview/197067794>
 [12] R. H. Harding, Moisture sorption of foamed plastics. In: Resinography of cellular plastics, ASTM, Spec. Publi. No. 414, Philadelphia, 1967.
 [13] A. Y. Aleksandrov, M. Y. Gorodin, V. V. Pavlov, Plastic foam insulated structures, Mashinostroenie Press, Moscow, 1972.
 [14] J. Pinto, A. Athanasiou, D. Fraguoli, J. Phys. B, Appl. Phys. (2016) 49, 14560.

Huszár Csaba – Sperber Ferenc – †Garamszegi Ferenc
 – Mihalovics György – Németh Attila

■ Sanofi-Chinoin Zrt.

Új szintézisek a Chinoin Kémia 10 üzemében Első rész

Bevezetés és értékelés

Jelen beszámoló az egykori Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára (ma: Sanofi-Chinoin Zrt.) Kémia 10 üzemében 1968 és 1993 között végzett „fejlesztőmunka” (eredményeinek és módszereinek) ismertetése.

A szerzők nem kutatási státuszban levő vegyész-mérnökök voltak, és munkaköri kötelességük „csupán” a gyógyszerhatóanyagok gyártása volt.

Új termékek kutatására a Chinoin saját – több száz fős – kutatási apparátussal rendelkezett, mely alapítása óta a magyar szintetikus gyógyszerkutatás egyik zászlóshajója volt. A termékek gyártása viszont az üzemekben történt, melyek a műszaki igazgatóságához tartoztak.

Gyógyszerek esetében a gyártás jellegzetessége (bonyolult, soklépéses szintézis végrehajtása, értékes nyersanyagok, magas minőségi követelmények, egészségi ártalom veszélye) a szakmát jól ismerő és gyakorlott szakembereket igényelt.

Szerzők napi munkájukon „munkaköri kötelességükön” túlmenően tájékozódtak a világpiaci tendenciákról, a vasfüggönyvel nem törődve – sőt „előnyeit” kihasználva – a konkurens gyártástechnológiákról, majd a rendelkezésükre álló, gyakran mostoha laboratóriumi lehetőségekkel utasítás nélkül (nem egyszer annak ellenére) érték el a jelen cikkben összefoglalt eredményeiket.

Szabadalmaik a világ több mint 60 országában kaptak oltalmat, egyebek mellett az

USA-ban, Kanadában, Dél-Koreában, Japánban, több nyugat-európai államban. A szabadalmaik témáját képező eljárások között több, addig fel nem ismert, új kémiai reakció van.

A cikkben bemutatott technológiák megalkotásával nem a molekulakönyvtárakat bővítették, hanem egyrészt olyan, az orvoslás élvonalába tartozó gyógyszereket tettek mindenki számára hozzáférhetővé Magyarországon, amelyek rutinszerű alkalmazására korábban nem volt lehetőség; másrészt ezek nagy volumenű exportja érzékelhetően növelte az egyébként tőkés devizában szűkölködő állam ilyen jellegű bevételeit (Amprolium, Cikloszerin, α -aminosavak és származékaik, félszintetikus antibiotikumok, Albendazol és származékaik, Ethambutol, fehér Nalidixsav, Oxolin-sav, Norfloxacin, Pefloxacin, Flumequin és ezek intermedierjei).

Paradox módon a fent említett gyógyszerek és hatóanyagaik tőkés exportjának bevétele tette lehetővé a növényvédőszer gyártásához szükséges nyersanyagok tőkés importból történő beszerzését.

Szerzők tevékenysége az évek során összességében mai áron számolva több mint 100 milliárd forintnyi extraprofitot hozott a daliás időkben (a múlt század hatvanas-hetvenes éveiben).

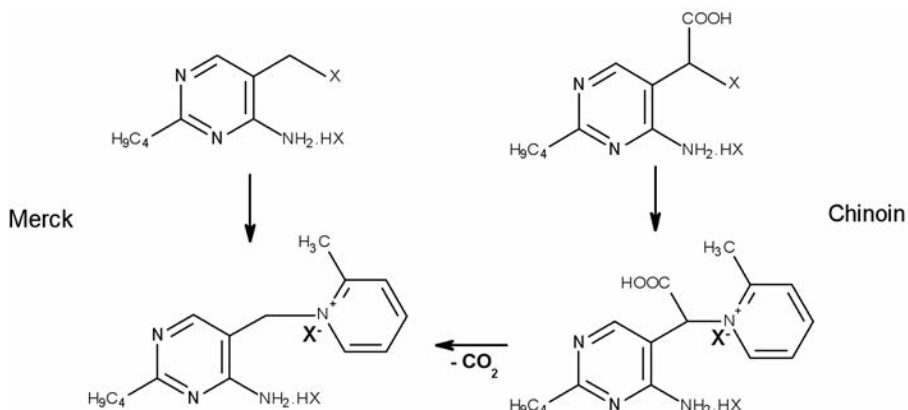
Tevékenységük nem volt nyilvános, munkájuk eredménye nem impaktfaktorokban, hanem a Cég profitjában öltött testet.

Jelen cikkkel kívánták felhívni a figyelmet a vegyésztársadalom derékhadának a nem kutatói státuszban tevékenykedő vegyészek munkájára. Nem voltak kispályások, a világ vezető gyógyszergyártóinak szakembereivel vívták csatáikat, és mindig győztek.

Kováts Ferenc

az egykori Chinoin műszaki igazgatója

1. ábra. Az Amprolium szintézise





Amprolium

Az *Amprolium* nevű coccidiostatikumot a Merck szintetizálta először. Ez volt az első olyan szabadalom a világon, amelynél a szabadalmi igénypontokat már számítógépes analízissel fogalmazták meg. Eljárásuk utolsó lépése – *bűvös megfogalmazásuk szerint* – α -pikolin kvaternerezése egy 5-hidroximetil-pirimidin-vegyületnek szerves és szervesetlen savakkal képzett észterével, gyakorlatilag egy 5-klórmethyl-pirimidinnel, amelyet savas milióban éterbondtással nyertek [1].

Az általunk megalkotott kerülő eljárásban kvaternerező szerként egy α -halogén-5-pirimidin-ecetsavat használtunk, és a reakció végső mozzanataként dekarboxileződést végeztünk (**1. ábra**) [2a]. Az utolsó intermedier, a kvaterner sav új kémiai entitás volt, ezért független a Merck-szabadalomtól. Ezzel az eljárással a Chinoin egy szabadalomtörlettel perből nyertesesen távozott. Ezt a szabadalmat a per után a Merck megvásárolta, és több mint 50 országban az eredeti feltalálók névsorával bejelentette, hogy monopolhelyzetét e termék piacán megőrizze. A per ideje alatt (1968 vége) a Chinoin felkérésére az ország minden vegyésze (egyetemi tanszékek, ipari és akadémiai kutatóintézetek) egy kerülő szabadalom megalkotásán serénykedett (14 millió dollár volt a tét, ennyit követelt a Merck szabadalomtörlet jogcímen), végül a bíróságon prezentált eljárás az általunk megalkotott, előbbiekben említett reakciókból állt össze. (A másik javaslat a Központi Kémiai Kutatóintézetből érkezett [2a].

D- α -aminosavak szintézise

Több D- α -aminosav fontos gyógyhatású molekulák szintézisének intermediere. E területen végzett munkánk során új módszereket fejlesztettünk ki a D-szerin-methyl-észter-hidrogén-szulfát (cikloszerin), a fenilglicin és a p-OH-fenilglicin (félszintetikus antibiotikumok) előállítására, ezek rezolválására (amelynek során fedeztük fel az α -aminosavak II. rendű aszimmetria-transzformációját), valamint származékok – aminosavkloridok és Dana-sók – szintézisére.

Racém α -aminosavakat általában a Stadnikov–Zelinszkij-módszerrel állítanak elő, amely szerint egy karbonilvegyületet reagáltatnak NaCN és NH_4Cl ammónium-hidroxidos oldatával, amikor is cserebomlási reakcióban NaCl és NH_4CN keletkezik. E reakció termelékenységét korlátozza az NaCl és az NH_4Cl mérsékelt vízbéli oldékonysága jelenti. Ha az NH_4Cl -t a vízben jobban

oldódó ammóniumacetáttal helyettesítjük, akkor a cserebomlás során egy vízben jobban oldódó só, nátriumacetátot kapunk. Mivel az acetát típusú molekulák vízben való oldékonysága több mint háromszorosa a kloridokénak, lehetővé vált az aminonitrilképzés kapacitásának *háromszorosára* növelése ugyanabban a készülékben. Ihletért nem kell mindig felfelé menni a Parnasszusra.

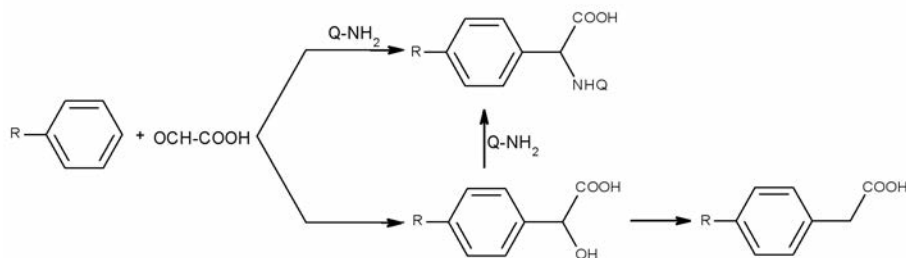
A *szerinmetilészter*. HCl szintézise a korábbi tekervényes és drága megoldások helyett az olcsó és könnyen hozzáférhető vinilacetáttól indult. Erre először Cl_2 -addíció történt, majd a kapott dihalogénvegyületet vízmentes Na-acetáttal reagáltatva glikolaldehid-triacetáthoz lehetett jutni. Ezt a módosított Stadnikov–Zelinszkij-eljárással aminonitrillé konvertáltuk, amelyből az észter-hidrokloridot sósavas metanollal történő kezeléssel kaptuk meg. Az aminosavészter rezolválását természetes borkósavval, benzaldehid jelenlétében valósítottuk meg a később ismertető II. rendű aszimmetria-transzformáció keretei között. A szerinben levő hidroximetil-csoport funkcionálisítását korábban a drága és körülményesebben kezelhető tionilkloriddal vagy foszforpentakloriddal oldották meg. A szerinmetilészter-hidrokloridot $100\text{ }^\circ\text{C}$ -on oleumtartamú kénsavhoz adva ez utóbbinak a félészterét lehetett megkapni. A szerinmetilészternek kénsavval képzett savanyú észtere jó intermediere a hidroxámsav képzésnek, majd az ezt követő gyűrűzáródásnak. Az eredő termelés vinilacetátra vonatkoztatva kb. 80% volt [3]. Ezzel a módszerrel a szintetikus cikloszerin közvetlen termelési költsége (COGS) kb. harmadával csökkent.

A *fenilglicin* és a *p-OH-fenilglicin* szintézisét újszerűen közelítettük meg: szerkezetük alapján ezeket aminometil-vegyületeként fogtuk fel, s szintézisükre a *Manich-reakciót* véltük alkalmasnak. Nukleofil partnerként adta magát a benzol és a fenol, elektrofil reagensként glioxilsavat, aminként – elkerülendő a kétszeres addíciót – a nukleofil karakterrel már alig bíró acetamidot alkalmaztuk. Az adduktum acetamido-glioxilsav elektrofil jellemét savas milió biztosításával (benzol esetében kénsavval, fenol alkalmazásakor ecetsavval) erősítettük [7]. Kénsavas közegben az acetamidot „*in situ*” állítottuk elő acetónitrilből. Az ilyen módon szintetizált aminosavakat észteresítettük, majd ezeket a II. rendű aszimmetria-transzformáció körülményei között benzaldehid jelenlétében borkósavval rezolváltuk. A diasztereomer sókat, szintén újszerűen nem savasan, ha-

nem NaOH-oldattal hidrolizáltuk. Az új rezolválási módszer felismerése révén a termelés *megkétszereződött*, az enantiomerfelesleg pedig nagyobb volt, mint 99% [8]. A múlt század 70-es éveiben évente fenilglicinből 160 tonnát, p-OH-fenilglicinből pedig 80 tonnát állítottunk elő a Chinoinban. Ezeket világviszonylatban is kiváló minőségük miatt egy tételben, extra felárral vásárolta meg a félszintetikus antibiotikum piacát akkor uraló Beachem vállalat.

A *racém p-OH-fenilglicin* szintézisére kidolgoztunk egy nagyon olcsó eljárást 70% fenolt tartalmazó vizes oldatból kiindulva, amely gázmosók hulladéka [7]. Építve a fenolos hidroxilcsoport bázikus vagy legalább semleges közegben kifejtett aktíváló hatására elektrofil szubsztitúciókban, ezt az oldatot az elektrofil glioxilsav 50%-os vizes oldatával elegyítettük, majd elkerülendő egy lúgos közegben bekövetkező Cannizzaro-reakció lehetőségét, a reakcióelegy pH-ját híg NaOH-oldattal enyhén lúgosra (pH = 7,5–8,0 közé) állítottuk. Ily módon a fenolos hidroxilcsoport disszociációja során keletkező fenolátanionban van egy negatív töltésű oxigénatom, amely stabilizálja az elektrofil szubsztitúció átmeneti állapotában kialakuló pozitív töltést. *Ez a megoldás azon kevés elektrofil szubsztitúciók egyike, amelyben a reakció nem savas milióban játszódik le.* A 65%-ban keletkező és vízben viszonylag jól oldódó racém *p-OH-mandulasav-dinátrium-sót* NaCl-es kisózással nyertük ki maradéktalanul a reakcióelegyből. A 2–3%-ban konyhasót is tartalmazó nuccsnedves terméket kevés vízben szuszpendáltuk, és 2 ekvivalens mennyiségű NH_4Cl -el vegyítettük. Ezután nyomás alatt $105\text{ }^\circ\text{C}$ -on a mandulasavat egy S_N reakcióban racém aminosavvá konvertáltuk közel kvantitatív termeléssel. Ezt S-(+)-10-kámforszulfonsavval rezolváltuk úgy, hogy a rezolválószer visszaforgattuk, a nem hasznos enantiomert pedig lúgosan racemizáltuk. Erre az eljárásra később még visszatérünk.

A p-OH-mandulasav és a p-OH-fenilglicin hasznos kiindulási anyagoknak bizonyultak a mesterséges édesítőszer izkelítő hatását fokozó *p-OH-fenilecetsav* szintézisében. Ha ezen anyagokat két ekvivalens mennyiségű NaOH jelenlétében dipoláris aprotikus oldószerekben (pl. DMF) egyenértékű NaCN-nel forraltunk, akkor széndioxidfejlődés közben *p-OH-benzilcianid*hoz jutottunk csaknem kvantitatív termeléssel, amelyből egyszerű hidrolízissel megkaptuk a p-OH-fenilecetsavat. A reakció lefutásában valószínűleg szerepet kap a laktidképzés. Benzilcianidok előállításá-



2. ábra. Glioxilsav-szintézis

nak ez teljesen új megoldása volt, amelyet adaptáltunk *Drotaverin* szintézisére, elkerülve az annak részét képező, „közutálatnak” örvendő klórmetilézési lépést. Az elektrofil glioxilsavra kifejlesztett reakciókkal savas milióban α -szubsztituált-fenilacet-sav-szerkezeteket tudtunk szintetizálni az óvatosságra intő cianid használata nélkül (2. ábra).

Amikor hasonló megfontolásokból nukleofil hajlamú aromás rendszerek (6-metoxinaftalin, tiofén) és piroszólósav ecetsavas elegyét katalitikus mennyiségű hidrogénjodid és foszforosav jelenlétében nátriumbiszulfid-oldattal kezeltünk, akkor racém 2-szubsztituált-propionsav-származékokhoz jutottunk (elektrofil addíció, majd az α -OH eliminálása). Ilyen módon nemsteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket (*Naproxen*, *Tiaprofensav*) tudtunk szintetizálni.

α -Aminosavak II. rendű aszimmetria-transzformációjának felfedezése

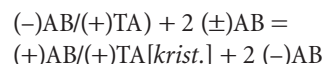
A fenilglicin első szintézisében az aminoszintézisét a Chinoinban a Stadnikoff-Zelinszkij-módszerrel ammónium-hidroxid/benzol rendszerben valósították meg [4]. A benzolban oldott aminoszintézis borkósav metanolos oldatával rezolválták [5][6]. Elkerülendő a nagyon rosszul oldódó ammónium-hidrogén-tartarát leválását, nagyon szigorú előírást fogalmaztak meg az ammónia eltávolítására a benzolos reakcióelegyből. Ez kétszeri vizes és egyszeri nátriumbiszulfid-oldattal történő extrakciót jelentett. Átgondolva a folyamatokat, arra a következtetésre jutottunk, hogy az ammónium-hidrogén-tartarát leválása nem is olyan nagy baj (bár torzíja a gyártásközi ellenőrzésként alkalmazott, koncentrációtól függő optikai forgatóképességet), hiszen a következő lépésben, az aminoszintézis-hemitartarát sósavas hidrolízisekor kezdetben ez ugyanúgy cserebomlást fog szenvedni, mint a diasztereomer sópár. Ezután lefuttattunk egy kísérletet azzal a változtatással, hogy a benzolos aminoszintézis-olddal csupán egyszer kevertük ki vízzel, és ehhez adtuk a borkósav metanolos

oldatát. Az eredmény megdöbbentő volt, mert majdnem kétszer annyi aminoszintézis-hemitartarát kaptunk, mint amennyit maximálisan (50%) várhattunk. Értelmezve az „anyagszaporulat” jelenséget, a következőket rögzítettük. Az aminoszintézis hatásfoka 85–88%, tehát jelentős mennyiségű el nem reagált benzaldehyd marad a reakcióelegyben. Ez, vízben rosszul oldódó lévén, a vizes extrakciók után is a szerves fázisban marad. Más azonban a helyzet a biszulfitos kikeveréskor, mert ilyenkor a benzaldehyd a nátriumbiszulfittal vízben oldódó addíciós molekulát képezve távozik a rendszerből (csak a biszulfit nagy feleslegével szótható ki). Ha azonban ott marad, akkor a rezolválás során a reakcióelegyben jól oldódó diasztereomer sópár aminoszintézis komponensével Schiff-bázist képezhet, amely egyensúlyi reakció, és így létrejöhét egy vándorlásos C = N kötés, amelynek az eredménye racemizáció. Mivel a reakcióelegyben a racém aminoszintézisre vetítve a borkósav ekvimoláris mennyiségben van jelen, ez protonálhatja a frissen képződött D-enantiomert, amely diasztereomer sóként folyamatosan kiválik a rendszerből. Ha egy tökéletesen benzaldehyd-mentesített aminoszintézis-olddal rezolváltunk, akkor a termelés 45–47% volt, ha viszont 10%-nyi benzaldehydet is adtunk az ilyen előkezelt anyaghoz, a kihozatal 95% fölé emelkedett. Ez a módszer kiválóan működött aminoszintézis és aminosavamidok esetében is.

Az anyagszaporulat megjelenését 1968 decemberében észleltük először fenilaminoacetonnitril rezolválása során, s olyan imponáló volt az eredmény, hogy a Chinoin igyekezett ezt a legmélyebb titokban tartani. Sajnos, az évek múlásával ez a módszer a munkahelyet váltó kollégák távozása után kiszivárgott, és így közkinccsé lett anélkül, hogy védtük volna. Fenilglicinészterek esetében már előrelátóbbak voltunk [8].

Az *Ethambutol*-szintézis [9] intermediereinek, a D-(+)-2-aminobutanolnak az előállításánál az enantiomer-felesleget 92–93%-ról sikerült 98% fölé tornáztatni a következő gondolatmenet alapján. Feltételez-

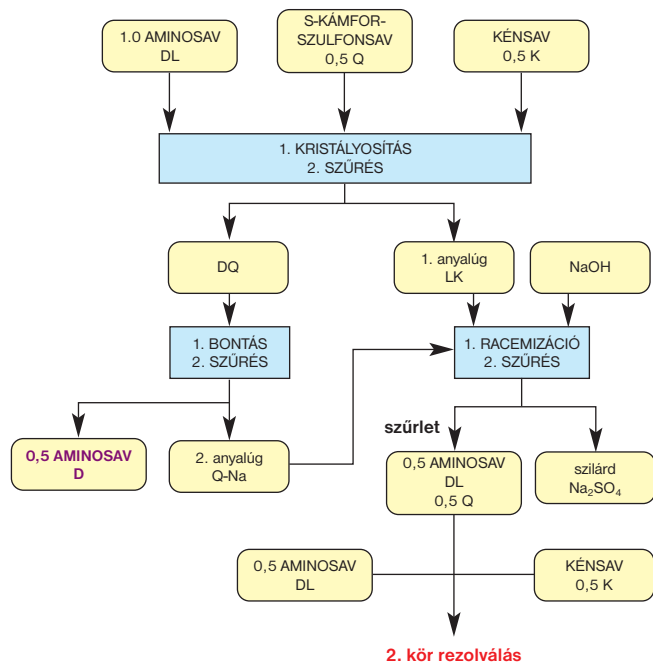
tük, hogy a borkósavval történő rezolválás során kapott kristályos hemitartrát gyengébb optikai forgatóképességének nem az oka, hogy a másik enantiomer önmagában szennyezi, hanem annak az alkalmazott oldószerben jobban oldódó diasztereomer sója. Ha ez utóbbit sikerülne úgy megbontanunk, hogy a borkósav távozzon a rendszerből, akkor az alkalmazott reakcióközegben jól oldódó L-(-)-2-aminobutanol már nem rontana a helyzeten. Megértjük a rezolválási reakció első lépésében kapott hemitartrát-só optikai forgatóképességét, és ezt összehasonlítottuk a tiszta anyag hasonló jellemzőjével. Ez alapján megállapítottunk egy százalékos hatóanyag-értéket. Ezt kivontuk a százból, és különbségnek megfelelő 2 mólekvivalens mennyiségű *racém* aminobutanolt is hozzáadtunk a második átkristályosítási reakcióelegyhez. Ily módon a „rossz helyen” levő borkósavat D-diasztereomer sóként sikerült átcsempészni a „hasznos” térbe úgy, hogy önmaga is hasznosult, az L-(-)forma viszont ott maradt a reakcióelegyben. A hűtés hatására kiváló D-(+)aminobutanol-L-(+)-hemitartrát-só produkálta a fentebb már említett enantiomer-felesleget. Ezzel az új megközelítéssel sikerült aminoszintézis és aminosavészterek rezolválásakor is javítani az optikai forgatóképességen. A lejátszódó folyamatot az alábbi sémmával szemléltethetjük (AB = aminobutanol; TA = borkósav):



A racém 2-aminobutanol rezolválásakor keletkező hulladékként kezelt L-2-aminobutanollal meg tudtuk oldani a közkedvelt fájdalom- és lázcsillapító racém *Ibuprofen* (*Algoflex*) optikai izomerjeinek szétválasztását, kristályos formában előállítani az S-*Ibuprofen*t, amely az aktív forma.

Rezolválás 50% akirális savval

Aminosavak rezolválásának egyik bejáratott módja, hogy rezolválószerként 50%-nyi királis savat és 50%-nyi akirális savat, általában *sósavat*, használnak. Ezzel maximálisan 50%-os termelés érhető el. A nem hasznosuló enantiomer hasznosításának egyik módja a lúgos racemizáció lehet. Hogy ez bekövetkezzen, az akirális savat előzőleg ekvivalens mennyiségű lúggal semlegesíteni kell (nagy lesz a csatorna sóterhelése). Ha rutinból sósavat használtunk akirális savként, akkor a semlegesítési reakcióban a vízben jól oldódó NaCl (33,3 g/100 ml) keletkezik, amelyet visszaforgatás esetén előbb-utóbb ki kell vonni a forgalom-



3. ábra. Folyamat-
ábra: rezolválás
fél mól akirális
savval
és racemizáció

ból, hogy a folyamat ne duguljon be. Egyik megoldás lehetne a reakcióelegy beszűkítése, és a kivált só kiszűrése. Víz kidesztillálása azonban nagyon energiaigényes folyamat.

Kihasználva azt az egyszerű tényt, hogy a nátriumszulfát-dekahidrát oldékonysága vízben szobahőfokon mindössze 4,76 g/100 ml, kidolgoztunk egy csaknem kvantitatív kihazatalt nyújtó eljárást racém aminosavak racemizációval egybekötött rezolválására, királis savként az „ütésálló” S-(+)-10-kámforsavat (Q), akirális savként pedig kén-savat (K) használva. A módszer folyamat-ábráját a 3. ábra szemlélteti.

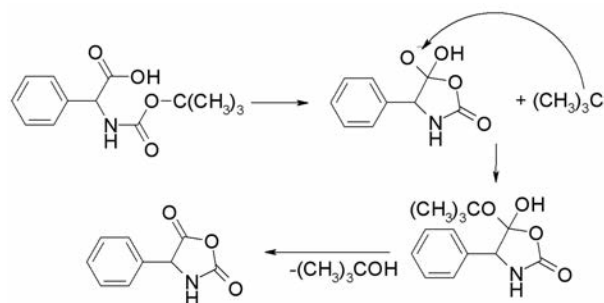
Aminosavszármazékok előállítása

Félszintetikus penicillinek előállításának fontos intermedierei lehetnek a D-aminosav-klorid-hidroklorid-sók, valamint az enamín-védett D-aminosavak vegyes anhidridjei.

Az előbbieket szintézisének leginkább bevált módja a Leuchs-anhidrid-képzése fosz-génnel D-aminosavból, majd a kapott 2,5-oxazolid-dion sósavgázzal történő gyűrű-felnyitása, amely nagy tisztaságban, optikai károsodás nélkül szolgáltatja az D-aminosav-klorid-hidrokloridot. E módszer nagy hátránya, hogy a szagtalan és rend-kívül mérgező foszgén használata nagy kör-ültekintést igényel. Adta volna magát az a megoldás, hogy helyette alkalmazzunk klórszénsav-észtereket, amelyek folyadékok. A keserű tapasztalat viszont az volt, hogy a leginkább hozzáférhető klórszén-savmetil- és etil-észterekkel való próbálkozás nem vezet tovább az N-alkoxikarbonil-aminosavnál. Ennek valószínűsíthető oka

az, hogy az alkoxicsoportban levő oxigén-atom nem eléggé nukleofil ahhoz, hogy eredményesen támadja a karboxilcsoport gyengén elektrofil szénatomját. Ezen az állapotban úgy tudunk segíteni, hogy a klór-szénsavnak *terc-butil-észterét* használtuk reagensként. Erre a megoldásra az biztatott bennünket, hogy ismert volt előtünk az elágazó szénláncok *elektron-donor* tulajdonsága, ha azok elektronvonzó centrumokkal (esetünkben ez a szénatomnál elektronegatívabb oxigénatom) kerülnek kölcsönhatásba. Ezzel az e területen idáig számításba nem vett „fokozott nukleofilitású” reagenssel sikerült kihúzni a fosz-gén mérregfogát, és egy egyszerű és könnyen kezelhető technológiát megalkotni az aminosav-klorid-hidroklorid típusú molekulák szintézisére újszerűen előállított Leuchs-anhidridből (4. ábra).

Egy másik eljárásban D-fenilglicin-hidrogén-kloridot oxalilklorid (tionilklorid, foszforoxiklorid, foszfortriklorid) és hexametilfoszforamid komplexével reagáltattuk dioxános közegben nagy optikai tisztaságban (ee > 99%) szolgáltatva a megfelelő D-aminosav-klorid-hidrokloridot dioxán-hemiszlóvát formájában [10] [12] [13].

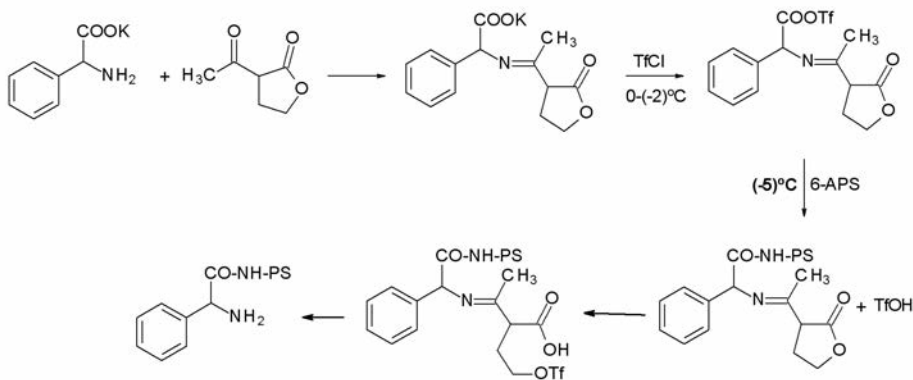


4. ábra. Leuchs-anhidrid
szintézise klórszénsav-
terc-butil-észterrel

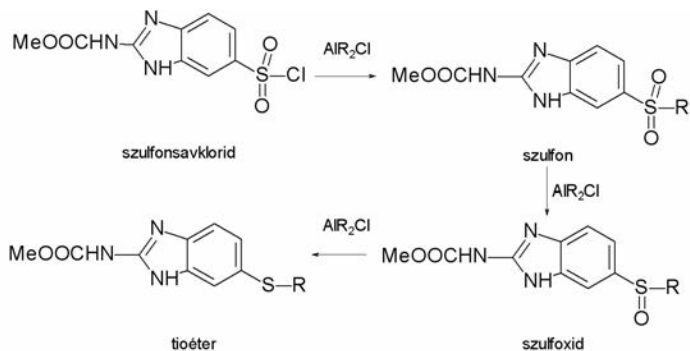
Az enamín-védett aminosavak Na-sóit, az ún. *Dane-sókat*, az aminosav Na-sójának és acetecetészternek a kondenzációjával állítják elő, amelyből egy savkloriddal vegyes anhidridet képeznek, és ezzel hajtják végre a 6-aminopenicillánsav acilezését [13] [14]. E módszer nagy hátránya, hogy ez utóbbi reakciót mélyhűtött állapotban (< -30 °C) kell kivitelezni, amit csak cseppfolyós nitrogén- (levegő) fürdővel lehet biztosítani [11]. Ennek valószínűsíthető oka, hogy a vegyes anhidriddel kivitelezett acilezés során sav is keletkezik, amely a reakcióelegyben levő, savkötőként használt terc-amin bázissal sőt képez. Ennek kationja elektrofil módon támadhatja a tiazolgyűrű kétatomjának nukleofil nemkötő elektronpárját, ami át-rendeződési folyamatot indukálhat.

Mi újszerűen az enamit acetecetészter helyett *acetobutiolaktonnal* képeztük [15], a vegyes anhidridet pedig *trifluormetánszulfonsav-kloriddal* [16] alakítottuk ki. Ebből számos előny képződött. Egyrészt nem kellett az acilezési reakcióban savmegkötő bázist alkalmazni, mert a keletkező savat a butiolakton-rész gyűrűfelnyitási reakcióban befogja anélkül, hogy számottevő koncentrációban kation keletkezne. Ennek oka, hogy a szupersavnak is tekintett trifluormetánszulfonsav protonálja a butiolakton nem karbonil oxigénatomját, amely a gyűrűfelnyitás első mozzanata. Az ennek során képződő karbokation a triflátanionnal ionreakcióban rögtön észter-ré kombinálódik, a „nyitott” termék pedig dekarboxileződik. A képződött enamín könnyen hidrolizálható.

Az elektrofil kation hiánya viszont megengedi a hőmérséklet emelését több mint 20 °C-kal (5. ábra). Az új típusú reagenssel az acilezését már -5 °C-on is el lehet végezni, ezt a hőmérsékletet viszont már egy ammóniás hűtőgéppel is lehet biztosítani, tehát a világ bármely pontján, ahol van elektromos áram, kivitelezhető. Ez volt az oka annak, hogy az eljárást az ENSZ fejlesztési szervezete az UNIDO 1988-ban félmillió dollárért a Chinointól megvásárolta, és a török Atabay cégnek mint a fejlődő világ egyik reprezentánsának átadta.



5. ábra. Félszintetikus penicillinek szintézise acetobutirolaktonnal



6. ábra. Alkilezés és redukció alumínium-szeszkvihalogenidekkel

Piretroidok szintézise

Bizonyos *cisz*-permetrinsav-észterek rovarölő hatással rendelkeznek. Ezek szintézisét kizárólag reakcióképes savszármazékok és alkohol reakciójával valósították meg. A szabadalmi irodalom tele van különféle trükkökkel, amelyek a savkomponens aktiválásával foglalkoznak. Mi ennek a gondolatmenetnek az inverzével éltünk, és *elsőként*, a permetrinsav nátriumsóját reagáltattuk egy reakcióképes alkoholszármazékkal, egy klórszulfid típusú molekulával. Ezt alkohol és tionilklorid reakciójával állítottuk elő 0 °C-on.

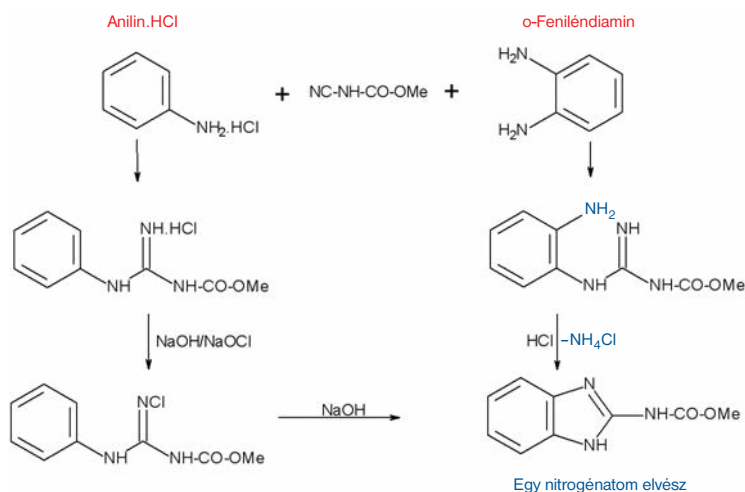
A *cisz*-permetrinsav dibromvinil-származékának észterei (Decis) fokozottabb rovarölő hatással rendelkeznek, de ennek szintézise analóg módszerekkel csak jóval alacsonyabb hatásfokkal (kb. 30%) valósítható meg. Előtérbe került a halogéncsere lehetősége, de az irodalomból köztudott volt, hogy a diklórvinil-csoport klóratomjainak helyettesítését a szokásos Finkelstein-reakcióval nem lehet megvalósítani. Felmerült a gondolat, hogy ezt az egyébként S_N2 mechanizmus szerint lejáró reakciót Lewis-katalizátorral S_N1 irányba toljuk. Erre a célra *újszerűen* alkalmaztunk elektronhiányos alumínium-szeszkvibromidokat, amelyeket fémalumínium és alkilbromidok egymásra hatásával tudunk előállítani. Az n-hexánban kivitelezett ha-

logéncsere hatásfoka csaknem kvantitatív volt.

Albendazol és származékainak szintézise

A féregűző hatással bíró Albendazol egy benzimidazol-karbamát propiltioétere. Később kiderült, hogy ennek szulfoxid metabolitja az aktív hatóanyag. Az idő előrehaladtával számos prodrugot is szintetizáltak, amelyek közül a Netobimin büszkélkedhet számottevő karrierrel. Az Albendazol-szintézis kiindulási anyaga szerencsésen az ABEM-nek (A) nevezett 2-benzimidazol-

7. ábra. 2-Benzimidazolmetilkarbamát előállítása



metilkarbamát, amelyet növényvédő szerként használnak. Ehhez legkönnyebben a kétatom szulfonálási reakcióval kapcsolható. Amikor a klórszulfonálási reakcióelegyet katalitikus mennyiségű nátriumjodid jelenlétében nátriumbiszulfid-oldattal kezeltük, akkor szimmetrikus diszulfidot kaptunk (ASSA), amelyet újszerűen tiorbamid-dioxiddal vagy rongalittal tiolá (ASH) tudunk redukálni [17]. Ennek alkilezése szolgáltatja az Albendazol (ASPr). Azt tapasztaltuk, hogy az ABEM-szulfoklorid újszerűen egy lépésben alkilezhető és redukálható az általunk megkívánt oxidációs fokra, ha azt alumínium-szeszkvihalogenidekkel kezeljük. Attól függően, hogy hány mólnyi alumíniumvegyületet használtunk, tudunk szulfont, szulfoxidot vagy tioétert szintetizálni (6. ábra) [18].

Igazoltuk, hogy az alumínium-szeszkvihalogenidek egyszerre jó alkilező- és redukálószer [19]. Ezen reagensek használatával sikerült megdöntenünk azt a fétist, hogy szulfonok nem redukálhatók enyhébb körülmények között tioéterekké [20].

Albendazol tudunk szintetizálni ABEM és propilszulfenilklorid alumíniumkloriddal katalizált reakciójával is [21]. Egy ugyanilyen reakció propilszulfenilkloriddal Albendazolszulfoxidot szolgáltatott [22]. Ezek a Friedel-Crafts-reakció kiterjesztésének tekinthetők. Az Albendazol enyhe körülmények között Albendazolszulfoxiddá oxidálható [23].

A Netobimin az Albendazolnak egyik prodrugja, amely guanidinszerkezettel bír. Az ilyen típusú molekulákat általában S-metilizotiorbamid és amin reakciójában állítják elő. Ennek nagy hátránya, hogy ebben a folyamatban a nagyon mérgező metilmerkaptán keletkezik. Ezt a hatást *újszerűen* úgy küszöböltük ki, hogy az N,N-diszubsztituált izotiorbamid SH-csoport-



ját SO_3H -vá oxidáltuk hidrogénperoxidral báriumhidroxid jelenlétében, amely kiváló távozó csoportként viselkedett az aminnal történő kapcsoláskor [24].

A *Netobimin* egyik független szabadalmában alkalmaztuk a Staudinger-reakciót, amely szerint egy N,N-diszubsztituált karbamidot reagáltattunk egy N-szubsztituált foszforiminnel [25].

Nagyon olcsó szintézist dolgoztunk ki az ABEM (2-benzimidazolmetilkarbamát) előállítására. Minden ismertté vált szintézisben a benzimidazol-gyűrűt a drága o-feniléndiamin és N-karbometoxiciánamid egymásra hatásával alakítják ki. Amikor anilin.HCl-t a nevezett szubsztituált ciánammal reagáltattuk, akkor egy guanidinszerkezethez jutottunk. Ezt azután hipóval kezeltük, s így egy N-klórimin-származékhoz jutottunk, amely lúg hatására benzimidazolá záródott (az o-feniléndiamin ára 15-szöröse az anilinének) (7. ábra). ●●●

IRODALOM

- [1] Edward F Rogers, Lewis H. Sarett: 1-(2-alkyl-4-amino-5-pyrimidinylmethyl)-alkyl-pyridinium quaternary salts for treating coccidiosis, US 3020200.
- [2a] Huszár Csaba, Garamszegi Ferenc: Eljárás 1-[2'-(tróvidszénláncú)-alkil-4'-amino-5'-pirimidil-metil]-piridinium-származékok előállítására, HU 164879; DE 2111610; CA 930363. Designated States RW: AT, SE, NO, NL, DK, SU, CH, PL, GB.
- [2b] Tömösközi István, Guzcoghly Lajos, Puklics Mária: Eljárás 1 - [4'-amino-5'-pirimidil]-metil]-piridinium-származékok előállítására, HU160477.

- [3] Lugosi György, Bakonyi Mária, Garamszegi Ferenc, Prostyák Tibor, Vigh László, Fleiner Júlia, Péter Anna: Eljárás szerin-észterek előállítására, HU 158249.
- [4] Schawartz József: Eljárás D(-)-aminofenilecetsav előállítására, HU 154410
- [5] Tóth Gábor, Schawartz József, Garamszegi Ferenc: Eljárás alfa-amino-fenil-acetonitril előállítására, HU 164881.
- [6] Lónyai Péter, Tóth Gábor, Garamszegi Ferenc, Lehoczky Gábor, Hunyadi András, Csermely György: Process for stereoselective producing D-2-aminophenyl-acetonitril-L-hemitartrate, HU 171564.
- [7] Huszár Csaba, Bán Károly, Garamszegi Ferenc: Process for producing raceme glycine derivatives, HU 190942A.
- [8] Huszár Csaba, Bán Károly, Garamszegi Ferenc: Process for preparing optically active p-hydroxy-phenylglycine, HU 190943.
- [9] Hunyadi András, Garamszegi Ferenc, Somfai Éva, Vigh László: Process for producing diaminoethan derivatives, HU 176941.
- [10] Huszár Csaba, Bán Károly, Garamszegi Ferenc, Bán Annamária, Kruppa Márta, Páli Lajosné: Eljárás fenilglicin-klorid-sók előállítására, HU 203525.
- [11] Reinhold Bender, US 4231954.
- [12] Huszár Csaba, Bán Károly, Garamszegi Ferenc, Bán Annamária, Kruppa Márta, Páli Lajosné: Eljárás p-hidroxi-fenil-glicin-klorid só előállítására, HU 203526.
- [13] Huszár Csaba, Bán Károly, Garamszegi Ferenc, Bán Annamária, Kruppa Márta, Páli Lajosné: Eljárás N-szubsztituált fenilglicin származékok előállítására, HU 207285; WO 9101968 A1. Designated States W: US. Designated States RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LU, NL, SE. Patent written in English.
- [14] Huszár Csaba, Bán Károly, Garamszegi Ferenc, Bán Annamária, Kruppa Márta, Páli Lajosné: Eljárás fenilglicin-származékok előállítására, HU 208110.
- [15] Csaba Huszar, Karoly Ban, Annamaria Ban, Lajosne Pali, Marta Kruppa, Eva Somfai: Phenylglycinderivate. DE 69014852D1, EP 0437567A1, EP 0437567B1, WO 1991001969A.
- [16] Csaba Huszar, Karoly Ban, Annamaria Ban, Lajosne Pali, Marta Kruppa, Eva Somfai: Process for preparing alpha-amino-phenylacetic acid-trifluoromethane sulfonic acid mixed anhydrides, DE 69012977D1, DE 69012977T2, EP 0437566A1, EP 0437566B1, WO 9101969 A1. Designated States W: US. Designated States RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LU, NL, SE. Patent written in English.
- [17] Dr. Gönczi Csaba, Huszár Csaba, Németh Attila, Királyhídi Tibor, Sperber Ferenc, dr. Korbonits Dezső, dr. Héja Gergely, dr. Kiss Pál, Pálosi Endre, dr. Somfai Éva, Bata Imre, Sántáné Csutor Andrea, dr. Molnár Leventéné, Szomor Tiborné, Szvoboda Györgyné, Kun Judit: Eljárás benzimidazolil-karbamát-származékok előállítására, HU 207302.
- [18] Huszár Csaba, Sperber Ferenc, Németh Attila, Somfai Éva, Páli Lajosné: Eljárás szubsztituált benzimidazol-származékok előállítására, HU 200167; DE 3826036 A1. Patent written in German.
- [19] Huszár Csaba, Ferenc Sperber, Attila Nemeth, Eva Somfai, Iren Pali nee Ivanics: Chemical process for the preparation of pharmaceutically active compounds US 5023337, DE 3826036A1.
- [20] Bruckner Győző: Szerves kémia 1-1, 389.
- [21] Huszár Csaba, Sperber Ferenc, Németh Attila, Páli Lajosné: Új eljárás benzimidazol-származékok előállítására, HU 200168.
- [22] Huszár Csaba, Sperber Ferenc, Németh Attila, Giber János, Páli Lajosné: Eljárás 5-szulfenil-benzimidazol-származékok előállítására, HU 200169.
- [23] Huszár Csaba, Németh Attila, Sperber Ferenc, Pálosi Endre, Gönczi Csaba, Hélya Gergely, Kiss Pál, Korbonits Dezső, Óri János, Molnár Leventéné, Szvoboda Györgyné: Eljárás benzimidazol-származékok előállítására, HU 202844.
- [24] Huszár Csaba, Sárközi Péter, Németh Attila, Sperber Ferenc, Páli Lajosné, Somfai Éva: Új eljárás guanidinszármazékok előállítására, HU 205343.
- [25] Huszár Csaba, Sárközi Péter, Németh Attila, Sperber Ferenc, Páli Lajosné, Somfai Éva: Új eljárás guanidinszármazékok előállítására, HU 203870; WO 9015795 A1. Designated States W: BG, BR, CA, FI, KR, SU. Designated States RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LU, NL, SE. Patent written in English.

Kónya Zoltán, az SZTE professzora, Gábor Dénes-díjas



Kónya Zoltán a díjjal.

Jobbján: Szabó Gábor, balján: Drozdy Győző

2018. december 13-án vehette át a Novofer Alapítvány Gábor Dénes-díját a 13 szabadalommal rendelkező Kónya Zoltán professzor, az SZTE tudományos és innovációs rektorhelyettese.

A díjazott „a nanoszerkezetű anyagok, elsősorban nanocsövek és nanokompozitok előállításáért és azok ipari alkalmazása területén elért nemzetközileg elismert munkásságáért, továbbá a nanoszerkezetű anyagok biokompatibilitása és toxicitása terén végzett, széles körben elismert kutatói tevékenységéért” kapta az elismerést.

Mindez mit jelentenek önnek? – kérdezték közvetlenül a díjadás után Kónya professzort. „Megerősítenek abban a munkában, amelynek célja, hogy a tudományt az innováció irányába vigyük. A Gábor Dénes-díj a legnagyobb kitüntetés, amire nagyon-nagyon büszke vagyok, mert azt gondolom, ha valaki elnyeri a Gábor Dénes-díjat, akkor már nem élt hiába. A díjat a parlamenti ünnepségen Szabó Gábor prorektor úr mint a Magyar Innovációs Szövetség elnöke adta át nekem, aki maga is a díj korábbi kitüntetettje.”

Gratulálunk Kónya Zoltánnak a kimagasló teljesítményhez, annak a Gábor Dénes-díjjal való elismeréséhez, és további eredményes alkotómunkát kívánunk olvasóink nevében!

KT