

Gyógyszerkémiai kutatásaink a nitrogén-hídős vegyületek körében

HERMECZ István

BME Kihelyezett Gyógyszeripari Tanszék, Sanofi-aventis/Chinoïn, Tó utca 1-5, 1045 Budapest, Magyarország

Tisztelt Akadémikustársaim köszönöm bizalmatokat. *Antus Sándor, Blaskó Gábor és Szántay Csaba* akadémikus uraknak megtisztelő jelölésemet, amely alapján e nagy tekintélyű tudóstársaság, a Magyar Tudományos Akadémia tagjai sorába választott a 180. küldött közgyűlésen, abban az évben, amikor a Chinoïn alapításának 100. évfordulóját ünnepli.¹ Hölgyeim és Uraim! Köszönöm, hogy e szimbolikus nap örömét önökkel megoszthatom.

Székfoglaló előadásomat egykori mentoromnak *Mészáros Zoltánnak*, barátomnak, a Chinoïn volt kutatási igazgatójának ajánlom (1. ábra), akivel több mint húsz évvel ezelőtt az akadémikus választás folyamatát részben már átélhettem.²

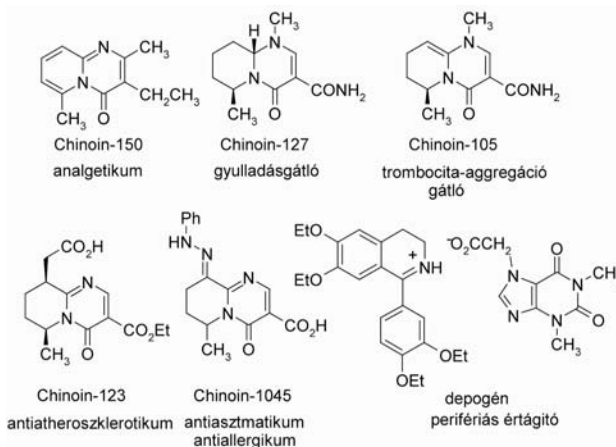


1. Ábra. Mészáros Zoltán a Chinoïn korszerű K+F szervezetének kialakítója.

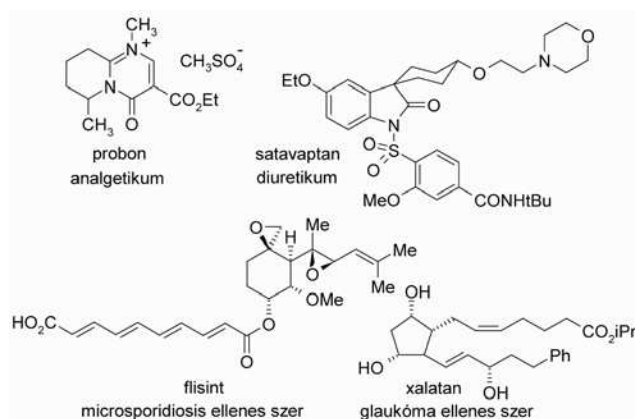
1. Bevezetés

Közös kutatásaink eredménye 6 gyógyszerjelölt (Chinoïn-150,³ Chinoïn-105,⁴ Chinoïn-127,⁵ Chinoïn-123,⁶ Chinoïn-1045,⁷ depogen⁸ (2. ábra) és egy, a gyógyászatba bevezetett analgetikus hatású molekula (probon⁹ 3. ábra). A fentiek kívül a Sanofi vállalatcsoporton belül fejlesztett új hatásmechanizmust képviselő satavaptan¹⁰ diuretikum törzskönyvezés megkezdéséig jutott (3. ábra). E sikerek, kudarcok mellett még 2 molekula vált a mindennapi terápia részévé, amelyek kutatásában, fejlesztésében részt vettem: az AIDS terápiában alkalmazott fumagillin¹¹ hatóanyagú flisint árva gyógyszerként, és a Pharmacia gyógyszer-gyárral együttműködésben fejlesztett, a glaukóma kezelésére áttörő sikerrel bevezetett latanoproszt¹² "blockbuster" molekulaként (3. ábra).

Az MTA Székházban 2010. december 7-én elhangzott székfoglaló előadás szerkesztett változata



2. Ábra. Klinikai vizsgálatokra került gyógyszerjelölteink.



3. Ábra. Törzskönyvezésig jutott satavaptan (Sanofi), a gyógyászatba bevezetett probon (Chinoïn), flisint (Sanofi-Synthelabo) és xalatan (Pfizer) készítmények hatóanyagai.

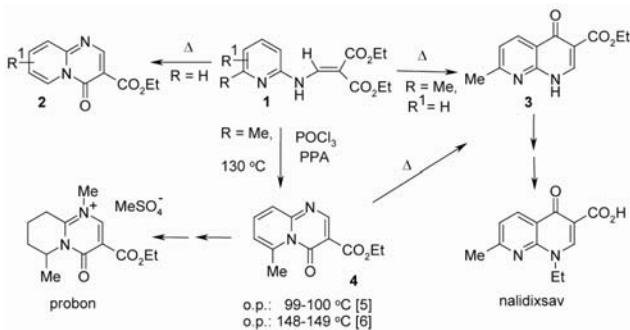
Mészáros Zoltán műegyetemi tanulmányainak befejezése után a központi irányítás a tiszavasvári Alkaloidába helyezte.² A Chinoïnba 1958-ban került, amikor *Mezey Barnát* fejlesztési főmérnöként felhelyezték Budapestre, és magával hozta *Mészárost*, mint a fejlesztés és a kutatás iránt elkötelezett kutatót. A papaverin üzem vezetőjeként, *Issekutz Bélával* együttműködve a papaverin szerkezetmódosításával, annál hatékonyabb perifériás értágítót, az egyik legsikeresebb magyar gyógyszert fejlesztették ki, amely Nospa néven a gyógyszerkincsünk részévé vált.

Diplomamunkámat 1968-ban *Mészáros Zoltán* irányításával készítettem a Chinoïnban a 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok területén, melynek gyógyszerkémiai kutatását ezekben az években kezdte.

2. 3-(2-Piridilamino)akrilátok gyűrűzárása

A hatvanas évek közepén egy újszerkezetű és hatásmechanizmusú antibakteriális vegyület, a nalidixsav robbant be a gyógyszerek közé. A Gram negatív baktériumok által okozott húgyúti fertőzések hatékony kezelésével keltett feltűnést.¹³ A nalidixsav kifejlesztésének előzménye még a negyvenes évek végéig nyúlik vissza. 1948-ban *Lappin* közölte azokat a kísérleteit, amelyekkel megállapította, hogy az **1** 2-piridil-aminometilénmalonátok termikus gyűrűzárása általában a nitrogénhidfős **2** 4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-karboxilátokhoz vezet, kivéve a 6-os helyzetben szubsztituált származékokat, amelyeknél a 6-os helyzetű szubsztituens jelenléte, így a 6-metilszármazéknál is, meggátolja a ciklizációt a szomszédos gyűrűnitrogénen, és így az az aktivált alternatív 3-as helyzetű szénatomon játszódik le **3** 1,8-naftiridin vázas vegyületek képződéséhez vezetve (4. ábra).¹⁴ Mintegy 10 évvel később *Leshner* *N*(1)-etilézés, és észterhidrolízis után jutott a **3** vegyületből az antibakteriális hatású nalidixsavhoz.¹³

Mészáros a gyűrűzárást POCl_3 reagens alkalmazásával kívánta megoldani, hasonlóan a *No-spa* gyártáshoz, ahol ezt a reagenst a *Bischler-Napieralszki* ciklizációnál alkalmazták. A gyűrűzárás végbement, de meglepetésre nem a **3** 1,8-naftiridinszármazék, hanem az irodalmi adatok szerint a nem létképes **4** nitrogénhidfős biciklus képződött (4. ábra). A vegyületet *Knoll József* farmakológus vizsgálta, aki izgatottan hívta fel *Mészáros*ot, mert a vegyület nagyon érdekes farmakológiai hatásokat mutatott.¹⁵ A további években a nitrogén-hidfős vegyületek, köztük a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on származékok, számos farmakológiai aktivitását vizsgáltuk.¹⁶ *Knoll* úgy vélte, hogy érdemes lenne ezeket jobban kivizsgálni, de ehhez egy kicsit több szubsztanciára lenne szüksége.



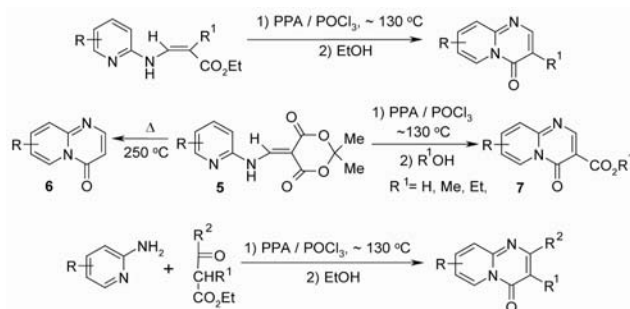
4. Ábra. A nalidixsav és a proben szintézise.

Mészáros megismételte a reakciót laboránsával, *Czibula Irén*nel, és a lelkére kötötte, hogy a POCl_3 -t előbb gondosan desztillálja le. A megismételt reakció sikertelennek bizonyult, nem történt gyűrűzárás. *Mészáros* napokig faggatta *Babikát*, hogy melyik készülékben milyen keverőt választott, hogyan dolgozta fel a reakcióelegyet. Néhány nap múlva *Babikának* eszébe jutott, hogy egy régebben használt nagyobb üveg alján lévő reagenst használt. Ezt elmondta *Mészáros*nak, aki arra gondolt, hogy az üveg nyitogatásakor a reagens nedvességet, vizet szívott, és emiatt részben foszforsavvá hidrolizált. A következő kísérletnél egy kevés vizet is adtak a reakcióelegyhez. A ciklizáció így megint végbe ment. [Később a vizet polifoszforsavval (PPA) helyettesítettük]. A **4** vegyület hidrogénezésével és Me_2SO_4 -

tal történő kvaternerezésével kaptuk a probon néven gyógyszerre vált molekulát (4. ábra).⁹

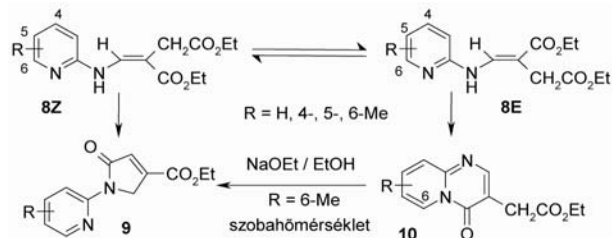
Ha a **4** pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on termikusan 250 °C-on melegítettük, akkor az a **3** 1,8-naftiridinszármazékká alakult.¹⁷ A felismert új gyűrűtranszformációs reakció alapján több független szabadalmi eljárást dolgoztunk ki a nalidixsav előállítására, amelyeket a *Chinoin* a gyakorlatban is hasznosított.¹⁸

Velünk közel egy időben dél-afrikai kutatók is elvégezték az **1** 2-piridil-aminometilénmalonát 6-metilszármazékának ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{H}$) a gyűrűzárását polifoszforsavban.¹⁹ Azt állították, hogy a **4** pirido-pirimidint kapták, de kb 50 °C-kal magasabb olvadáspontot közöltek az általunk kapottnál. Megismételve kísérletüket megállapítottuk, hogy megkaphatták e vegyületet, de a sűrű, mézgaszerű reakcióelegy jégre öntése, és az elegy lúgos semlegesítése során a **4** vegyület hidrolízist szenvedve **1** félsav félészter származékává alakul. E származékot független úton is előállítottuk, amely a szerzők által megadott olvadásponton olvadt.^{9a} Esetünkben a reakcióelegy etanollal történő megbontásakor a **4** vegyület hidrogénklorid sója kristályosan kiválik és szűréssel eltávolítható.



5. Ábra. 4*H*-Pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on származékok előállítása POCl_3 /PPA rendszerben.

Tisztáztuk, hogy a POCl_3 -PPA rendszerben a POCl_3 csak oldószer szerepét játssza, és a gyűrűzárás a PPA hatására megy végbe.²⁰ Az új ciklizációs módszert sikerrel próbáltuk ki további 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok és analógjaik előállítására részben *Bernáth Gábor* és *Fülöp Ferenc* professzor urakkal közösen (5. ábra).²¹



6. Ábra. A 2-[(2-piridilamino)metilén]szukcinátok gyűrűzárása.

Míg az **5** izopropilidén észter termikusan a **6** 3-helyettesítetlen 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onokat adja, addig POCl_3 -PPA rendszerben, attól függően, hogy a reakcióelegyet vízzel, vagy alkohollal bontottuk meg **7** 3-savat ($\text{R}^1 = \text{H}$), vagy az alkalmazott alkoholnak megfelelő észtert ($\text{R}^1 = \text{Me}$, Et) kaptuk. 2- Aminopiridinek helyett sikerrel alkalmaztunk 2- aminopirimidint, 2-aminokinolint, 1-aminoizokinolint,

2-aminotiazolt, 2-aminobenzoxazolt, 2-aminobenzotiazolt, 2-aminoimidazolt is. Viszont a 2-aminopirazin és a 2-aminoxoxalin alkalmazásakor erős kátrányosodás lépett fel.

A homológ **8** vegyületek alkalmazásával vizsgáltuk, hogy a piridingyűrű 6-os helyzetében jelenlévő metilcsoport kifejt-e valamilyen szterikus árnyékolást a gyűrűnitrogénen történő gyűrűzárásra. A gyűrűzárást 3 körülmény között vizsgáltuk: termikusan 250 °C-on,^{22,23} POCl₃/PPA rendszerben kb. 130 °C-on,^{22,24} és szobahőmérsékleten etanolban NaOEt jelenlétében.^{22,25} Bizonyítottuk, hogy az E és Z geometriai izomeregyensúly az első két gyűrűzárási körülmény között gyorsan beáll, míg etanolban NaOEt jelenlétében a reverzibilis gyűrűzáródás sebességéhez viszonyítva lassabban megy végbe. (Ugyan a gyűrűzárás mechanizmusa a 3 reakciókörülmény között eltérő, de ez nem befolyásolja a vizsgálatok eredményéből levonható következtetéseket.) A vizsgálatokba bevontuk **8** dezmetil és 4-, 5-metil származékait is (6. ábra). Az eredményeket az 1. táblázat mutatja.

1. Táblázat. A **8** 2-[(2-piridilamino)metilén]szukcinátok gyűrűzárása különböző körülmények között.

	Termikus		POCl ₃ /PPA		NaOEt-EtOH	
	250 °C		130 °C		~20 °C	
	9	10	9	10	9	10
H	28%	54%	4%	82%	54%	15%
4-Me	62%	21%	4%	85%	55%	13%
5-Me	32%	50%	4%	83%	55%	11%
6-Me	36%	44%	42%	40%	68%	0%

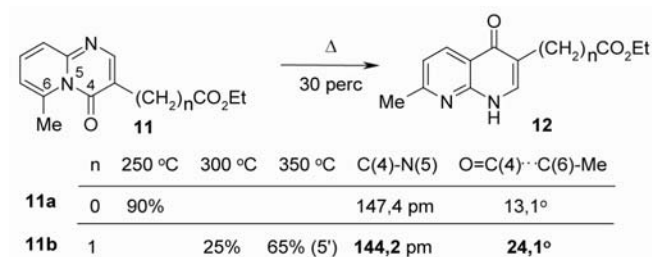
Általában kétféle terméket, **9** pirrolil-piridint és **10** pirido-pirimidint kaptunk. Előbbi a **8** Z geometriai izomerjéből, az utóbbi pedig az E izomerjéből képződik. A kapott eredményekből azt a következtetést vonhattuk le, hogy míg termikusan a 6-os helyzetű metilcsoport szterikusan 250 °C-on nem gátolja a gyűrűnitrogénen történő gyűrűzárást, addig 130 °C-on nehezíti, míg szobahőmérsékleten meggátolja azt. 250 °C-on a két termék arányában talált kisebb különbségeket a metilcsoport elektronos hatásának tudhatjuk be. Ha **10** 6-metilszármazékát szobahőmérsékleten etanolban NaOEt jelenlétében kevertettük rövid idő alatt a **9** pirrolil-piridinné izomerizálódott.^{25a}

A fenti kísérletekből arra a következtetésre jutottunk, hogy **1** 2-piridil-aminometilénmalonát 6-metilszármazékánál (R = Me, R¹ = H) is termikus gyűrűzárás első lépésében **4** pirido-pirimidin képződik, amely a 6 helyzetű metilcsoport szterikus segítségével alakul **3** 1,8-naftiridinné. Az átalakulás hajtó ereje a térközben lévő 6-os helyzetű metilcsoport és 4-es helyzetű karbonilcsoport között fellépő feszültség megszűnése a gyűrűtranszformáció során. Más szavakkal a **4** 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on kinetikusan, míg a **3** 1,8-naftiridin termodinamikusan kontrollált termék (4. ábra).

Wentrup és munkatársai hívták fel a figyelmet arra, hogy a 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok "belső savamid" C(4)-N(5) kötéshossza (147-149 pm) jelentősen eltér a mezomer szerkezettel jellemzett átlagos savamid C-N kötéshosszától

(135 pm).²⁶ Az általuk vizsgált származékoknál a C(4)-N(5) kötéshossza, a kettes és hármas helyzetű szubsztituensektől függően, 144 és 149 pm között változott.

Korábban saját vizsgálatainknál hasonló hosszúságú C(4)-N(5) kötést találtunk a **11** 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onoknál (7. ábra).^{27,28} Feltűnő, hogy a **11b** acetátnál ez a kötés mintegy 3 pm-rel rövidebb, mint a homológ **11a**-nál. Azaz a **11b** vegyület erősebb C(4)-N(5) kötéssel rendelkezik, mint a **11a**. Míg a 6-helyettesítetlen 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on származékoknál a gyűrűatomokhoz kapcsolódó atomok a biciklusos gyűrű síkjában helyezkednek el, addig a **11** 6-metilszármazékoknál, a szterikus zsúfoltság csökkentése érdekében a 6-metilcsoport és a térközeli karbonilcsoport oxigénje ellentétes irányban kitér a biciklusos gyűrű síkjából.²⁸ A O=C(4)···C(6)-Me szerkezeti elem által bezárt torziós szög közel kétszer nagyobb a **11b** acetátnál, mint a hosszabb C(4)-N(5) kötéssel rendelkező **11a** 3-észterszármazékánál.



7. Ábra. 6-Metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát (n=0) és -3-acetát (n=1) termikus átalakítása és röntgendiffrakciós egykristály vizsgálatával talált C(4)-N(5) kötéshossz, és a O=C(4)···C(6)-Me torziós szög.

A **11b** acetát nagyobb termikus stabilitását jelezte a **8** (R = 6-Me) szukcinát termikus gyűrűzárása is, ahol **12b** 1,8-naftiridin képződését nem tapasztaltuk (6. ábra), míg **1** (R = Me, R¹ = H) malonát hasonló körülmények között **3** naftiridint adja (4. ábra). Utóbbi gyűrűzárás anyalúgiában **4** pirido-pirimidin kimutatható, amelyet **1** (R = Me, R¹ = H) malonát formájában kinyerve visszavezethetünk a nalidixsav gyártásban.²⁹

Megvalósítottuk a **11** származékok termikus gyűrűtranszformációs reakcióját.^{17a,28} Míg **11a** már 250 °C-on jó hozammal adta **12a** naftiridint, addig várakozásunknak megfelelően, **11b** csak magasabb hőmérsékleten alakult át **12b** naftiridinné (7. ábra).

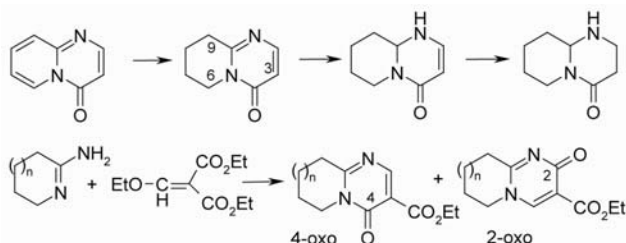
Vizsgálataink során azt is megállapítottuk, hogy ameddig az N(1) atom -CH= csoporttal történő helyettesítések (5-szubsztituált kinolizin-4-onok) a termikus gyűrűtranszformáció megvalósítható, addig a hídfőnitrogént szénatomra cserélve (5-helyettesített 1,4-dihidrokinolon-4-onok) már nem.³⁰ További vizsgálatokkal és irodalmi példákkal bizonyítottuk, hogy a felismert új gyűrűtranszformáció megvalósítható 5,6-helyzetben gyűrűkondenzált pirimidin-4-on szerkezeti elemet tartalmazó bi- és triciklusos gyűrűrendszerek egész soránál.³¹

A (het)arilamimometilénmalonátok (pl. **1**) gyűrűzárásával foglalkozó irodalomban az 1980-as években, és ezt megelőzően, igen nagyszámú téves közlemény volt található, amely a fentiekben bemutatott általunk felismert új gyűrűtranszformáció reakció ismeretének hiányára volt

visszavezethető. Az ide vonatkozó irodalmat áttanulmányozva a (het)arilamimometilénmalonátok gyűrűzárásának szabályszerűségeit összegeztük.³²

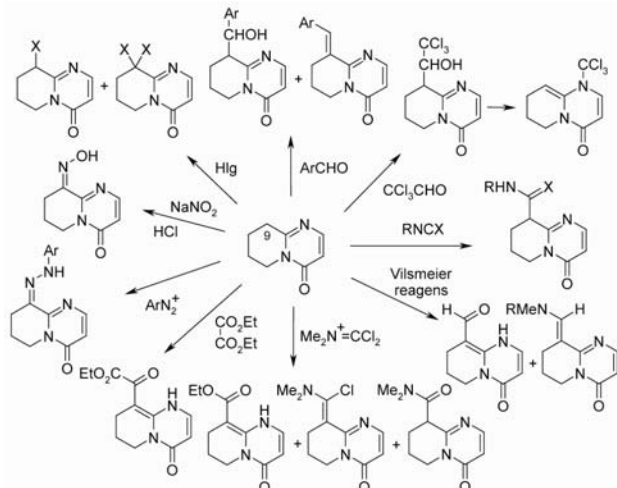
3. 4*H*-Pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok tetrahydro- és hexahidroszármazékai

A pirido-pirimidinon váz telítetlen kötéseit fokozatosan telítve tetrahydro-,³³ hexahydro-³⁴ és perhidroszármazékokhoz³⁵ jutottunk (8. ábra). Az előállított származékok jelentős biológiai aktivitást mutattak, ezért Szász György professzor úrral és Takácsné Novák Krisztina professzor asszisztentével együttműködve szisztematikusan vizsgáltuk a származékok gyógyszereszerű tulajdonságait.³⁶ A legérdekesebb tetrahydro-származékok előállítására gyűrűs amidinekből kiindulva alternatív előállítást is kidolgoztunk (8. ábra alsó egyenlete).³⁷ E szintézisúton gyűrűhomológokhoz és 2-oxoizomerekhez is eljutottunk. Az aszimmetrikus szénatomot tartalmazó 6-metil-tetrahidropirido-pirimidinonokból kémiai rezolváló ágensekkel Fogassy Elemér professzor úrral optikai aktív származékokat is előállítottunk.³⁸



8. Ábra. 4*H*-Pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on váz kettős kötéseinek fokozatos telítése és tetrahydro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on és 2-oxoizomerjének és ezek homológjainak alternatív előállítása.

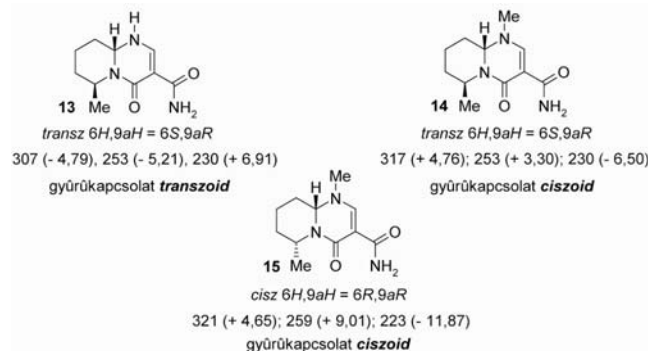
Náray-Szabó Gábor akadémikus úr kvantum kémiai számítások alapján is felhívta figyelmünket arra a tényre, hogy a tetrahydro-származékok 9-es helyzetben aktív metilén csoportot tartalmaznak.³⁹ E lehetőséget széles körben kiaknáztuk. A 9. ábra sematikus ábrázolja az aktív 9-metilén csoport reakcióját különféle elektrofil reagensekkel.⁴⁰ A vizsgált reakciók tanulmányozása során szoros együttműködést alakítottunk ki Bitter István és Tóth Gábor professzor urakkal. A reakciók nagy részét elvégeztük gyűrűhomológokkal, 2-oxoizomerekkel és triciklusos analógokkal is. Részletesen vizsgáltuk a sztereokémiai érdekességeket is.⁴¹



9. Ábra. Aktív metilén csoport tanulmányozott reakciói.

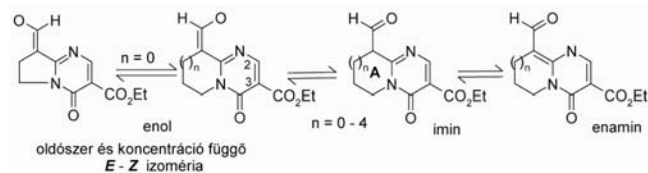
E helyzetbe szubsztituent beépítve az alapvegyületek analgetikus, gyulladásgátló hatása háttérbe szorult és más kedvező (antiateroszklerotikus^{6d} és antiasztmatikus-antiallergiás) hatások váltak kiaknázhatókká.⁴² Utóbbi kutatást a belga UCB kutatóival együttműködve folytattuk.

A 13-15 hexahidro vegyületek optikailag aktív származékainak kiroptikai tulajdonságát vizsgálva Kajtár Márton és Surján Péter professzor urakkal egy érdekes jelenségre figyeltünk fel.^{34b} A C(6)-epimer 14 és 15 *N*-metilszármazékok CD spektruma szinte azonos, míg homokirális 14 és 13 *N*(1)-dezmetilszármazéka közel tükörképi (10. ábra). A nem várt jelenségre a röntgendiffrakciós vizsgálatok adták meg a választ. Míg a 13 dezmetilszármazéknál a piridin- és a pirimidinyűrű kapcsolódása *transzoid*, addig a 14 és 15 *N*-metilszármazékoknál *ciszoid*, az *N*(1)-metilcsoport és a 9-metilén csoport hidrogénjei között fellépő szterikus kölcsönhatás következtében. Igen intenzív CD jeleket kaptunk, mert a molekulák kromofór rendszere, a [*N*(1)-C(2)H=C(3)H-C(4)=O] molekula részlet királis.



10. Ábra. Sztereoiszomer optikailag aktív 13-15 hexahidro-pirido-pirimidin-4-onok.

A 11. ábrán feltüntetett biciklusos vegyületeknél érdekes gyűrűtagszám függő tautomeriát figyeltünk meg, amelyet részletesen tanulmányoztunk UV, ¹H, ¹³C és ¹⁵N NMR spektroszkópiával Tóth Gábor professzor úrral.⁴³ A vizsgálatokhoz rögzített tautomereket is előállítottunk. Az öttagú homológ (*n* = 0) CDCl₃ oldószerben döntően enol tautomerként fordul elő és oldószer- és koncentrációfüggő E-Z izomeriát figyeltünk meg. A hattagú homológnál (*n* = 1) az imin tautomer a domináns, de a kiátlagolódott spektrumhoz kb. 11%-ban az enol tautomer is hozzájárul (2. táblázat). A héttagú homológ (*n* = 2) spektrumában megjelenik a nemkonjugált formilcsoport elkülönült jele is, amely domináns tautomer a nyolctagú homológnál (*n* = 3). A hat-nyolc tagú 2-oxoizomerek, gyűrűtagszámtól függetlenül, imin-enamin tautomerek egyensúlyi elegyként fordulnak elő, amely elegyben az enamin tautomer domináns. A jelenséget vizsgáltuk a 2,3-benzológok körében is.⁴⁴

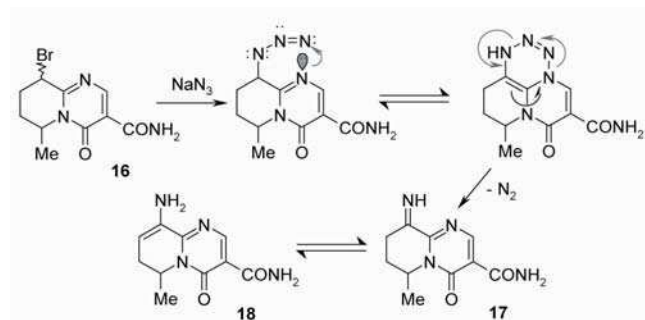


11. Ábra. Homológ biciklusos vegyületek gyűrűtagszám függő tautomeriája.

2. Táblázat. A 11. ábrán feltüntetett homológ biciklusok gyűrűtagszám függő tautomériája CDCl₃ oldószerben.

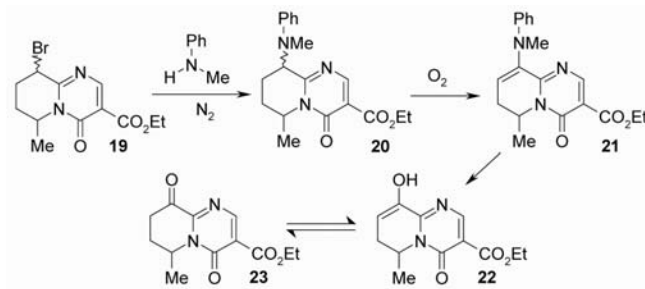
A gyűrű tagszáma	n	Enol %	Imin %	Enamin %
öttagú	0	~ 100	~ 0	~ 0
hattagú	1	~ 11	~ 0	~ 89
héttagú	2	~ 10	~ 15	~ 75
nyolctagú	3	~ 2	~ 85	~ 13

4. 9-Bróm-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok reakciói N-nukleofilekkel



12. Ábra. A 16 9-bróm-tetrahydro vegyület reakciója NaN₃-dal, a javasolt mechanizmussal.

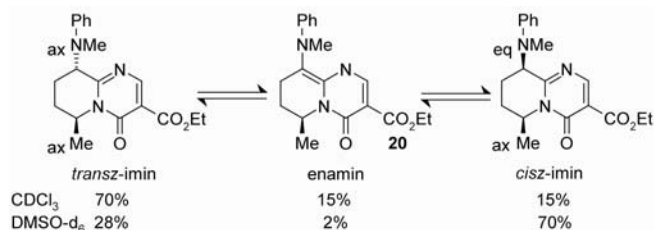
Számos érdekes reakciót valósítottunk meg 9-brom-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok és N-nukleofilek reakciójával. A 16 9-brómszármazék epimer elegyét NaN₃-dal reagáltatva a 9-amino-6,7-dihidro tautomer formában stabilis 18 vegyülethez jutottunk. A javasolt mechanizmust a 12. ábra mutatja.⁴⁵



13. Ábra. A 19 9-brom-6-metil-6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát reakciója N-metilnilinnel.

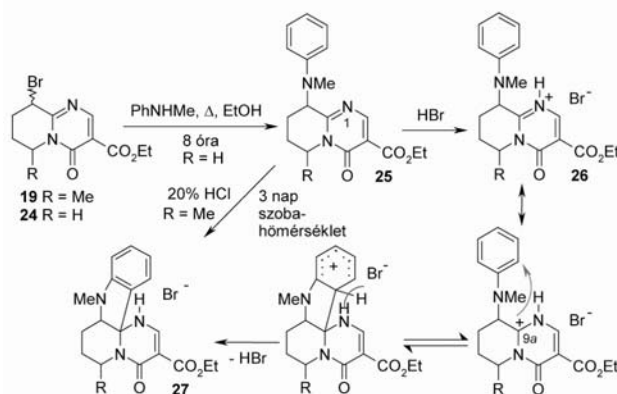
A 19 6-metil-tetrahydro-származékot N-metilnilinnel reagáltatva ugyancsak egy 6,7-dihidropirido-pirimidint (21) kaptunk.⁴⁶ Azonban, ha a reakciót inert atmoszférában hajtottuk végre, akkor a 20 tetrahydro-származékot kaptuk, amely a reakcióelegeten történő levegő átbuborékolattással 21 dihydro-származékká oxidálódott (13. ábra). A 21 vegyületből hidrolízissel a 22 9-hidroxi-6,7-dihidro-származékhoz jutottunk, amely oldatban oxo-enol tautomeriát mutat.

A 20 9-(N-metil-N-fenilamino)-6-metil-6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát, hasonlóan egyéb származékaihoz, oldószerfüggő tautomeriát mutat (14. ábra).⁴⁷



14. Ábra. A 20 tetrahydro-származék oldószerfüggő tautomeriája.

Ha hasonló reakciót a 24 6-dezmetilszármazékkal hajtottuk végre, akkor meglepetésre 37%-ban 27 (R = H) tetraciklust kaptunk, amelynek szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel is bizonyítottuk (15. ábra).⁴⁸

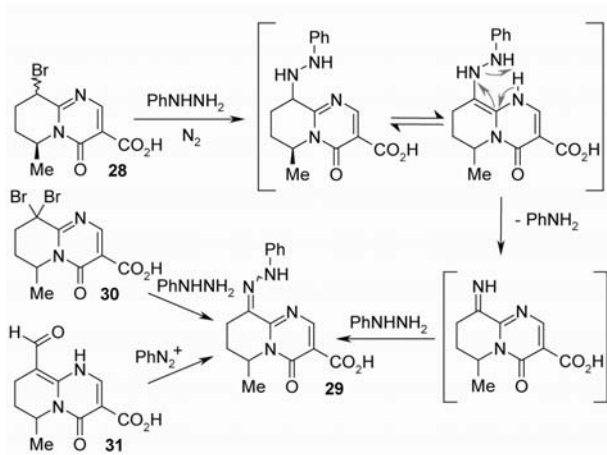


15. Ábra. 9-Brom-6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilátok és N-metilnilin reakciójára javasolt mechanizmus.

A 27 (R = H) képződésénél feltételeztük, hogy a brómatom szubsztitúciója során felszabaduló HBr protonálja a 25 (R = H) pirido-pirimidin egyes helyzetű nitrogénatomját, majd 26 elektronhiányos C(9a) atomja elektrofil támadást intéz a fenilgyűrű egyik *ortho* helyzetű szénatomja ellen, majd a képződött σ -komplex proton ledobással stabilizálódva adja a 27 tetraciklust. Azaz 27 tetraciklus savkatalizált folyamatban képződik a 9-(N-metil-N-fenilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilátból. A javasolt mechanizmust alátámasztja, hogy 19 6-metil-tetrahydro-származékból is megkaptuk a 27 (R = Me) tetraciklusos vegyületet, ha 19 vegyületet 20% HCl-t tartalmazó etanolban 3 napig szobahőmérsékleten kevertettük.

A 9-brom-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onokból hidrazinokkal még inert atmoszférában is az oxidálódott 9-hidrazono-tetrahydro-származékokat kaptunk.³⁸ Így 28 vegyületből fenilhidrazinnal 29 vegyülethez jutottunk. A 28 típusú vegyületek oldatban *E-Z* izomeriát mutatnak. A 6,7-dihidro tautomert (en-hidrazin tautomeriája) csak a 9-(N²-arilidénhidrazonok)-nál tudtuk kimutatni. 29 képződését a cukorkémiából ismert oszazon-típusú mechanizmussal értelmeztük (16. ábra).⁴⁹

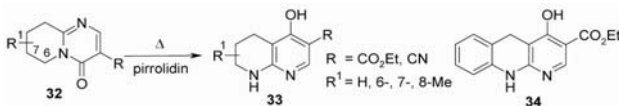
Mivel a hidrazono vegyületek igen kiemelkedő antiasztmatikus-antiallergiás hatást mutattak, a szabadalmi helyzet erősítésére a 29 típusú vegyületeket, gyűrűhomológjait, triciklusos analógjait egyéb utakon is előállítottuk. Így például a 30 dibrom vegyületből hidrazinnal,



16. Ábra. 9-Hidrazono-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok előállítása.

a 6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidinokból és a 31 formil- származékokból aril-diazóniumsókkal is megkaptuk.

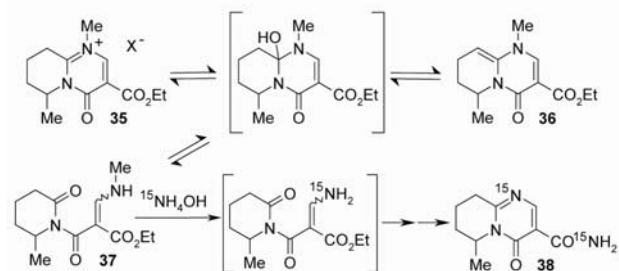
5. Gyűrűtranszformációs reakciók



17. Ábra. A 32 6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok bázis katalizálta gyűrűtranszformációja.

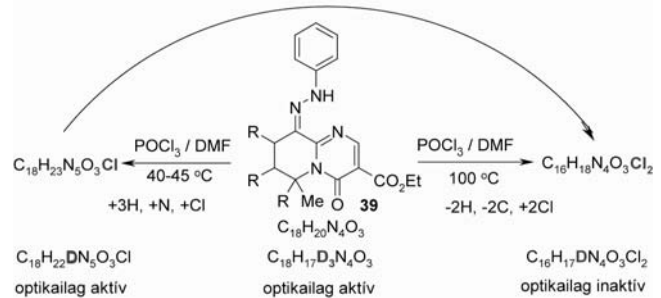
Vizsgálataink során számos új gyűrűtranszformációs reakciót ismertünk fel. Például az aktívabb 9-metilén-csoportot tartalmazó 32 6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok bázis katalizálta reakcióban átalakíthatók 33 5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridineké.⁵⁰ A reakció megvalósítható a 32 (R = CO₂Et) 6,7-benzolójával is (1-oxo-5,6-dihidro-1H-pirimido[1,2-a]kinolin-2-karboxilát), amely 34 triciklusos vegyületet adja (17. ábra).

6,7,8,9-Tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok kvaterner sói a 18. ábrán bemutatott tautomer rendszert alkotják.⁵¹ A probonnál a 35 kvaterner só mellett izolálni tudtuk a 36 1,6,7,8-tetrahydro és *E-Z* izomer elegyként a 37 gyűrűnyílt formákat is. A tautóméria jelenségét felhasználtuk az egyes helyzetben ¹⁵N izotópban dúsított származékok előállítására. A 35 kvaterner só ¹⁵N izotópban dúsított vizes ammónium-hidroxid-oldatában degeneratív gyűrűtranszformáció során az izotópjelzett 38 savamiddá alakul, amely kiválik az oldatból.^{34b}



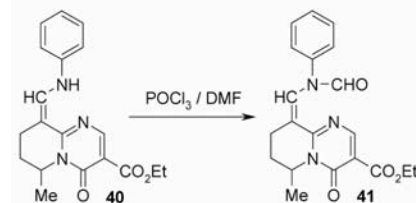
18. Ábra. A 35 típusú tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on kvaterner sók tautomeriája, és 35 degeneratív gyűrűtranszformációja 38 vegyületté.

A 39 (R = H) fenil-hidrazono-származékot POCl₃/DMF Vilsmeier-Haack reagenssel 100 °C-on melegítve összetett folyamatban két klóratomot tartalmazó C₁₈H₁₈N₄O₃Cl₂ összetételű származékká alakul (19. ábra).⁵² Ha a reakciót 40-45 °C-on végezzük, akkor egy eltérő összetételű, egy klóratomot tartalmazó vegyületet kaptunk, amely összetétele C₁₈H₂₃N₅O₃Cl. Utóbbi 100 °C-on átalakul a két klóratomot tartalmazó származékká. Azaz az alacsonyabb hőmérsékletű reakció során a kiindulási 39 (R = H) összegképlete három hidrogénatommal, egy-egy nitrogénatommal és klóratommal gyarapszik, míg magasabb hőmérsékleten két-két hidrogénatommal és szénatommal csökken, továbbá két klóratommal növekszik.



19. Ábra. A 39 9-fenilhidrazono-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát reaktivitásának vizsgálata egy Vilsmeier-Haack reagenssel.

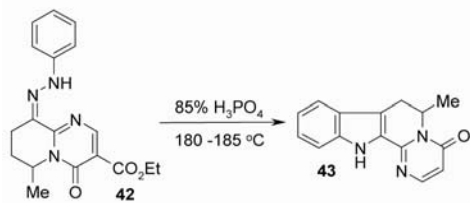
Ha 39 (R = D) trideuteroszármazékával végeztük el a reakciót, akkor mindkét esetben csak egy-egy deutérium atom maradt a molekulában. Ha 39 (R = H) optikailag aktív származékából indultunk ki, az optikai aktivitás még megmaradt az alacsonyabb hőmérsékleten képződött terméknel, míg magasabb hőmérsékleten optikailag inaktív vegyülethez jutottunk.



20. Ábra. A 40 9-(fenilaminometilén)-származék reakciója.

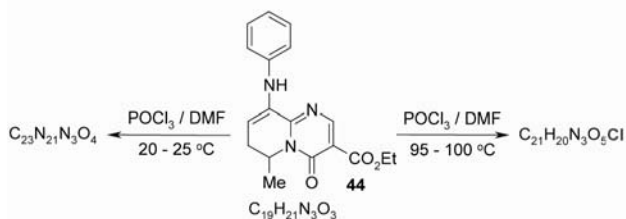
Hasonló átalakulást a 40 9-(fenilamino)metilén-származéknál nem lehetett kiváltani, csak *N*-formileződés történt 41 képződéséhez vezetve. Ez alapján azt feltételeztük, hogy a 36 vegyületnél az *en*-hidrazin tautomer, a 9-fenilhidrazino-6,7-dihidro forma vesz részt a reakció első lépésében. Hasonló tautomer kialakulása nem történik 40 származéknál. Közismert, hogy arilhidrazino vegyületek Fischer-féle indolszintézisnél az említett *en*-hidrazin tautomer vesz részt a reakcióban. Ha 42 származékot Fischer-féle szintézis körülményei között melegítettük 85%-os foszforsavban, akkor a 43 dekarboxileződött indolszármazékhoz jutottunk (21. ábra).

Ezek után vizsgáltuk a dominánsan 6,7-dihidro tautomerként előforduló 44 9-fenilamino-6,7-dihidro-származék viselkedését Vilsmeier-Haack reakcióban. Most is két terméket kaptunk a reakció hőmérsékletétől függően. Alacsonyabb hőmérsékleten végrehajtott reakció során nem épült be klóratom a termékbe.



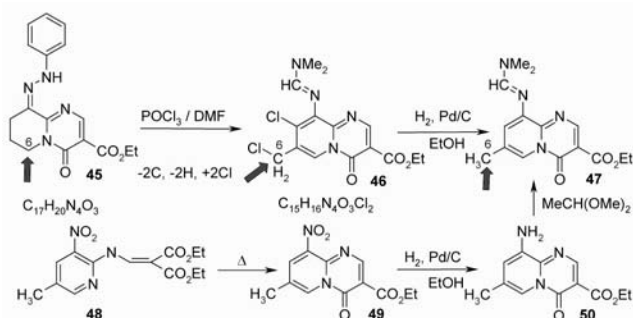
21. Ábra. A **42** 9-fenilhidrazono-származék Fischer-féle átalakítása **43** kondenzált indolszármazékká.

Ez csak magasabb hőmérsékleten történt meg. Az alacsonyabb hőmérsékleten képződött termék itt is átalakítható a magasabb hőmérsékleten kapottá.



22. Ábra. A **44** 9-fenilamino-6,7-dihidro-származék Vilsmeier-Haack reakciója.

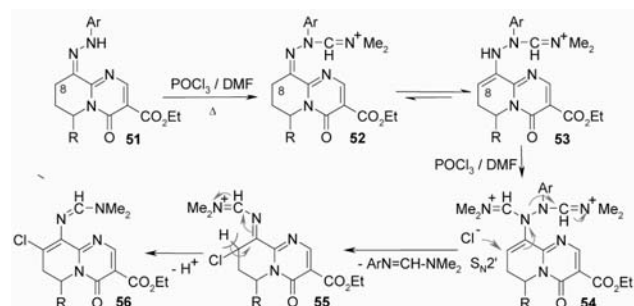
Úgy véltük, ha **45** 6-dezmetilszármazékból indulunk ki, akkor egyszerűbb ^1H NMR spektrumot kaphatunk. A $100\text{ }^\circ\text{C}$ -on végzett reakció terméke az aromás tartományban 3 jelet tartalmazott, szemben a kiindulási **45** spektrumában található hattal. Arra számítottunk, hogy ha katalitikusan hidrogénezzük a terméket, akkor az aromás tartományban megjelenő jelek száma csökkenni fog. A várakozással ellentétben e tartományban eggyel növekedett a jelek száma. Egymással *meta* csatolást mutató 2 dublett jelent meg. Ezek közül a 9 ppm felett jel arra utalt, hogy ez a karbonilcsoporttal szomszédos 6-os helyzetű hidrogénatom lehet és a jele a karbonilcsoport anizotróp hatása miatt tolódott az észlelt tartományba. A spektrumban megjelent egy 3 proton intenzitású szingulett is, amely egy aromás metilcsoport jelenlétére utalt. Alapvetően ezen információk alapján a hidrogénezett termék szerkezetére a pirido-pirimidin gyűrű hetes helyzetében metilcsoportot tartalmazó **47** képletet írtuk fel. A **47** vegyülethez független szintézissel is eljutottunk 2-amino-3-nitro-5-metil-piridinből. A 2-aminopiridinből dietil-(etoximetilén-malonát) reakciójában kapott **48** vegyületet termikusan gyűrűzárunk. A kapott **49** 9-nitroszármazéket Pd katalizátor jelenlétében hidrogéneztük **50** 9-aminoszármazékká (23. ábra).



23. Ábra. A **45** 9-(fenilhidrazino)-6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-3-karboxilátból kapott **47** 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-karboxilát és szerkezetbizonyító szintézise.

Aminocsoport jelenléte megakadályozta a piridingyűrű kettős kötéseinek a telítését, szemben az aminocsoportot nem tartalmazó származékokkal. Az **50** 9-aminoszármazékból kapott termék minden tulajdonságában azonosnak bizonyult a korábban kapottal.^{52a} A gyűrűtranszformációban kapott, 2 klóratomot tartalmazó terméket ^1H NMR spektruma alapján a **46** képlettel jellemeztük, ahol a kettős gyűrű nyolcas helyzetében klóratomot és a hetes helyzetében klórmetilcsoportot tartalmaz. Utóbbi a kiindulási tetrahidroszármazék 6-os helyzetű metilcsoportjával azonos, és egy korábban nem ismert gyűrűtranszformációs reakcióban kerül a hetes helyzetbe.

A **44** 9-fenilamino-6,7-dihidro-származék, továbbá a **39** és **45** 9-fenilhidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-származékok reakcióit egybevetve világossá vált, hogy a fenilhidrazono-származékoknál az alacsony hőmérsékleten megfigyelt klóratom beépülés és a magasabb hőmérsékleten megvalósuló gyűrűtranszformációs folyamat egymástól független.

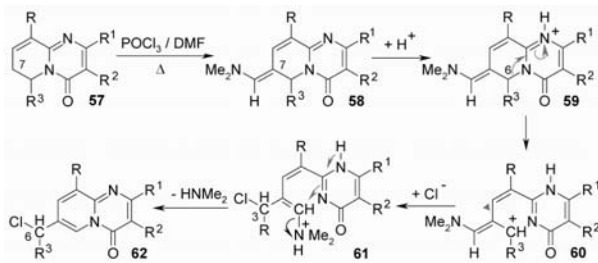


24. Ábra. A klóratom beépülés javasolt mechanizmusa az **51** 9-arylhidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onoknál.

A 9-fenilhidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-származékoknál az alacsony hőmérsékleten történő klóratom beépülést a 24. ábra szerint értelmeztük. A Vilsmeier-Haack reagens már alacsony hőmérsékleten is könnyen reagál az **51** hidrazonocsoportjának NH egységével. Az így elektronvonzóbbá vált 9-es szubsztituens eltolja a 6,7,8,9-tetrahidro \rightleftharpoons 6,7-dihidro tautomer egyensúlyt ($52 \rightleftharpoons 53$, *en-hidrazin* tautomeria) az utóbbi felé. Ezt korábban tapasztaltuk a 9-benzilidénhidrazono-tetrahidro-származékoknál, ha a fenilgyűrű *para* helyzetében nitrocsoport volt.⁵³ Az **53** vegyületben megjelenő NH csoport azonnal reagál a feleslegben lévő Vilsmeier-Haack reagenssel. A képződött **54** dikationban a nyolcas enamín helyzetű szénatom $[\text{C}(8)=\text{C}(9)\text{-NH}]$ egység] olymértékben elszegényedik elektronokban, hogy könnyen támadhatóvá válik a jelenlévő klóranionnal. Ennek során a klóratom $\text{S}_{\text{N}}2'$ folyamatban, folytonos elektroneltolás során beépül a nyolcas helyzetbe, miközben ArN-CH=NMe_2 vegyület távozik a molekulából. A képződött **55** származék proton ledobással stabilizálódva alakul az **56** 9-[(dimetilamino-metilén)amino]-6,7-dihidro-származékká.

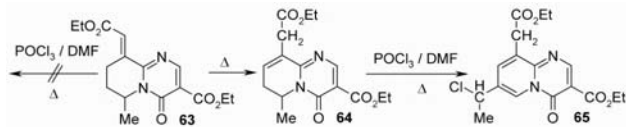
A fenti megfigyelésekkel összhangban az **57** 6,7-dihidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok magasabb hőmérsékleten lejátszódó degeneratív gyűrűtranszformációjára a 25. ábrán látható mechanizmust javasoltuk. A reaktív allilhelyzetű 7-metilcsoport könnyen reagál Vilsmeier-Haack reagenssel az **58** 7-dimetilaminometilén-származéket adva. A reakcióban keletkező HCl protonálja a biciklus egyes helyzetű nitrogénatomját és magasabb hőmérsékleten az **59** ső az ábrán jelzett elektroneltolás során a gyűrűnyílt **60**

karboniumionná alakul. Ha optikailag aktív 6-szubsztituált vegyületből indultunk ki, akkor ebben a lépésben veszítjük el az optikai aktivitást. A C(6)-C(7) egyes kötési körüli rotáció után a protonált dimetilamino-csoport a korábban jelzett elektroneltolódással ellentétes folyamatot indukál, amely során az egyes helyzetű nitrogénatom deprotonálódik, miközben HNMe₂ távozása mellett új kötés létrejöttével ismét kialakul a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on váz.



25. Ábra. A javasolt reakciómechanizmus az **57** 6,7-dihidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok degeneratív gyűrűtranszformációjára.

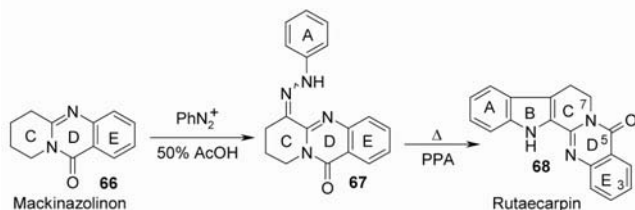
További kísérlet is bizonyította, hogy a felismert új gyűrűtranszformációs reakció a 6,7-dihidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onokra jellemző. Míg a **63** tetrahidroszármazék gyűrűtranszformációját nem tudtuk kiváltani 100 °C-on, mert a kettős kötés izomerizációja csak 200 °C-on történik meg, addig a termikus körülmények között kapott **64** dihidroszármazéknál a reakció lejátszódott (26. ábra).



26. Ábra. A **64** 3-etoxikarbonil-4-oxo-6,7-dihidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-9-acetát reakciója egy Vilsmeier-Haack reagenssel.

Az aktív metilencsoport reaktivitásának kiaknázásával a korábbi szintéziseknél egy egyszerűbb, igen jó hozamú totálszintézist valósítottunk meg a kínai népgyógyászatból ismert **68** rutaecarpin alkaloidnak az ugyancsak alkaloid **66** mackinazolinból kiindulva (27. ábra).^{54a} A **67** vegyület fenilhidrazino-csoportját a korábban ismert utakon alakítottuk ki a **66** származék aktív metilencsoportján.⁵⁵

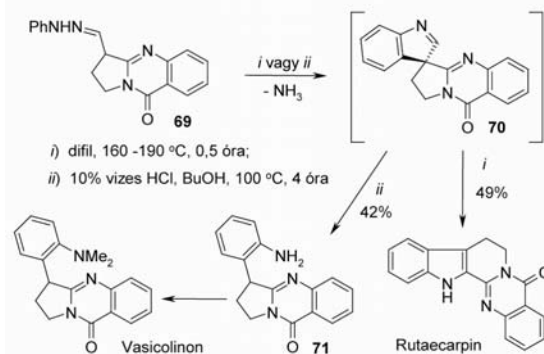
A rutaecarpinnak számos érdekes biokémiai és farmakológiai hatását írták le,⁵⁶ ezért eljárásunkat kiterjesztettük E gyűrűben 1,2,3,4-tetrahidro, debenzo, C gyűrűben homológ, oxocsoport helyzetében izomer, A és C gyűrűkben szubsztituált származékainak, C gyűrűben nyitott, 3-aza, 7-aza és 5-szulfá analógok előállítására is.^{54b-1}



27. Ábra. A kínai népgyógyászatból ismert **68** rutaecarpin alkaloid előállítása a **66** mackinazolinon alkaloidból.

A rutaecarpin alkaloidhoz eljutottunk a dezoxivasicinon alkaloidból előállított **69** 6-(fenilhidrazino-metil)dezoxivasi-

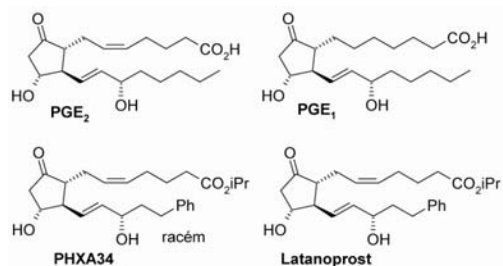
cinonból is termikus úton. Ha **69** származékot savas közegben melegítettük, akkor a **71** 6-(2-aminofenil)-származékot kaptuk, amely egyszerűen átalakítható vasicolinon alkaloiddá 37%-os vizes formaldehiddel reagáltatva NaBH₃CN jelenlétében szobahőmérsékleten.⁵⁷ Mindkét reakciókörülmény között első lépésben NH₃ kilépéssel a **70** spirociklus képződik, amely az alkalmazott reakciókörülmények között egy gyűrűbővülési, vagy egy retro-aldol reakció során alakul át rutaecarpinná, vagy a **71** triciklussá.



28. Ábra. A rutaecarpin és **71** triciklus előállítása **69** gyűrűtranszformációs reakciójával.

6. Prostaglandinok ipari totálszintézise

A Chinoin Szántay Csaba javaslata alapján az 1970-es évek elején Mészáros vezetésével valósította meg a „high tech” elemeket is igénylő, endogén PGF_{2α} totálszintézisét. A PGF_{2α}-t túlnyomóan a nagyüzemi állattartásban alkalmazták szinkronizálásra. A nyolcvanas évek végén, a váltózó gazdasági körülmények között Szabó Tiborral elhatároztuk a prosztoglandin portfólió kiterjesztését humán terápiában alkalmazott vegyületekre.⁵⁸ Ezt sikerrel valósítottuk meg a PGE_{2α} gyártástechnológia átültetésével PGE₂ szintézisére, majd a PGE₂ adott intermedierjében a felső lánc kettős kötésének szelektív katalitikus hidrogénezésével PGE₁ gyártására.⁵⁹ A nyolcvanas évek végén a Pharmacia kutatói megkeresték a Chinoint azzal, hogy vállalkoznánk-e az antiglaukóma hatású PHXA34 jelű racém prosztoglandin eljárásának üzemeltetésére és gyártására. A megbeszélés során örömmel vették javaslatunkat, hogy inkább az egységes, optikailag aktív formát, később latanoprost névvel jelzett vegyület szintézisét valósítsuk meg.¹²



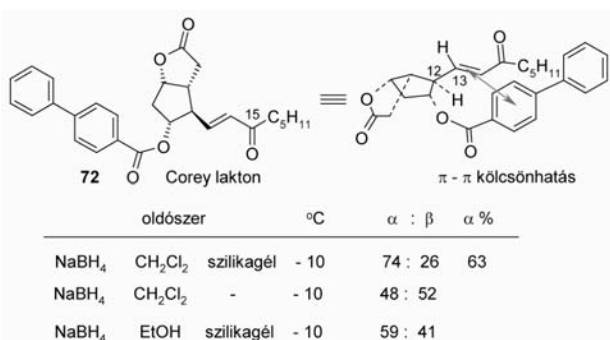
29. Ábra. Humán terápiába bevezetett prosztoglandinok ipari totálszintézisének megvalósítása.

Ez nagymértékben megkönnyítette a készítmény törzskönyvezését. A hazánkban is bevezetett latanoproszt hatóanyagú xalatan világgforgalma rövidesen meghaladta az évi 1,5 milliárd dollárt. A xalatan 1990-es évek elején

történt piaci bevezetések az együttműködés kezdetekor még független Chinoin és Pharmacia már az európai Sanofi, illetve az amerikai Pfizer globális gyógyszeróriások részeként működnek.

E fejlesztések eredményeként, illetve folytatásaként a Prostaglandin Üzletág a nyolcvanas évek évi 0,5 millió dolláros árbevétele a 1990-es évek végére 15 millió dollárra, napjainkban 30 millió dollárra növekedett. Az árbevétel mintegy hatvanszorosára növekedését a termelői létszám kb. ötszörös növekedése kísérte.

Új termékek kifejlesztése mellett foglalkoztunk a meglévő gyártástechnológiák fejlesztésével is. Gazdaságosabb eljárást dolgoztunk ki a PGE_{2α} trometamin-sójának előállítására és izolálására.⁶⁰ A prosztoglandinok gyártásának önköltségét, a reakcióbiztonságot jelentősen befolyásolta a prosztoglandin szintézis egyik kulcslépésének, a **72** lakton sztereoselektív redukciójára kidolgozott eljárásunk.



30. Ábra. A **72** Corey lakton sztereoselektív redukciójának megvalósítása szilikagél jelenlétében.

Corey vizsgálta részletesen a **72** lakton sztereoselektív redukcióját.⁶¹ Kedvező 15α-OH és 15β-OH arányt többek mellett a levegőre és nedvességre igen érzékeny, rendkívül gyúlékony L-Selectriddel -78 °C -130 °C közötti hőmérsékleten pl. a tűzveszélyes tetrahydrofuran és dietil-éter elegyében tudta megvalósítani. Az elért szelektivitásban meghatározó szerepe van a redukáló ágens mellett, a prosztoglandin számozás szerinti 11-es helyzetű 4-fenil-benzoil védőcsoportnak. A védőcsoport benzoilcsoportjának π felhője az alsó lánc kettős kötés π elektronjaival π-π kölcsönhatást létesítve leárnyékolja a karbonilcsoport egyik oldalát, ezáltal kedvezményezettebbé teszi a 15α-OH izomer képződését (30. ábra). Az eljárás multi-kg-os megvalósításánál L-Selectriddel történő redukció során -130 °C-on a gyakorlatban 76 : 24 arányt tudtunk elérni.

Egy véletlen megfigyelésnek köszönhetően a **72** lakton sztereoselektív redukcióját szobahőmérsékleten szilikagél jelenlétében NaBH₄-del halogénezett oldószerben hasonló szelektivitással tudtuk megvalósítani (30. ábra).⁶² Ha a reakciót szilikagél jelenléte nélkül, vagy polárosabb oldószerben – pl. etanolban, amely jelentősen befolyásolja, gyengíti a szilikagél felületén történő kötődést – végeztük, alig tapasztaltunk sztereoselektivitást.

A jelentős energiaköltség megtakarítása mellett (-130 °C-ra történő hűtés és ennek biztosítása a redukció során) a redukcióhoz alkalmazott reagensek és oldószeres anyagköltségét is mintegy tizedére tudtuk csökkenteni az

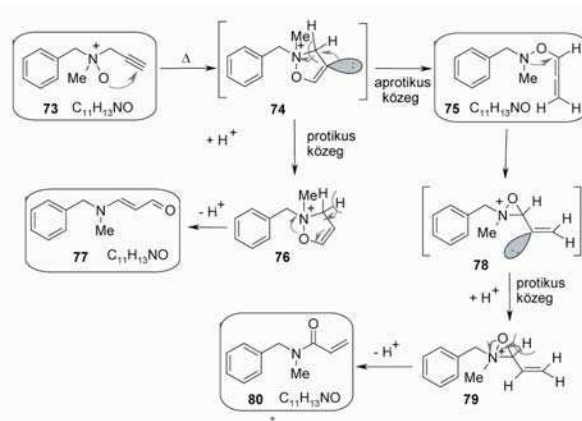
eljárás biztonságának nagymértékű növelésével egy időben (3. táblázat).

3. Táblázat. A **72** lakton redukciójának költsége L-Selectrid és NaBH₄ alkalmazásakor.

	L-Selectrid-del-130 °C-on		NaBH ₄ -del 10 °C-on	
	kg	Ft / kg	kg	Ft / kg
N ₂	107	1720	CH ₂ Cl ₂	64 3600
THF	7	5830	szilikagél	0,5 300
Et ₂ O	15	13670	NaBH ₄	0,35 2150
L-Selectrid	5	25750		
Redal	0,6	4540		
Összes anyagköltség	51 510			6 050

7. *terc*-Propargil-amin-*N*-oxidok átrendeződési reakciói

Az egyik legsikeresebb eredeti magyar készítmény, a Parkinson kór kezelésében új terápiás lehetőséget kínáló, első szelektív MAO B gátló vegyület a selegilin (deprenil).⁶³ Az *N*-oxid metabolit⁶⁴ viselkedésének vizsgálatokor két új átrendeződési reakciót ismertünk fel. Jól ismert a *tercier*-propargil-amin-*N*-oxidok Meisenheimer típusú [2,3]-szigmatrop átrendeződése, amely során aprotikus közegben melegítve **75** típusú *O*-propándienil-hidroxilaminná alakulnak.⁶⁵



31. Ábra. A **73** pargilin-*N*-oxid oldószerfüggő átrendeződése.

A **73** pargilin-*N*-oxidot protikus közegben melegítve (vizes közegben, alkoholokban) két, a kiindulási **73** és a **75** Meisenheimer termékkel azonos összegképletű vegyületet, a **77** enamino-aldehidet és a **80** akrilamidot izoláltunk.⁶⁶ Ezek szerkezetét spektroszkópiai vizsgálatokon kívül független szintézisekkel is igazoltuk. Részletes kinetikai, izotópjelzett vizsgálatokkal és kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk, hogy a **75** és **77** termékek egy közös **74** gyűrűs köztiterméken keresztül képződnek. Aprotikus közegben **74** a jelzett elektroneltolódások eredményeként **75** terméké alakul. Protikus közegben **74** protonálódva **76** köztiterméké adja, amely proton ledobással és elektroneltolódással alakul **77** enamino-aldehiddé. A **80** akrilamid **75** *O*-propándienil-hidroxilaminból képződik. A nitrogénatom magános elektronpárja által indított támadás során **78** alakul

ki, amely protonálódással 79 oxaziridinné alakul, amelyből deprotonálódást kísérő elektroneltolódással keletkezik a 80 akrilamid.

Köszönetnyilvánítás

Mind a mai napig megkülönböztetett hálával és tisztelettel gondolok egykori mentoromra, *Mészáros Zoltánra*, aki mellett az egyetemi diplomamunkám elkészítésétől kezdve a gyógyszerkutatás és gyógyszerfejlesztés sok kihívást és talán még több kudarcot tartogató, mégis lenyűgöző, egyben felemelő tevékenységével megismerkedhettem, és annak számos fortélyát elsajátíthattam. Szerencsésnek tartom magamat, hogy eddigi kutatómunkám során sok kiváló hazai és külföldi tudományos műhely és kutatócsoport elmélyült tevékenységébe tekinthettem be a kialakított, sokszor évtizedeken átnyúló együttműködéseink során. E munkák nem várt gyümölcse az a számtalan elmélyült, értékes baráti kapcsolat, amelyekkel gazdagodhattam. Egykori és jelenlegi közvetlen kollégáim fáradtságot nem ismerő önzetlen munkája jelentős mértékben járult hozzá az itt bemutatott eredményekhez. Köszönettel tartozom nem várt meglepő felismeréseikért, értékes gondolataikért, amelyeket szakmai diskusszióink során megosztottak, és döntően hozzájárulva ahhoz, hogy a helyes megoldást megtaláljuk. Nevüket az irodalomjegyzék tartalmazza.

Hivatkozások

1. Hermecz, I. *Természet Világa* **2010**, 546-549.
2. Kovács, G. *Esti beszélgetés. Magyar gyógyszerkutatók portréi*; Takácsné Novák, K.; Hermecz, I. szerkesztők; MTA Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Munkabizottsága: Budapest, **2005**; 121-136 old.
3. a) Jemnitz, K.; Dénes, G.; Vargay, Z.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung. Suppl.* **1989**, 59, S54-S58. b) Jemnitz, K.; Dénes, G.; Vargay, Z. *Xenobiotica* **1990**, 20, 19-29.
4. a) Hermecz, I.; Engler, J.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1337-1338. b) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Horváth, Á.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Dávid, Á. 173,438 lajstromszámú magyar szabadalom (ekvivalens további 42 külföldi szabadalommal).
5. a) Gergely-Zobin, Á.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, 53, 222-228. b) Knoll, J.; Gyires, K.; Hermecz, I. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **1987**, 13, 253-258. c) Gyires, K.; Hermecz, I.; Knoll, J. *In New Pharmacology of Ulcer Disease*; Szabó, S.; Mózsik, Gy. Eds.; Elsevier: New York **1987**, pp 488-504. d) Gyires, K.; Hermecz, I.; Knoll, J. *In Ulcer Disease: New Aspects of Pathogenesis and Pharmacology*; Szabó, S.; Pfeiffer, C. J. Eds.; CRC Press, Inc.: Boca Raton, Florida, **1989**, pp 381-391. e) Gyires, K.; Knoll, J.; Hermecz, I. *Acta Physiolog. Hung.* **1989**, 73, 149-154. f) Rózsa, I.; Kapui, Z.; Szécsi, T.; Hermecz, I.; Blaskó, Gy. *Arzneim.-Forsch.* **1989**, 39, 686-689. g) Kapui, Z.; Boér, K.; Hermecz, I.; Gyires, K. *Acta Physiol. Hung.* **1992**, 80, 237-245. h) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Nagy, G.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Dávid, Á. 174,901 lajstromszámú magyar szabadalom (29 külföldi szabadalommal ekvivalens). i) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Hermecz, I.; Szentmiklósi, P.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Kovács, G.; Gyires, K.; Virág, S. 182,569 számú európa szabadalom (további 4 külföldi szabadalommal ekvivalens).
6. a) Mészáros, Z.; Virág, S.; Hermecz, I. *Orvosi Közlemények* **1975**, 4-17. b) Ecsedi, G.; Hermecz, I.; Virág, S. *Magy. Kém. Lapja* **1978**, 33, 545-548. c) Ecsedi, G.; Hermecz, I.; Virág, S. *Acta Pharm. Hung.* **1978**, 48, S40-S44. d) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Virág, S.; Sipos, J. *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29, 1833-1835. e) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Knoll, J.; Sebestyén, Gy.; Dávid, Á. 174,693 lajstromszámú magyar szabadalom (29 külföldi szabadalommal ekvivalens).
7. DeVos, C.; Dessy, F.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Breining, T. *Int. Archs. Allergy Appl. Immun.* **1982**, 67, 362-368. 8. a) Kapui, Z.; Hermecz, I.; Sarkadi, B.; Szentmiklósi, P.; Tardos, L. *A keringésfarmakológiai kutatások újabb eredményei*; Szabó, Zs. J.; Szentmiklósi, A. J., szerkesztők; DOTE: Debrecen, **1991**, 247-264. b) Kapui, Z.; Hermecz, I.; Sarkadi, B.; Szentmiklósi, P.; Tardos, L.; Blaskó, Gy. *Thrombosis Res., Pentoxifylline Deriv.* **1992**, 66, 693-706. c) Böcskei, Zs.; Simon, K.; Friesz, A.; Hermecz, I. *Acta Crystallogr. C* **1995**, C51, 1587-1590. d) Böcskei, Zs.; Simon, K.; Friesz, A.; Menyhárd, D.; Tuza, T.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1999**, 69, 24-29. e) Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tardos, L.; Erdélyi, I.; Dávid, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 167,246 lajstromszámú magyar szabadalom. (8 külföldi szabadalommal ekvivalens). f) Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tardos, L.; Marton, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Mármárosi, T.-né. 197,207 lajstromszámú magyar szabadalom (6 külföldi szabadalommal ekvivalens). g) Kapui, Z.; Hermecz, I.; Tardos, L.; Mármárosi, T.-né; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 513,997 számú európa szabadalom (további 8 külföldi szabadalommal ekvivalens).
9. a) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Hermecz, I. *Arzneim. Forsch.* **1972**, 22, 815-829. b) Halász-Ignáth, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Hung.* **1981**, 51, 149-153. c) Turcsán, I.; Hermecz, I.; Kőszegi, S.; Jelinek, I.; Császár, J.; Somfai, É. 171,091 lajstromszámú magyar szabadalom.
10. Hermecz, I.; Sánta-Csutor, A.; Gönczi, Cs.; Héja, G.; Csikós, É.; Simon, K.; Smelkó-Esek, Á.; Podányi, B. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1401-1409.
11. a) Halász, J.; Podányi, B.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szabó, A.; Hajdú, F.; Böcskei, Zs.; Hegedűs-Vajda, J.; Györbíró, A.; Hermecz, I. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10081-10085. b) Ágner, G.; Györbíró, A.; Valkó, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Farkas, Gy.; Halász, J.; Podányi, B.; Brlik, J.; Simon, K.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **2003**, 73, 41-45. c) Vasvári-Debrecezy, L.; Szabó, A.; Hermecz, I.; Farkas, Gy.; Györbíró, A.; Simon, K. 1,230,238 számú európa szabadalom (további 8 külföldi szabadalommal ekvivalens).
12. Hermecz, I.; Ivanics, J.; Szabó, T.; Dalmadi, Gy.; Ivanics, J.-né; Kovács, G.-né. 212,570 lajstromszámú magyar szabadalom (22 külföldi szabadalommal ekvivalens).
13. Leshner, G. Y.; Froehlich, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P. *J. Med. Chem.* **1962**, 5, 1063-1065.
14. Lappin, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3348-3350.
15. Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Dvortsák, P.; Pongor-Csákvári, M.; Kovács-Mindler, V. *Magy. Kém. Lapja* **1976**, 31, 281-292.
16. a) Gyires, K.; Hermecz, I.; Knoll, J. *Proc. 4th Cong. Hung. Pharm. Soc.* **1985**, 3, 473-479. b) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Balogh, M.; Kökösi, J.; DeVos, C.; Rodriguez, L. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1543-1549. c) Knoll, J.; Gyires, K.; Hermecz, I. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **1987**, 13, 253-258. d) Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Med. Res. Rev.* **1988**, 8, 203-230. e) Hermecz, I.; Sipos, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Gyires, K.; Kapui, Z. *Acta Physiolog. Hung.* **1992**, 80, 225-235. f) Kapui, Z.; Boér, K.; Hermecz, I.; Gyires, K. *Acta Physiolog. Hung.* **1992**, 80, 237-245. g) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Hermecz, I. 168,013 lajstromszámú magyar szabadalom (18 külföldi szabadalommal ekvivalens). h) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Nagy, G.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.;

- Dávid, Á. 174,901 lajstromszámú magyar szabadalom (30 külföldi szabadalommal ekvivalens). i) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Szentmiklósi, P.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szűts, T. 175,065 lajstromszámú magyar szabadalom (9 külföldi szabadalommal ekvivalens). j) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Breining, T.; Kökösi, J.; Virág, S. 191,192 lajstromszámú magyar szabadalom (15 külföldi szabadalommal ekvivalens). k) Hermecz, I.; Knoll, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Gyires, K.; Sipos, J.; Horváth, Á.; Tardos, L.; Balogh, M. 201,551 lajstromszámú magyar szabadalom (22 külföldi szabadalommal ekvivalens). l) Hermecz, I.; Knoll, J.; Sipos, J.; Gyires, K.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Tardos, L.; Balogh, M.; Kapui, Z.; Papp, I. 209,793 lajstromszámú magyar szabadalom (20 külföldi szabadalommal ekvivalens). m) Hermecz, I.; Knoll, J.; Sipos, J.; Gyires, K.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Tardos, L.; Balogh, M.; Kapui, Z.; Papp, I. 211,903 lajstromszámú magyar szabadalom. n) Hermecz, I.; Sipos, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Kapui, Z.; Balogh, M.; Keresztúri, G.; Horváth, Á.; Pajor, A.; Boér, K. WO 93/16076 számú PCT szabadalom (további 4 külföldi szabadalommal ekvivalens).
17. a) Mészáros, Z.; Hermecz, I. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1019-1020. b) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Kovács-Mindler, V.; Pongor-Csákvári, M.; Vasvári-Debrecezy, L.; Dávid, Á.; Horváth, G. 165,405 lajstromszámú magyar szabadalom (12 külföldi szabadalommal ekvivalens).
18. a) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 168,377 lajstromszámú magyar szabadalom (19 külföldi szabadalommal ekvivalens). b) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 171,561 lajstromszámú magyar szabadalom (16 külföldi szabadalommal ekvivalens). c) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 171,868 lajstromszámú magyar szabadalom (8 külföldi szabadalommal ekvivalens). d) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 171,869 lajstromszámú magyar szabadalom (8 külföldi szabadalommal ekvivalens). e) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mándi, A.; Ritli, P.; Vasvári-Debrecezy, L. 171,996 lajstromszámú magyar szabadalom. f) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 173,573 lajstromszámú magyar szabadalom (1 külföldi szabadalommal ekvivalens). g) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Ritli, P.; Mándi, A. 173,574 lajstromszámú magyar szabadalom (1 külföldi szabadalommal ekvivalens).
19. Shur, M.; Israelstam, S. S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3015-3020.
20. Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Mészáros, Z. *Synthesis* **1984**, 152-158.
21. a) Hermecz, I.; Bognár, F.; Horváth, Á.; Pongorné Csákvári, M.; Simonné Párkányi, P.; Vasváriné Debrecezy, L. *Akrilavészter származékok előállítása és ciklizációjának tanulmányozása gyógyszerkutatói célkitűzésekkel. Az MTA által a Biokémiaileg aktív vegyületek kutatása című országos főirányban meghirdetett pályázaton díjazott dolgozat*, **1974**. b) Bernáth, G.; Fülöp, F.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 137-144. c) Fülöp, F.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Dombi, Gy.; Bernáth, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 457-460. d) Fülöp, F.; Bernáth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Acta Physica et Chemica* (Szeged) **1979**, *25*, 79-84. e) Bernáth, G.; Fülöp, F.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *Magy. Kém. Foly.* **1981**, *87*, 293-301. f) Fülöp, F.; Bernáth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Pharmazie* **1983**, *38*, 218-220. g) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Knoll, J.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Dvortsák, P.; Pongor-Csákvári, M. 166,577 lajstromszámú magyar szabadalom. h) Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Nagy, G.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Kovács-Mindler, V.; Mándi, A.; Bognár, F. 168,541 lajstromszámú magyar szabadalom (1 külföldi szabadalommal ekvivalens). i) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Nagy, G.; Virág, S.; Ritli, P. 174,696 lajstromszámú magyar szabadalom. j) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Nagy, G.; Virág, S.; Ritli, P. 175,064 lajstromszámú magyar szabadalom (9 külföldi szabadalommal ekvivalens). k) Knoll, J.; Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Virág, S.; Nagy, G.; Szentmiklósi, P.; Fülöp, F.; Bernáth, G. 178,910 lajstromszámú magyar szabadalom (25 külföldi szabadalommal ekvivalens). l) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 180,701 lajstromszámú magyar szabadalom (7 külföldi szabadalommal ekvivalens). m) Hermecz, I.; Fülöp, F.; Mészáros, Z.; Bernáth, G.; Knoll, J. 182,009 lajstromszámú magyar szabadalom (28 külföldi szabadalommal ekvivalens).
22. a) Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1984**, *21*, 740. b) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szentmiklósi, P.; Horváth, Á.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Kovács-Mindler, V.; Simon-Párkányi, P.; Dvortsák, P. 169,230 lajstromszámú magyar szabadalom (6 külföldi szabadalommal ekvivalens).
23. a) Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Dvortsák, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 227-232. b) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szentmiklósi, P.; Horváth, Á.; Dávid, Á.; Horváth, G.; Kovács-Mindler, V.; Simon-Párkányi, P.; Dvortsák, P. 169,230 lajstromszámú magyar szabadalom (6 külföldi szabadalommal ekvivalens).
24. Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Simon-Párkányi, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 795-799.
25. a) Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1799-1804. b) Vasvári-Debrecezy, L.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Erős-Takácsy, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2019-2022.
26. Plüg, C.; Wallfisch, B.; Andersen, H. G.; Bernhardt, P. V.; Baker, L.-J.; Clark, G. R.; Wong, M. W.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2096-2108.
27. Sasvári, K.; Simon, K. *Acta Crystallogr. B* **1972**, *B28*, 2405-2416.
28. Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Simon, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 1287-1289.
29. Hunyadi, A.; Sperber, F.; Büky, J.; Máté, J.; Somfai, É.; Hermecz, I.; Pásztor, L. 184,774 lajstromszámú magyar szabadalom.
30. Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Simon, K.; Szabó, L.; Pál, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1795-1798.
31. a) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Horváth, G.; Pongor-Csákvári, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 789-795. b) Balogh, M.; Hermecz, I.; Szilágyi, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1083-1088.
32. a) Hermecz, I.; Keresztúri, G.; Vasvári-Debrecezy, L. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, *54*, 1-461. b) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Keresztúri, G.; Balogh, M.; Sipos, J.; Kánai, K.; Simon, K.; Böcskei, Zs.; Horváth, G.; Csajági, D. *Magy. Kém. Lapja* **1995**, *50*, 294-299. c) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Keresztúri, G.; Balogh, M.; Sipos, J.; Kánai, K.; Simon, K.; Böcskei, Zs.; Horváth, G.; Csajági, D. *Magy. Kém. Lapja* **1995**, *50*, 387-391.
33. a) Hermecz, I.; Surján, P. R.; Breining, T.; Simon, K.; Horváth, G.; Mészáros, Z.; Kajtár, M.; Tóth, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1413-1420. b) Hermecz, I.; Podányi, B.; Mészáros, Z.; Kökösi, J.; Szász, Gy.; Tóth, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 93-96. c) Podányi, B.; Hermecz, I. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 394-399. d) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Sipos, J.; Balogh, M.; Podányi, B.; Kovács, K. *ACH Models in Chemistry* **1998**, *135*, 515-528. e) Mészáros, Z.; Knoll, J.; Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 168,014 lajstromszámú magyar szabadalom (23 külföldi szabadalommal ekvivalens).

34. a) Breining, T.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Tóth, G.; Kajtár, M. *Magy. Kém. Lapja* **1978**, *33*, 432-435. b) Hermecz, I.; Kajtár, M.; Simon, K.; Breining, T.; Surján, P. R.; Tóth, G.; Mészáros, Z. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2918-2925. c) Simon, K.; Pusztay, L.; Hanusz, M.; Böcskei, Zs.; Podányi, B.; Fehér, M.; Hermecz, I. *Heterocycles* **1997**, *45*, 2175-2184.
35. Hermecz, I.; Tóth, G.; Ungváry, F.; Mészáros, Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4780-4783.
36. a) Papp, O.; Szász, Gy.; Valkó, K.; Hankó-Novák, K.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Fenn.* **1981**, *90*, 107-116. b) Hankó-Novák, K.; Szász, Gy.; Papp, O.; Vámos, J.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1981**, *51*, 246-257. c) Szász, Gy.; Valkó, K.; Papp, O.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1982**, *243*, 347-351. d) Hankó-Novák, K.; Józán, M.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 17-24. e) Papp, O.; Valkó, K.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Vámos, J.; Hankó-Novák, K.; Ignáth-Halász, Zs. *J. Chromatogr.* **1982**, *252*, 67-75. f) Szász, Gy.; Hankó-Novák, K.; Kier, L. B.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 195-202. g) Halászné-Ignáth, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 203-207. h) Hankó-Novák, K.; Szász, Gy.; Papp, O.; Vámos, J.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 208-214. i) Papp, O.; Józán, M.; Valkó, K.; Hankó-Novák, K.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1983**, *53*, 215-221. j) Hankó-Novák, K.; Józán, M.; Szász, Gy.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1984**, *54*, 280-286. k) Shalaby, A.; Budvári-Bárány, Zs.; Hankó-Novák, K.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Anal. Chem. Symp. Ser. (New Approaches in Liq. Chromatogr.)*. Kalász, H. Ed.; Akadémiai Kiadó, Budapest, **1984**, 165-188. l) Shalaby, A.; Budvári-Bárány, Zs.; Szász, Gy.; Hankó-Novák, K.; Hermecz, I. *J. Liquid. Chromatogr.* **1985**, *8*, 381-386. m) Shalaby, A.; Budvári-Bárány, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1985**, *55*, 249-254. n) Halász-Ignáth, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1986**, *56*, 34-37. o) Shalaby, A.; Budvári-Bárány, Zs.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Symp. Biol. Hung.* (Chromatography, 84) **1986**, *31*, 449-458. p) Papp, O.; Józán, M.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1987**, *403*, 11-18. q) Papp, O.; Szász, Gy.; Farkas, M.; Simon, G.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1987**, *403*, 19-26. r) Papp, O.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1988**, *58*, 121-128. s) Papp, O.; Szász, Gy.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1991**, *537*, 365-370. t) Papp, O.; Szász, Gy.; Örfi, L.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1991**, *537*, 371-376. u) Papp, O.; Szász, Gy.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *J. Chromatogr.* **1991**, *537*, 377-383.
37. a) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Szász, Gy.; Mészáros, Z.; Tóth, G.; Csákvári-Pongor, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 909-912. b) Kökösi, J.; Szász, Gy.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Csákvári-Pongor, M.; Tóth, G. *Magy. Kém. Foly.* **1982**, *88*, 222-226. c) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Breining, T. 176,942 lajstromszámú magyar szabadalom (28 külföldi szabadalommal ekvivalens). d) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Breining, T. 177,184 lajstromszámú magyar szabadalom (29 külföldi szabadalommal ekvivalens).
38. a) Fogassy, E.; Ács, M.; Hermecz, I. *Periodica Polytechnica* **1976**, *20*, 263-269. b) Fogassy, E.; Ács, M.; Hermecz, I.; Máthé, I. *Periodica Polytechnica* **1977**, *21*, 229-235. c) Fogassy, E.; Mészáros, Z.; Hermecz, I.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Ács, M. 171,090 lajstromszámú magyar szabadalom (2 külföldi szabadalommal ekvivalens). d) Ács, M.; Hermecz, I.; Fogassy, E.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Breining, T.; Horváth, Z. 189,012 lajstromszámú magyar szabadalom.
39. Náray-Szabó, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 1753-1756.
40. a) Hermecz, I.; Bitter, I.; Horváth, Á.; Tóth, G.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2557-2558. b) Bitter, I.; Hermecz, I.; Tóth, G.; Dvortsák, P.; Bende, Z.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 5039-5040. c) Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z.; Tóth, G.; Bitter, I. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1953-1954. d) Tóth, G.; De La Cruz, C.; Bitter, I.; Hermecz, I.; Pete, B.; Mészáros, Z. *Org. Magn. Reson.* **1982**, *20*, 229-234. e) Bitter, I.; Pete, B.; Hermecz, I.; Tóth, G.; Simon, K.; Czugler, M.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2891-2894. f) Tóth, G.; Szöllösy, Á.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Bitter, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 165-169. g) Horváth, Á.; Hermecz, I.; Vasvári-Debreczy, L.; Simon, K.; Pongor-Csákvári, M.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 369-377. h) Balogh, M.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Synthesis* **1984**, 582-586. i) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1301-1306. j) Bitter, I.; Pete, B.; Tóth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1167-1172. k) Bitter, I.; Pete, B.; Tóth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1093-1096. l) Horváth, Á.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 593-599. m) Bitter, I.; Tóth, G.; Pete, B.; Almásy, Z.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1985**, *22*, 2289-2292. n) Kajtár, M.; Kajtár, J.; Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 393-399. o) Bitter, I.; Tóth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1987**, *26*, 869-873. p) Horváth, K.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 1613-1616. q) Sipos, J.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Pusztay, L.; Tóth, G.; Szilágyi, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1061-1068. r) Balogh, M.; Pennetreau, P.; Hermecz, I.; Gerstmans, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6198-6202. s) Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Vasvári-Debreczy, L.; Kökösi, J. 179,441 lajstromszámú magyar szabadalom (5 külföldi szabadalommal ekvivalens). t) Hermecz, I.; Breining, T.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Bitter, I.; Kökösi, J. 179,443 lajstromszámú magyar szabadalom (21 külföldi szabadalommal ekvivalens). u) Turcsán, I.; Hermecz, I.; Jelínek, I.; Kőszegi, S.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Varga, L. 180,707 lajstromszámú magyar szabadalom. v) Horváth, Á.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debreczy, L.; Bitter, I. 186,073 lajstromszámú magyar szabadalom (8 külföldi szabadalommal ekvivalens). z) Hermecz, I.; Balogh, M.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Breining, T. 184,058 lajstromszámú magyar szabadalom.
41. a) Tóth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1181-1184. b) Tóth, G.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Horváth, G.; Mészáros, Z. *J. Chem. Res. (M)* **1983**, 1721-1735; *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 161. c) Tóth, G.; Szöllösy, Á.; Almásy, A.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z. *Org. Magn. Reson.* **1983**, *21*, 687-693. d) Tóth, G.; Szöllösy, Á.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Bitter, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 1409-1412. e) Horváth, G.; Breining, T.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Pongor-Csákvári, M.; Podányi, B.; Kiss, I. Á.; Martin, A. *Acta Chim. Hung.* **1985**, *119*, 305-320. f) Martin, A.; Kiss, I. Á.; Horváth, G.; Hermecz, I. *Acta Chim. Hung.* **1985**, *119*, 321-332. g) Tóth, G.; Janke, F.; Hermecz, I.; Bitter, I. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 247-253.
42. a) Hermecz, I.; Breining, T.; Horváth, Á.; Vasvári-Debreczy, L.; Bitter, I.; Kökösi, J.; Tóth, G. *Antiazmatikusantiallergiás hatású nitrogénhidfős vegyületek. Az MTA Biológiaiag aktív vegyületek kutatása* című országos főirányban meghirdetett pályázaton díjazott dolgozat, Budapest, **1979-1980**. b) Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Vasvári-Debreczy, L.; Dessy, F.; DeVos, C.; Rodriguez, L. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1140-1145. c) Hermecz, I.; Breining, T.; Mészáros, Z.; Kökösi, J.; Vasvári-Debreczy, L.; Mészáros, L.; Dessy, F.; DeVos, C. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1126-1130. d) Hermecz, I.; Breining, T.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Bitter, I.; DeVos, C.; Rodriguez,

- L. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1494-1499. e) Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; DeVos, C.; Rodriguez, L. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1253-1259. f) Hermecz, I.; Breining, T.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L., *Az MTA A kémiai szerkezet és a biológiai hatás közötti kapcsolatok törvényszerűségeinek kutatása* című országos főirányban meghirdetett pályázaton díjazott dolgozat, Budapest, **1985**. g) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Balogh, M.; Horváth, G. *Magy. Kém. Lapja* **1991**, *46*, 155-162. h) Hermecz, I.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Balogh, M.; Horváth, G. *Magy. Kém. Lapja* **1991**, *46*, 242-247. i) Hermecz, I. *Antiallergic 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidines: synthesis and structure activity relationship*, In *Heterocycles in Bio-organic Chemistry*, Eds. Bergman, J.; Van der Plas, H. C.; Simonyi, M., The Royal Society of Chemistry, **1991**, 187-218. j) Breining, T.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Kökösi, J. 178,452 lajstromszámú magyar szabadalom (20 külföldi szabadalommal ekvivalens). k) Breining, T.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Kökösi, J. 178,453 lajstromszámú magyar szabadalom (29 külföldi szabadalommal ekvivalens). l) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Breining, T.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Nagy, G.; Mándi, A.; Szűts, T.; Bitter, I.; Sebestyén, Gy. 178,496 lajstromszámú magyar szabadalom (52 külföldi szabadalommal ekvivalens). m) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Breining, T.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Nagy, G.; Mándi, A.; Szűts, T.; Bitter, I.; Sebestyén, Gy. 180,439 lajstromszámú magyar szabadalom (28 külföldi szabadalommal ekvivalens). n) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Bitter, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L. 185,925 lajstromszámú magyar szabadalom (32 külföldi szabadalommal ekvivalens).
43. a) Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Szántay, Cs. Jr.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 1153-1155. b) Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Pongor-Csákvári, M.; Tóth, G.; Szöllősy, Á.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1985**, 1873-1879. c) Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1881-1885. d) Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Szántay, Cs. Jr.; Almásy, A.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1911-1916. e) Tóth, G.; Szöllősy, Á.; ifj. Szántay, Cs.; Almásy, A.; Hermecz, I.; Horváth, Á.; Vasvári-Debrecezy, L.; Mészáros, Z. *Magy. Kém. Foly.* **1988**, *94*, 132-137.
44. Horváth, Á.; Hermecz, I.; Pongor-Csákvári, M.; Mészáros, Z.; Kökösi, J.; Tóth, G.; Szöllősy, Á. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 219-224.
45. Bitter, I.; Tóth, G.; Szöllősy, Á.; Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3621-3622.
46. a) Breining T.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Sessi, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1253-1259. b) Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Breining, T.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á. 179,143 lajstromszámú magyar szabadalom (7 külföldi szabadalommal ekvivalens).
47. Breining, T.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Mészáros, Z.; Tóth, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1015-1018.
48. Hermecz, I.; Breining, T.; Simon, K.; Erős-Takácsy, T.; Podányi, B.; Sessi J. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1405-1411.
49. El Khadem, H. *Adv. Carbohydrate Chem.* **1965**, *20*, 139-181.
50. Hermecz, I.; Mészáros, Z. *Heterocycles* **1979**, *12*, 1407-1408.
51. Horváth, G.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Podányi, B.; Pusztay, L.; Simon, K.; Dvortsák, P.; Seres, L. *Acta Chim. Hung.* **1986**, *122*, 135-145.
52. a) Hermecz, I.; Horváth, Á.; Erős-Takácsy, T.; Podányi, B. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1455-1460. b) Hermecz, I., Horváth, Á. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10221-10230.
53. Hermecz, I.; Breining, T.; Sessi, J.; Podányi, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 781-785.
54. a) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4861-4862. b) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *Int. Conf. Chem. Biotechnol. Act. Nat. Prod., Proc. Ist* **1981**, *3(2)*, 69-72. c) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *Proc. 3rd Int. Conf. Chem. Biotechnol. Act. Nat. Prod.* **1985**, *5*, 332-335. d) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1373-1375. e) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Horváth, Á.; Podányi, B.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1045-1051. f) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Podányi, B.; Szász, Gy. *Heterocycles* **1994**, *37*, 903-914. g) Hermecz, I.; Forgó, P.; Böcskei, Zs.; Fehér, M.; Kökösi, J.; Szász, Gy. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 799-809. h) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Podányi, B.; Likó, Zs. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7789-7796. i) Kökösi, J.; Almási, J.; Kiss, Á.; Forgó, P.; Böcskei, Zs.; Fehér, M.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **1999**, *69*, 135-146. j) Kiss, Á.; Kökösi, J.; Rotter, R.; Hermecz, I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7987-7994. k) Kökösi, J.; Kiss, Á.; Rotter, R.; Hermecz, I.; Noszál, B. *Acta Pharm. Hung.* **2000**, *70*, 187-195. l) Kökösi, J.; Likó, Zs.; Kiss, Á.; Podányi, B.; Hermecz, I. *Magy. Kém. Foly.* **2001**, *107*, 181-190. m) Kökösi, J.; Likó, Zs.; Podányi, B.; Hermecz, I.; Noszál, B. *Acta Pharm. Hung.* **2001**, *71*, 171-180. n) Kökösi, J.; Boros, M.; Noszál, B.; Hermecz, I. *Acta Pharm. Hung.* **2001**, *71*, 261-269. o) Bubenják, M.; Noszál, B.; Kóczián, K.; Takács, M.; Szabolcs, B.; Hermecz, I.; Kökösi, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5711-5713. p) Bubenják, M.; Takács, M.; Blazics, B.; Rác, Á.; Noszál, B.; Püski, L.; Kökösi, J.; Hermecz, I. *Arkivoc*, **2010** (xi), 291-302. q) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Vasvári-Debrecezy, L.; Horváth, Á.; Breining, T. 182,146 lajstromszámú magyar szabadalom. (5 külföldi szabadalommal ekvivalens). r) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szász, Gy.; Horváth, Á.; Breining, T.; Szűts, T.; Sebestyén, Gy. 182,165 lajstromszámú magyar szabadalom (25 külföldi szabadalommal ekvivalens). s) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Vasvári-Debrecezy, L.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Breining, T.; Horváth, Á. 183,171 lajstromszámú magyar szabadalom. t) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Mészáros, Z.; Virág, S.; Vasvári-Debrecezy, L.; Szász, Gy.; Horváth, Á.; Breining, T.; Szűts, T.; Sebestyén, Gy. 183,172 lajstromszámú magyar szabadalom.
55. a) Kökösi, J.; Hermecz, I.; Podányi, B.; Szász, Gy.; Mészáros, Z. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1301-1306. b) Hermecz, I.; Kökösi, J.; Horváth, Á.; Mészáros, Z.; Szász, Gy.; Breining, T.; Vasvári-Debrecezy, L. 183,173 lajstromszámú magyar szabadalom (28 külföldi szabadalommal ekvivalens).
56. a) Sheu, J.-R. *Cardiovasc. Drug Rev.* **1999**, *17*, 237-245. b) Lee, S. H.; Son, J.-K.; Jeong, B. S.; Jeong, T.-C.; Chang, H. W.; Lee, E.-S.; Jahng, Y. *Molecules* **2008**, *13*, 272-300. c) Chen, Z.; Hu, G.; Li, D.; Chen, J.; Li, Y.; Zhou, H.; Xie, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2351-2359. d) Jia, S.; Hu, C. *Molecules* **2010**, *15*, 1873-1881.
57. a) Kökösi, J.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2995-2998. b) Kökösi, J.; Örfi, L.; Szász, Gy.; Hermecz, I. *Magy. Kém. Foly.* **1992**, *98*, 448-452.
58. a) Hermecz, I.; Szabó, T.; Molnár, I.; Dalmadi, Gy.; Mozsolits, K.; Vajda, E.; Szeverényi, Z.; Sebestyén, J.; Hajdú, F.; Bennó, N. *Prostaglandin terméksalád*. Budapest, A II. Magyar Innovációs Nagydíjon a Földművelésügyi Miniszter különdíjában részesített pályázat, **1994**. b) Szabó, T.; Dalmadi, Gy.; Galambos, G.; Hajdú, F.; Hermecz, I.; Mozsolits, K.; Szeverényi, Z.; Vajda, E. *Magy. Kém. Lapja* **1995**, *50*, 307-318.
59. Vajda, E.; Szabó, T.; Hermecz, I.; Dalmadi, Gy.; Mozsolits, K.; Szeverényi, Z.; Hajdú, F. 223,068 lajstromszámú magyar szabadalom (7 külföldi szabadalommal ekvivalens).

60. Szabó, T.; Dalmadi, Gy.; Rempfort, I.-né; Forró, L.; Hermecz, I.; Sárközy, P.; Nemes, J.; Gaál, J.; Óri, J. 209,599 lajstromszámú magyar szabadalom.
61. a) Corey, E. J.; Albonico, S. M.; Koelliker, U.; Schaaf, T. K.; Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1491-1493. b) Corey, E. J.; Becker, K. B.; Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8616-8618. c) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, C.-P. C.; Singh, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
62. Szabó, T.; Hermecz, I.; Dalmadi, Gy.; Szeverényi, Z.; Hajdú, F.; Bennó, N.; Sebestyén, J.; Forró, L.; Mozsolits, K.; Vőfély, P.; Vajda, E.; Ébinger, K.; Béresné Povárny, M.; Kardos, Zs.; Galambos, G.; Lukács, G.; Polikné Szigeti, K.; Vánkai, G. 223,345 lajstromszámú magyar szabadalom (8 külföldi szabadalommal ekvivalens).
63. a) Hermecz, I.; Ecsery-Puskás, M. *Acta Pharm. Hung.* **1992**, *62*, 189-199. b) Gulyás, B.; Pavlova, E.; Kása, P.; Gulya, K.; Bakota, L.; Várszegi, Sz.; Keller, E.; Horváth, M. Cs.; Nag, S.; Hermecz, I.; Magyar, K.; Halldin, C. *Neurochem. Int.* **2011**, *58*, 60-68.
64. Lévai, F.; Fejér, E.; Szelezky, G.; Szabó, A.; Erős-Takácsy, T.; Hajdu, F.; Szébeni, Gy.; Szatmári, I.; Hermecz, I. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **2004**, *29*, 169-178.
65. Johnstone, R. A. W. *Mech. Mol. Migr.* **1969**, *2*, 249-266.
66. a) Szabó, A.; Hermecz, I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7219-7222. b) Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermecz, I. *J. Mol. Structure (Theochem)* **2003**, *666-667*, 547-556. c) Szabó, A.; Galambos-Faragó, Á.; Mucsi, Z.; Timári, G.; Vasvári-Debreczy, L.; Hermecz, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 687-694. d) Hermecz, I.; Szabó, A.; Galambos, G.; Timári, G.; Simon, K.; Vasváriné Debreczy, L.; Mucsi, Z. *Magy. Kém. Foly.* **2004**, *109-110*, 43-45. e) Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermecz, I.; Kucsman, Á.; Csizmadia, I. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7615-7631.

Our drug research in the field of nitrogen bridgehead heterocycles

On the basis of our drug research conducted together with *Zoltán Mészáros*, 6 drug candidates were selected for preclinical studies and clinical investigations in the field of nitrogen bridgehead ring systems. Besides these another 2 were dropped during the late phase clinical trials. Three small-molecules were introduced into the human therapy: probon as analgesic, flisint as an orphan drug for treatment of microsporidiosis, and the blockbuster xalatan as antiglaucoma agent.

In the field of nitrogen bridgehead compounds the starting point was a surprising result. Earlier it was claimed that cyclization of 6-methyl derivative of 2-pyridylaminomethylenemalonate gave only 1,8-naphthyridine derivative instead of the nitrogen bridgehead pyrido[1,2-*a*]pyrimidine, as the presence of the methyl group in the position 6 on pyridine sterically inhibits the cyclization on the ring nitrogen and it happens in the activated C(3) atom of pyridine ring leading to 1,8-naphthyridine. When we has used a mixture of POCl₃ and PPA as cyclization agent, surprisingly we have obtained the 6-substituted pyrido[1,2-*a*]pyrimidine derivative, which exhibited very promising pharmacologic activities. We proved that PPA was the active agent to facilitate the ring closure on the ring nitrogen, while POCl₃ played only a role as solvent. We have investigated the scope and limitations of the PPA/POCl₃ systems. We clarified the role of the methyl group in cyclizations. We have proved that pyrido[1,2-*a*]pyrimidine derivative is the kinetic product and 1,8-naphthyridine the thermodynamic one. The pyrido[1,2-*a*]pyrimidine derivative could thermally transform into 1,8-naphthyridine. It was proved that this type of ring transformation was also valid for other bi- and polycyclic nitrogen bridgehead ring systems, too. The double bonds of 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one could be gradually saturated leading to 6,7,8,9-tetrahydro, hexahydro, and perhydro derivatives. 6,7,8,9-Tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones contain an active methylene group in position 9. Utilizing this we have prepared a wide range of 9-substituted derivatives. We clarified their stereochemical features first of all by detailed NMR studies. We also determined the drug-like properties of tetrahydro derivatives.

The reactions of 9-bromo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones with different *N*-nucleophiles gave interesting results. Reaction of 9-bromo-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxamide and NaN₃ afforded 9-amino-6,7-dihydro derivative by N₂ elimination. That of 9-bromo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones with aromatic amines gave 9-aminotetrahydro derivatives, which could be easily oxidized by air to 6,7-dihydro derivatives. Reaction with hydrazines resulted in the formation of 9-hydrazino-6,7,8,9-tetrahydro derivatives with an osazon-like reaction mechanism. 9-Hydrazino-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylic acids exhibited outstanding antiallergic-asthmatic activities. Different types of ring transformation reactions were also observed. On the action a base 4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylates could be converted into 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylates. Under the Vilsmeier-Haack reaction conditions 9-Hydrazino-6,7,8,9-tetrahydro- and 6,7-dihydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-4-ones could be transformed into 7-(1-chloroalkyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-4-ones by a ring opening and ring closure reaction mechanism. Fischer-indolization of 9-arylhydrazino-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-4-ones and their tricyclic derivatives provided tetra- and pentacyclic indole derivatives. In this way a simple, new total synthesis of rutaecarpine alkaloid, known from the Chinese folk medicines, was developed starting from mackinazolion alkaloid.

A safe and simple reduction of Corey lactone was discovered using NaBH₄ in a chlorinated solvent in the presence of silica gel around at ambient temperature, instead of L-Selecride in a flammable mixture of THF – Et₂O at -130 °C. Total synthesis of latanoprost, a prostaglandine derivative, was elaborated and scaled-up.

We have discovered, that the well-known Meisenheimer rearrangement of *tert*-propargylamino-*N*-oxide gave different products in protic and aprotic solvents as in one. We have clarified the reaction mechanisms. In the first step a common intermediate is formed, which reacts differently in protic and aprotic solvents.

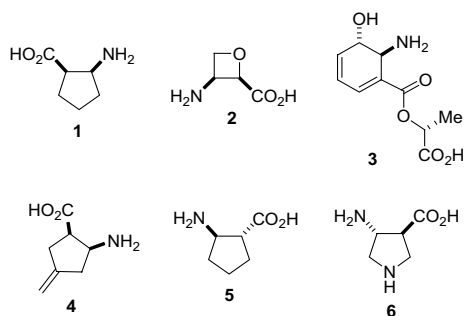
Új ciklusos β -aminosavak szintézise és szelektív funkcionálizálásai

KISS Loránd*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös u. 6, 6720, Szeged

1. Bevezetés

A β -aminosavak különböző bioaktív természetes eredetű vegyületek építőelemei, valamint biológiailag értékes β -laktámok prekursorai. Számos β -aminosavszármazék, mint például a cispentacin (**1**), az oxetin (**2**), oryxoxymicin (**3**), vagy icofungipen (**4**) antifungális vagy antibakteriális hatással rendelkezik (1. ábra). Az aliciklusos (**1**, **5**), valamint az *O*- vagy *N*-heteroatomot (**6**) tartalmazó heterociklusos, konformációsán gátolt β -aminosavak különböző új típusú, biológiailag aktív peptidok építőelemeiként is szolgálnak, így módosított származékaiknak peptid alapú gyógyszer-molekulák szintézisében lehet nagy jelentősége. A királis enantiomertiszta β -aminosavak származékai aszimmetrikus szintézisekben királis építőelemként is alkalmazhatók.¹

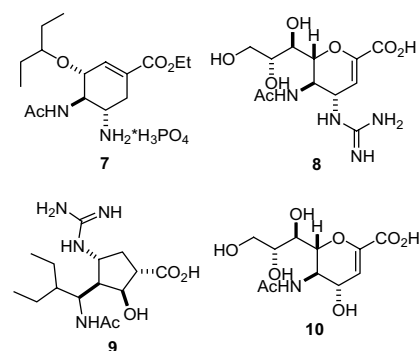


1. Ábra. Bioaktív ciklusos β -aminosavak.

A funkcionálizált ciklusos aminosavak számos reprezentánsa, mint például az oryxoxymicin (**3**), tamiflu (**7**), zanamivir (**8**), peramivir (**9**), DANA (**10**) jelentős antivirális, antifungális valamint baktériumellenes hatású vegyület (2. ábra).²

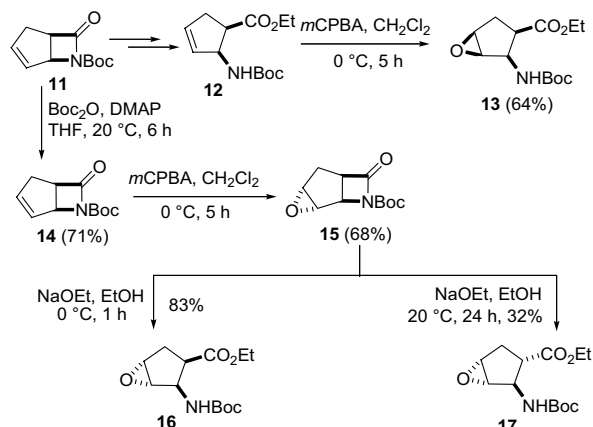
2. Eredmények

Kutatómunkánk célja regio- és sztereoselektív módon funkcionálizált öt –illetve hattagú ciklusos β -aminosavak szintézise volt racém és enantiomertiszta formában egyaránt. Ezt a megfelelő telítetlen biciklusos β -laktámokból kiindulva az olefin kötés szelektív átalakításaival terveztük. Az egyik megközelítés alapján a szelektív funkcionálizálás kulcs lépése a kettős kötés sztereoselektív epoxidálása volt. A sztereoselektív epoxidálási reakciót követően pedig regioselektív oxirán nyitással különböző ciklusos β -amino karbonsavszármazékokat terveztünk előállítani. A biciklusos β -laktámból (**11**) nyert aminoészter (**12**) *cis*-szelektív epoxidálása során sztereoselektíven az *all-cis*-epoxi ciklopentánvázis aminoészter (**13**) keletkezett, míg az *N*-



2. Ábra. Bioaktív funkcionálizált ciklusos aminosavak.

védett laktám (**14**) epoxidálása során ellentett szelektivitással a *transz*-epoxi (**15**) származékhoz jutottunk, melyből laktám gyűrűnyitást követően két újabb epoxi-aminoészter sztereoizomert (**16**, **17**) állítottunk elő (3. ábra).³

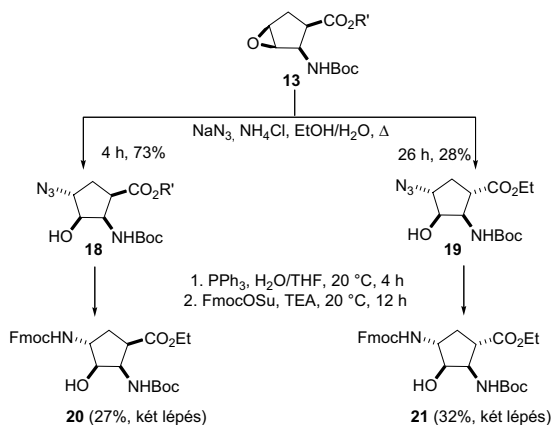


3. Ábra. Epoxi-aminoészterek sztereoselektív szintézise.

Mind a *cis*, mind a *transz*-epoxiaminoészterekből NaN_3 -al történő regioselektív oxirán gyűrűnyitás során a megfelelő 4-azidoaminoészterek sztereoizomerjei keletkeztek (**18**, **19**), melyekből ortogonálisan védett ciklopentánvázis diaminokarbonsav származékokat (**20**, **21**) állítottunk elő (4. ábra). A racém laktám enzimikus rezolválásával nyert enantiomertiszta aminosavból kiindulva a fenti transzformációkat végrehajtva az azido aminoészterek enantiomerjeinek szintézisét is megoldottuk.

Az ellentett szelektivitással történő sztereoselektív epoxidálást követő regioselektív oxirán nyitással történő

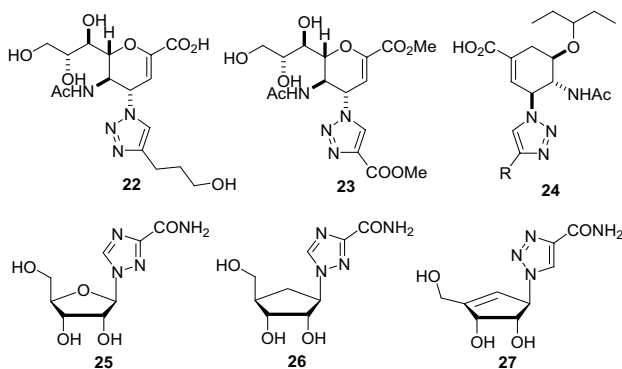
*Tel.: +36-62-546809; e-mail: kiss.lorand@pharm.u-szeged.hu



4. Ábra. Ortogonálisan védett diaminociklopentánkarbonsavak.

funkcionalizálási technika alkalmazásával számos újabb ortogonálisan védett öt- illetve hattagú aliciklusos diaminok arbonsavszármazék sztereoizomerjét állítottuk elő racém és enantiomertiszta formában egyaránt.⁴

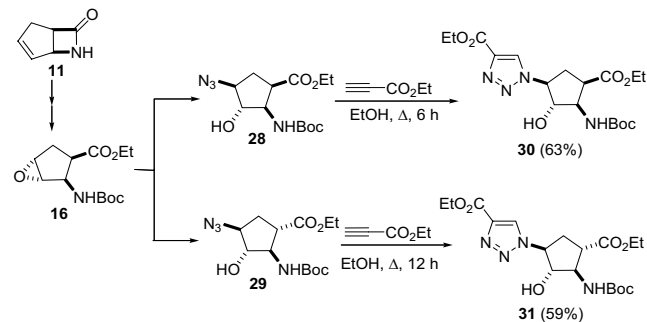
Az utóbbi években számos bioaktív vegyület triazol-módosított származékának, mint például az antivirális hatású zanamivir és származékai (**22**, **23**) vagy oseltamivir (**24**), valamint különböző nukleozidok ribavirin (**25**), neplanocin (**26**) jelentős farmakológiai hatásáról számoltak be (5. ábra).⁵



5. Ábra. Triazol-módosított bioaktív vegyületek.

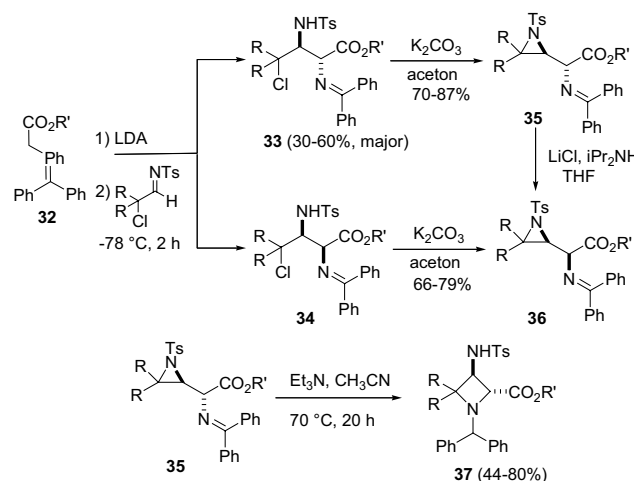
A korábban előállított azido-β-amino észterek (**28**, **29**) alkalmas származékoknak bizonyultak új, potenciálisan bioaktív 1,2,3-triazol-szubsztituált ciszpentacin származékok előállítására. Ezek szintézisét azid-alkin 1,3-dipoláris cikloaddícióval terveztük. A termikus úton lejátszódó cikloaddíció a két lehetséges 1,4- illetve 1,5-diszubsztituált triazolszármazék regioizomerjeit eredményezi, míg Cu(I) ionok által katalizált körülmények között a reakció teljesen szelektívvé tehető miközben csak az 1,4-diszubsztituált triazolok keletkeznek. Az azido-β-amino észtereket (**28**, **29**) etil-propioláttal reagáltatva termikus úton Cu(I) katalizátor nélkül 100%-os regio szelektivitással az 1,4-diszubsztituált triazolszármazékok (**30**, **31**) keletkeztek (6. ábra).⁵

A termikus illetve Cu(I)-katalizált azid-alkin dipoláros cikloaddícióval számos triazol-szubsztituált ciszpentacin és triazol-módosított nukleozid regio- és sztereoizomerjét állítottuk elő.⁶



6. Ábra. 1,2,3-Triazol-szubsztituált ciszpentacin sztereoizomerek.

Kutatómunkánk során heteroatomot tartalmazó ciklusos β-aminosavak szintézisét is terveztünk. A glicin-észterek (**32**) α-kloriminenkre történő addíciójával α,β-diamino észterek sztereoizomerjeit (**33**, **34**) állítottuk elő, melyekből intramolekuláris gyűrűzárással a megfelelő aziridin-aminokarboxilátok sztereoizomerjeihez (**35**, **36**) jutottunk. Ezekből az aziridin származékokból intramolekuláris aziridin-gyűrűnyitást követő gyűrűzárással négytagú, N-heteroatomot tartalmazó β-aminoésztereket (**37**) állítottunk elő (7. ábra).⁷

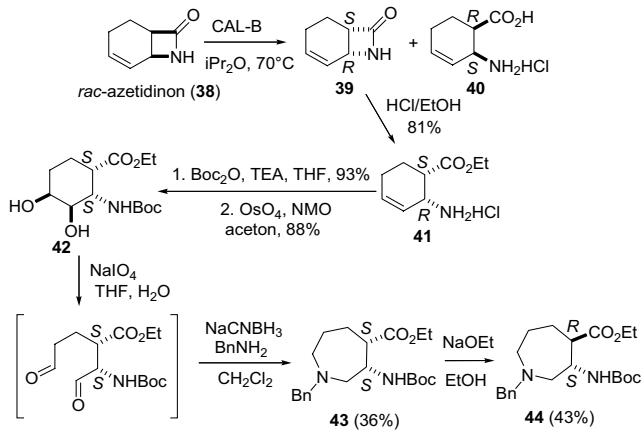


7. Ábra. Azetidinvázis β-aminosavészter szintézise.

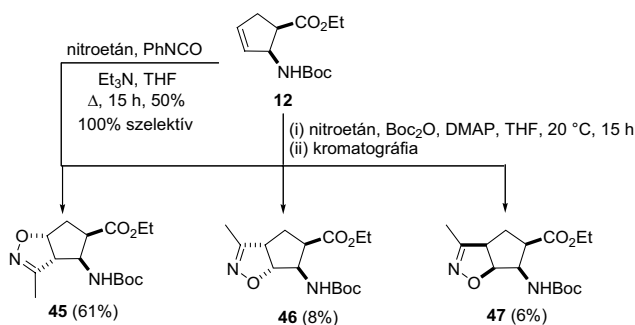
Egy másik stratégia N-heterociklusos β-aminosavak előállítására a biciklusos laktám (**38**) olefin kötésének funkcionalizálásán alapult. Az enantiomertiszta laktámból (**39**) nyert aminoészter (**41**) cisz-dihidroxilálásával OsO₄ jelenlétében a megfelelő dihidroxilált aminoészter (**42**) keletkezett, amelyet NaIO₄-os oxidatív gyűrűnyitással a szén-szén kötés hasításával, majd ezt követően benzil-amminnal végzett redukzív aminálással gyűrűzárás során azepánvázis β-aminoészterre (**43**) alakítottuk át (8. ábra).⁸

A fenti oxidatív gyűrűnyitáson majd redukzív gyűrűzáráson alapuló technikát különböző biciklusos β-laktámokból kiindulva újabb piperidinvázis, azepánvázis és N-áthidalt biciklusos β-aminosavak szintéziséhez is sikeresen alkalmaztuk.⁹

Az aliciklusos β-aminosavak funkcionalizálását az olefin kötésére történő nitril-oxiddal végzett 1,3-dipoláris cikloaddícióval is megkíséreltük. A nitroalkánokból és di-terc-butildikarbonáttól generált nitril-oxiddal végrehajtott

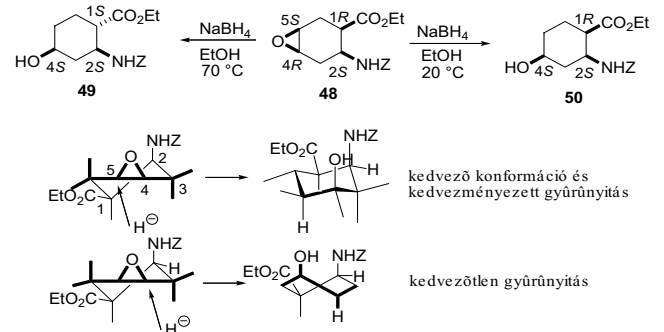
8. Ábra. Azepánvázis β -aminosavészterek szintézise.

dipoláros cikloaddíció nem volt teljesen szelektív, a négy lehetséges termékből három izoxazolin-gyűrűvel kondenzált cispentacin származék (45-47) regio- és sztereoizomerjét sikerült izolálni. Azonban, 100%-os szelektivitást tapasztaltunk a cikloaddíció során abban az esetben, amikor nitroalkánokból és fenilizocianátból generált nitril-oxiddal hajtottuk végre a cisz-aminoészterre a reakciót. A fenti reakciókban tapasztalt szelektivitást számításokkal is alátámasztottuk (9. ábra).¹⁰

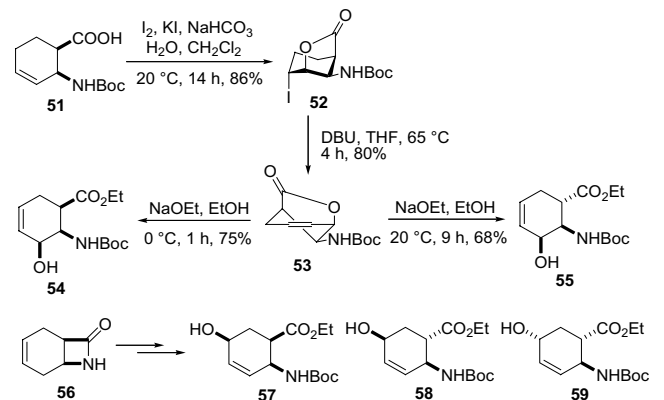
9. Ábra. Izoxazolingyűrűvel kondenzált β -aminosavészterek szintézise.

A hidroxilezett aminosavaknak (peramivir, oryxoxymicin, DANA) a bioaktív vegyületek területén mutatott rendkívül nagy jelentőségét figyelembe véve újabb szelektíven hidroxilált származékok szintézisét terveztük. A ciklusos aminosavak olefin kötése során történő sztereoselektív epoxidáláson alapuló technikát sikeresen alkalmaztuk hidroxilált β -aminosavak szelektív szintézisére is. A cisz-szelektív epoxidálással nyert epoxi-ciklohexánvázis aminoészterből (48) $NaBH_4$ -el EtOH-ban $20^\circ C$ -on végzett regioselektív oxirán nyitás során az *all-cisz* 4-hidroxilált β -aminoésztert (50) valamint $70^\circ C$ -on ennek C-1-es epimerjét (49) kaptuk meg. A reakció regioselektivitása a gyűrűnyitás során fellépő kedvezményezett diaxiális konformációval magyarázható. Az oxirán gyűrűre az 5-ös helyzetben történő hidrid-ion támadás a kedvezményezett diaxiális térállású hidrogén és hidroxilcsoportot és szék konformációjú ciklohexánvázis aminoésztert eredményez, amelynek során a hidroxilcsoportot a 4-es helyzetben épül ki, míg a 4-es helyzetbe történő támadás a kedvezőtlen diaxiális hidrogén és hidroxilcsoportot tartalmazó csavart kád konformációt eredményezné. Ezzel a módszerrel, enantiomertiszta β -laktámból kiindulva (melyet a racém laktám enzim rezolválásával nyertünk) az enantiomertiszta

hidroxilált-2-aminociklohexánkarbonsavakat is előállítottuk (10. ábra).¹¹

10. Ábra. Hidroxilált β -aminosavak szintézise.

Egy másik megközelítés szerint a ciklusos β -aminosavak funkcionálásának kulcs lépése a regio- és sztereoselektív jódlaktonizáció volt. A ciklohexánvázis aminosavból (51) KI/I_2 jelenlétében sztereoselektíven a megfelelő jódlakton származék (52) keletkezett, amelyből HI eliminációval a megfelelő telítetlen laktont (53) állítottuk elő. Ebből a vegyületből pedig $NaOEt$ jelenlétében laktont gyűrűnyitás során $0^\circ C$ -on az *all-cisz*-hidroxilált β -aminosav (54) valamint $20^\circ C$ -on ennek C-1-es epimerje (55) keletkezett. A fenti stratégiát követve további hidroxilált β -aminosav regio- és sztereoizomereket (57-59) az 56 biciklusos laktámból kiindulva állítottunk elő (11. ábra).¹²

11. Ábra. Hidroxilált β -aminosavészterek szintézise.

A fluor atom (kis térfogat, nagy elektronegativitás), valamint a szén-fluor kötés (nagy energiájú, poláros, termikus valamint metabolikus stabilitás) sajátos tulajdonságainak köszönhetően, ha egy szerves molekulában valamely atomot vagy atomcsoportot fluor atomra cserélünk, ennek következtében nagymértékben megváltozhatnak e molekulának a fizikai-kémiai tulajdonságai, mint például a sav-bázis jelleg, dipólusmomentum, hidrogénhid kötések kialakulásának lehetőségei, poláros hidrofób jelleg vagy a reaktivitás. Továbbá egy funkciós csoport-fluor csere a molekula biológiai tulajdonságaiban is nagyfokú változást eredményezhet. Annak ellenére, hogy a fluortartalmú szerves vegyületek a természetben igen ritkák, meglepő módon a forgalomban levő gyógyszermolekulák 25%-a tartalmaz legalább egy fluor atomot, és a számuk egyre nő. A fluortartalmú vegyületek aránya még ennél is magasabb az agrokemikáliák (rovarölőszerek, gombaellenes vegyületek, növényvédő- és gyomirtószerek között. Ezért érthető

módon a legtöbb vegyületcsaládban, mint a szaccharidok, szteroidok, nukleozidok, alkaloidok valamint aminosavak körében is a fluorozott származékok aránya egyre nő.¹³

Mind a természetes eredetű fehérjealkotó α - mind az aciklusos β -aminosavak körében számos farmakológiai hatású (enzim inhibitor, tumorellenes szer, antibiotikum) fluortartalmú származék ismert.¹⁴ Ezenkívül, a fluortartalmú aminosavak új típusú bioaktív peptidok építőelemeiként is szolgálnak.¹⁵ Azonban a ciklusos β -aminosavak területén monofluorozott származékok nem ismertek, mindössze néhány difluoraminosav szintézisét írták le korábban.^{14f}

Kutatómunkánk során fluortartalmú aliciklusos β -aminosavak szelektív előállítását is elvégeztük, mely szintézisek kulcslépése a hidroxil-fluor csere volt. A biciklusos β -laktámokból (**38**, **56**) hat- illetve hét lépésben sztereo- és regio szelektív hidroxilálást követően fluortartalmú β -aminoészterek regio- és sztereoizomerjeit állítottuk elő.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki az OTKA (F67970 és T049407) valamint a Bolyai János kutatási ösztöndíj által nyújtott támogatásáért.

Hivatkozások

1. Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. Synthesis of carbocyclic β -amino acids. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*. Vol. 1, Ed. A. B. Hughes, Wiley, Weinheim, **2009**, 367-409.
2. (a) Kiss, L.; Fülöp, F. *Synlett* **2010**, 1302-1314. (b) Palkó, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 3063-3083.
3. Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R. Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8786-8790.
4. (a) Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Synthesis* **2010**, 153-160. (b) Kiss, L.; Szatmári, I.; Fülöp, F. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 463-467.
5. Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3599-3607.
6. (a) Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2856-2860. (b) Kiss, L.; Fülöp, F. *Lett. Org. Chem.* **2010**.
7. (a) Kiss, L.; Manglinkx, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7199-7206. (b) Kiss, L.; Manglinkx, S.; Fülöp, F. De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4399-4402.
8. Kiss, L.; Kazi, B.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 82-85.
9. (a) Kiss, L.; Kazi, B.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 339-342. (b) Kazi, B.; Kiss, L.; Forró, E.; Mándity, I.; Fülöp, F. *Arkivoc* **2010**, *ix*, 31-39.
10. Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; R. Sillanpää, Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2605-2608.
11. (a) Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; Bernáth, G.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5036-5043. (b) Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2855-2858.
12. Forró, E.; Schönstein, L.; Kiss, L.; Vega-Penalosa, A.; Juaristi, E.; Fülöp, F. *Molecules* **2010**, *15*, 3998-4010.
13. (a) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369. (b) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303-319. (c) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; Acena, J. L.;

- Sanchez-Rosello, M. *Synlett* **2009**, 525-549. (d) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992-1012. (e) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029. (f) Qiu, X.-L.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 789-843. (g) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
14. (a) Qiu, X.-L.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711-6745. (b) Sutherland, A.; Willis, C. L. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 621-631. (c) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Kocsch, B. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1727-1739. (d) Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 127-139. (e) Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Yang, Y.; Liu, H.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 779. (f) Acena, J. L.; Simon-Fuentes, A.; Fustero, S. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *14*, 928-949.
15. (a) Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 335-341. (b) Mathad, R. I.; Jaun, B.; Flögel, O.; Gardiner, J.; Löweneck, M.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H.; Seebach, D.; Edmonds, M. K.; Graichen, F. H. M.; Abell, A. D. *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90*, 2251-2273. (c) Capone, S.; Kieltisch, I.; Flögel, O.; Lelais, G.; Togni, A.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91*, 2035-2056.

Synthesis and selective functionalization of novel cyclic β -amino acids

β -Amino acids are key elements in many natural products and precursors of bioactive β -lactams. A number of β -amino acids, such as cispentacin (**1**), oxetin (**2**), oryzoxylicin (**3**) and icofungipen (**4**), are important antifungal or antibacterial agents (Scheme 1). The alicyclic (**1**, **5**), and *O*- or *N*-containing (**6**) heterocyclic, conformationally restricted β -amino acids are building blocks in the synthesis of novel biologically active peptides. Enantiomerically pure β -amino acids and their derivatives are used as chiral auxiliaries in asymmetric syntheses.¹ Functionalized cyclic amino acid derivatives such as oryzoxylicin (**3**), tamiflu (**7**), zanamivir (**8**), peramivir (**9**) and DANA (**10**) exhibit strong antiviral, antifungal or antibacterial activities (Scheme 2).²

Our current research program is directed toward the regio- and stereoselective functionalization of five- or six-membered cyclic β -amino acids in racemic or enantiomerically pure form, starting from unsaturated bicyclic β -lactams, involving the selective transformation of the C-C double bond. The first approach of functionalization was based on stereoselective epoxidation of the olefinic bond, followed by regioselective oxirane opening. Bicyclic β -lactam (**11**) was transformed through amino ester (**12**) by cis-selective epoxidation to give the *all-cis*-epoxy amino ester (**13**), while *N*-protected lactam (**14**) with opposite selectivity resulted in the *trans*-epoxy derivatives (**16**, **17**) (Scheme 3).³ Both *cis*- and *trans*-epoxy amino esters were converted by selective oxirane opening to the corresponding orthogonally protected diaminocyclopentanecarboxylates (**20**, **21**) (Scheme 4). By starting from enantiomerically pure amino acids (obtained by enzymatic resolution of the racemic lactam) the enantiomers of the above derivatives could also be prepared. The functionalization strategy based on stereoselective epoxidation with opposite selectivities followed by regioselective oxirane opening was efficiently applied for the synthesis of a series of five- or six-membered alicyclic diamino esters.⁴

The triazole-modified analogs of a number of bioactive compounds, e.g. zanamivir and its derivatives (**22**, **23**), oseltamivir (**24**), or the nucleosides ribavirin (**25**) and neplanocin (**26**), have been reported to exert important pharmacological activities (Scheme 5).⁵ When reacted with ethyl propiolate under thermal conditions without addition of Cu(I) catalysts the earlier prepared azido- β -amino esters (**28**, **29**) furnished the corresponding 1,4-disubstituted triazolo cispentacins (**30**, **31**) 100% regioselectively (Scheme 6).⁵ A number

of other triazole-substituted β -amino esters were synthesized by means of the above azide-alkyne dipolar cycloaddition.⁶

A further aim of our research program was the synthesis of heteroatom-containing cyclic β -amino acids. Addition of glycine esters (**32**) to α -chloroimines proceeded through α,β -diamino esters (**33**, **34**) to afford aziridino aminocarboxylates (**35**, **36**), which were readily converted to four-membered *N*-containing β -amino esters (**37**) (Scheme 7).⁷ Another strategy for the synthesis of *N*-heterocyclic β -amino acids was based on functionalization of the C-C double bond of alicyclic β -amino acids involving dihydroxylation, oxidative cleavage and ring closure with reductive amination (Scheme 8).^{8,9}

Izoxazoline-fused cispentacin derivatives were synthesized by 1,3-dipolar nitrile oxide cycloaddition to the olefin bond of the cyclic β -amino acids. When the nitrile oxide was generated from nitroalkanes and Boc_2O , the cycloaddition resulted in three addition products (**45-47**), which were separated and isolated. However, when the nitrile oxide was generated from nitroalkanes and PhNCO , only one izoxazoline-fused cispentacin was formed, 100% regio- and stereoselectively (Scheme 9).¹⁰

The functionalization technique with the stereoselective epoxidation strategy was efficiently applied for the preparation of hydroxylated β -amino acids. Epoxy aminocyclohexanecarboxylate (**48**), synthesized via *cis*-selective epoxidation, underwent regioselective oxirane opening in the presence of NaBH_4 at 20 °C to give the *all-cis* 4-hydroxylated β -amino ester (**50**), while at 70 °C its C-1 epimer (**49**) was formed (Scheme 10).¹¹

The key step in another selective approach toward the synthesis of hydroxylated β -amino esters was regio- and stereoselective iodolactonization. Treatment of a cyclohexene amino acid (**51**) with KI/I_2 stereoselectively gave the iodolactone derivative (**52**) which, after HI elimination, furnished the corresponding unsaturated

lactone (**53**). Lactone opening with NaOEt at 0 °C resulted in *all-cis* hydroxylated β -amino acid (**54**), while at 20 °C its C-1 epimer (**55**) was obtained. Via the same route, other hydroxylated β -amino acid stereoisomers could be prepared (**57-59**) from bicyclic lactam **56** (Scheme 11).¹²

As a consequence of special characteristics of the fluorine atom (small steric size and high electronegativity) and of the carbon-fluorine bond (high energy, polar, thermal and metabolic stability), replacement of an atom or a functional group by fluorine in an organic molecule may result profound changes in physical-chemical properties such as the acid-basic character, dipole moment, hydrogen-bonding interactions, polar hydrophobicity or reactivity. Moreover, the introduction of one or more fluorine atoms may lead to changes in biological behavior. Although fluorinated organic substances are virtually nonexistent in nature, around 25% of the drugs on the market contain one or more fluorine atoms, the proportion of fluorinated derivatives among agrochemicals (antifungal agents, insecticides and herbicides) being even higher. The number of fluorinated derivatives is increasing among the most important natural products such as sugars, steroids, nucleosides, alkaloids and amino acids.¹³

In the field of naturally occurring α - and acyclic β -amino acids, many pharmacologically active fluorinated derivatives have been reported as enzyme inhibitors, antitumoral agents or antibiotics.¹⁴ Further, the fluorinated amino acids serve as building blocks in the synthesis of novel peptides.¹⁵ However, no fluorinated cyclic β -amino acid derivatives have been prepared; only difluorinated amino acids have been described so far.^{14f}

In the course of our research program, starting from unsaturated bicyclic β -lactams (**38**, **56**), we have regio- and stereoselectively synthesized novel fluorinated alicyclic β -amino acids based on selective hydroxylation followed by hydroxy-fluorine exchange protocol.

Mikroreaktorok alkalmazása szerves kémiai reakciókban

VÖRÖS Attila^{a,b}, BAÁN Zoltán^a, HERMECZ István^a, MIZSEY Péter^b és FINTA Zoltán^{a*}

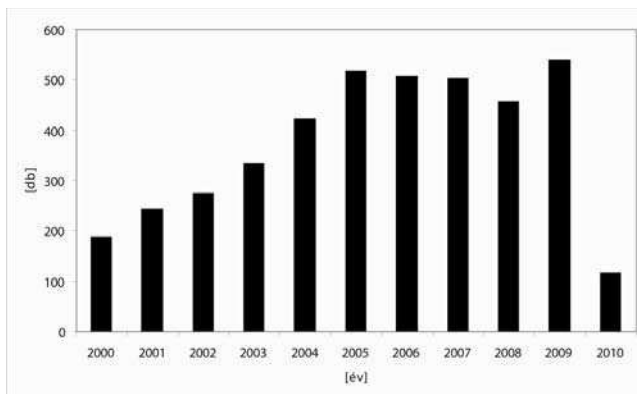
^aSanofi-aventis/Chinoin K+F, Tó u. 1-5., 1045, Budapest, Magyarország

^bBME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék, Budafoki út 8., 1111, Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

Az átfolyó cellás mikroreaktorok alkalmazása számos új lehetőséget tár fel a szintetikus kémikus számára is. Alkalmazásuk jelentősen csökkentheti a fejlesztési időt a reakció optimális reakciókörülményeinek megtalálására. Exoterm reakciók és veszélyes reaktánsok alkalmazása a kis mennyiségek egyidejű jelenléte miatt biztonságosabb és jobban kontrollálható körülmények között valósítható meg, jobb termeléssel rövidebb idő alatt, mint hagyományos reaktorban. Emellett lehetőséget biztosít multi-g-os mennyiségek gyors előállítására is.

A mikroreaktor technikák alkalmazása a finom- és gyógyszeriparban is elősegítheti olyan környezetbarát technológiák kidolgozását, amelyek a korábban alkalmazott eljárásoknál kevesebb energia felhasználását igénylik és kevesebb mellékterméket eredményeznek.



1. Ábra. A mikroreaktor alkalmazása iránt megnyilvánuló érdeklődést jól szemlélteti 2000-től az évenként megjelenő közlemények száma.

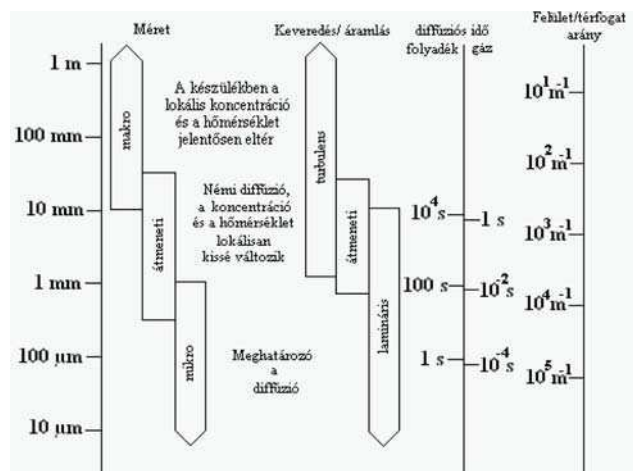
Közleményünk áttekintést ad a mikroreaktorok működési jellegzetességeiről, a különféle reaktor típusokról. A közleményt néhány alkalmazási példa ismertetésével zárjuk. E témakörben, a mikroreaktorok speciális alkalmazásáról, mikrohullámmal kombinált változatáról a közelmúltban jelent meg egy magyar nyelvű közlemény.²

2. Mikroreaktorok jellemző tulajdonságai

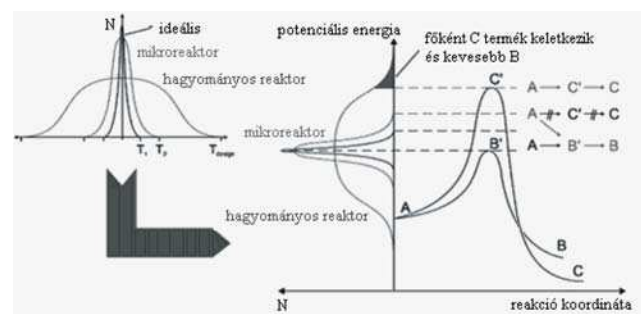
A 2. ábra a mikroreaktorok néhány sajátosságát hasonlítja össze a hagyományos és az átmeneti készülékekkel.

A mikroreaktorok jellemző mérettartománya 10 μm-től az 1 mm átmérőig terjed. E tartományt általában lamináris áramlás és diffúziókontrollált keveredés jellemez, eltérően a nagyobb átmérőjű csőreaktoroktól. Kiemelkedő jelentőségű

a reakciók hűtésénél/fűtésénél az igen kedvező felület/térfogat arány. Míg egy 100 μm átmérőjű mikroreaktor felület/térfogat aránya 200 cm²/cm³, addig egy 100 ml-es lombiké 1 cm²/cm³, egy 1 m³-es tartálnál ez mindössze 0,06 cm²/cm³.⁴ A nagy felületből adódóan a hőátadás/hőelvonás gyorsabb és hatékonyabb. Így erősen exoterm reakciók is biztonságosabban, jobban szabályozhatók. Mivel a reaktortérben egy időben tartózkodó anyag mennyisége csak néhány 100 μl, így elvégezhető benne olyan robbanásveszélyes, illetve mérgező anyagokkal is reakciók, amelyek kivitelezése biztonságtechnikai szempontból kockázatos a hagyományos reaktorokban.



2. Ábra. A hagyományos-, az átmeneti- és mikroreaktorok jellemző tulajdonságai.³



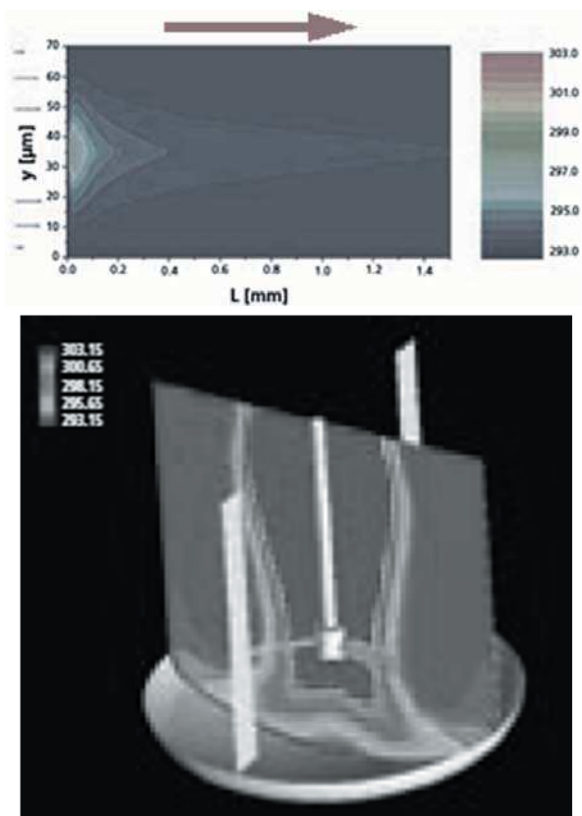
3. Ábra. Az ideális, a mikroreaktor, és a hagyományos reaktor hőmérsékleteloszlása; a mikroreaktor szűkebb hőmérséklettartományában kizárólag a B termék keletkezik, míg a hagyományos reaktornál a C termék.

A hőmérséklet fontos paraméter. Egyes reakcióknál a reakció hőmérsékletétől és idejétől függően kinetikus (B termék) és termodinamikus kontroll (C termék) is érvényesülhet.

*Vörös Attila Tel.: 505-1184 ; e-mail: attila-ext.voros@sanofi-aventis.com, vorosattila85@gmail.com

Egy reakció megvalósításának ideális hőmérsékletprofilja és egy mikroreaktor hőmérsékletprofilja között sokkal kisebb a különbség, mint a hagyományos reaktoroknál, ezért a mikroreaktornál könnyebben biztosítható a kinetikai kontroll esetén a B termék keletkezése (3. ábra).

A hagyományos reaktoroknál tapasztalható kevésbé precíz hőmérsékletkontroll (4. ábra), illetve a fellépő koncentráció, és hőmérséklet gradiensek miatt csökkenhet a szelektivitás illetve a termelés.⁶



4.Ábra. Hőmérsékleteloszlás mikroreaktorban (felül) és hagyományos reaktorban (alul) HCl és NaOH semlegesítési reakciója során.⁷

Fontos, hogy a reakcióelegy a reakció során végig homogén legyen, azaz ne legyen anyagkiválás, mert az duguláshoz vezethet. Míg a keveredés hagyományos reaktoroknál hosszabb időt vesz igénybe, addig ez a mikroreaktorok kis méretei miatt gyorsan: μs -ok alatt végbemehet.⁵ A nem megfelelő keveredés a hagyományos reaktoroknál inhomogenitást okoz, a koncentráció gradiens hosszabb ideig is fennmaradhat, rossz hőátadást idézve elő, amely lokális túlmelegedéshez vezet.



5. Ábra. Áramlási profilok különböző geometriájú csőszakaszoknál.

A mikroreaktoroknál a megfelelő keveredéshez különböző geometriájú csőszakaszt építenek be, például Y-elágazást (A), vagy T-elágazást (B), de bonyolultabb formák is elő-

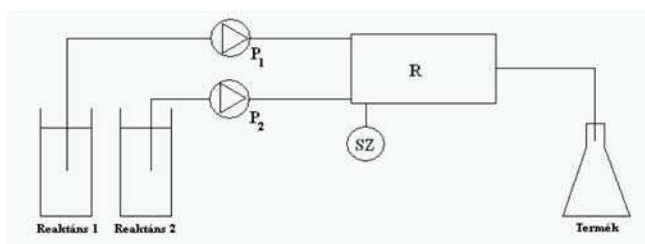
fordulnak (5. ábra).⁸ Készítettek olyan lamellákból álló csőszakaszt (C) is, ahol a keveredés ideje 100 μs alatti.^{9,10}

Az áramlást mikroreaktoroknál hidrodinamikus vagy elektrokinetikus technikával biztosíthatják. A hidrodinamikus áramlásnál a csatorna eleje és vége között fellépő nyomáskülönbség hatására áramlik a folyadék. Általában túlnyomást alkalmaznak, hiszen a cső vége a légtérre nyitott. A hidrodinamikus technikánál fecskendő, perisztaltikus, vagy HPLC pumpát használnak leggyakrabban. Utóbbiaknál problémát okozhat, hogy alacsony áramlási sebességnél a folyadék pulzál. Előnye viszont, hogy szinte bármilyen folyadéknál használható. (Ügyelni kell viszont arra, hogy az ne károsítsa a reaktort, illetve a pumpát.) A csövek átmérőjének csökkenésével exponenciálisan nő az ellenállás, így kis csőátmérőnél csak kis áramlási sebesség alkalmazható. A folyadék áramlásprofilja parabolikus lesz, ennek megfelelően a fal mentén a folyadék lassabban mozog, mint a cső közepén. Ez a sebességkülönbség a szelektivitás, illetve a konverzió csökkenéséhez vezethet.

Az elektrokinetikus áramlásnál a mikroreaktor két vége között potenciálkülönbséget hoznak létre. E típusú áramlás két különböző tulajdonságból adódik: az egyik az ionok közvetlen mozgása az ellentétes töltés felé, mint a gélelektroforézisnél, a másik az elektroosztatikus áramlás, amely a töltéssel rendelkező kapilláris falakon kialakuló elektromos kettősréteg következtében alakul ki. Amikor elektromos potenciálkülönbség lép fel a végpontok között, a pozitív ionok vándorolni kezdenek a negatív elektród felé. Az elektroosztatikus áramlás sebessége egyenesen arányos a feszültséggel.¹¹ A sebességprofil közel egyenes. A módszer hátránya, hogy csak poláros oldószerek használhatók (H_2O , MeOH, MeCN, DMFA, THF).¹²

A mikroreaktorok további előnye, hogy segítségükkel a reakciók gyorsabban optimalizálhatók, mint a hagyományos reaktorokkal, hiszen a paramétereket (T, p, c, q) gyorsabban lehet változtatni. Az optimalizálás akkor igazán előnyös, ha "valós idejű" (on-line) analitikai technikákat alkalmazunk. Általában GC-t, HPLC-t és elektroforézist használnak, de az *in situ* UV/vis vagy az IR felvételek alkalmazása előnyösebb. Jensen és munkatársai fotokémiai reakciók vizsgálatához a közvetlen UV detektálást alkalmazták.¹³

A mikroreaktorok tulajdonságai egyediek. Méretnövelés a reaktorok párhuzamos kapcsolásával valósítható meg, eltérően a hagyományos reaktoroktól. A reaktorok sorba kapcsolásával, vagy a reakcióelegy recirkulálásával a tartózkodási idő növelhető.



6. Ábra. Egy mikroreaktor általános felépítése: pumpák (P), nyomás-, illetve hőmérsékletszabályozók (SZ), reaktortér (R).

Egy mikroreaktor lehetséges felépítését a 6. ábra szemlélteti. A mikroreaktorok fémből (saválló acél, réz), kerámiából,

szilikonból, polimerekből (pl. PDMS-ből, polidimetil-sziloxán) illetve üvegből készülnek általában.¹⁴

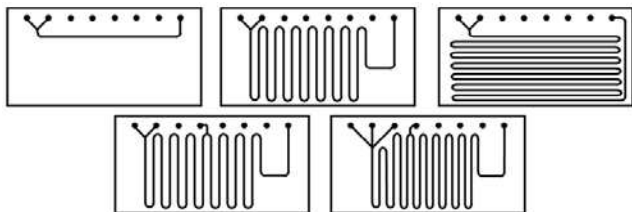
3. Mikroreaktorok

A mikroreaktor gyártó cégek közül a jelentősebbeket mutatjuk be. A magyar ThalesNano ZRt. hidrogénező (H-Cube, H-Cube Midi), ózonizáló (O-Cube), és egyéb reakciókra alkalmas reaktorokat (X-Cube, X-Cube Flash) fejlesztett ki.¹⁵ A reaktorok HPLC alkatrészekkel működnek. Az áramlást HPLC pumpák biztosítják, a kapillárisok méretei a HPLC-nél alkalmazottakkal megegyezők. Ezek poli(éter-éter-ke-ton), vagy saválló acélcsövek. A reaktorok érintőképernyőn vezérelhetők, illetve itt lehet figyelemmel követni a reakcióparamétereket. A készülékekben a hidrogént elektrolitikus vízbontással nyerik, amely a reakcióelegybe keverve áramlik át a fűthető katalizátorágyon. Így kiküszöbölhető gázpalack alkalmazása, és a jelenlévő csekély H_2 mennyisége miatt a reakció biztonságttechnikai szempontból is előnyös. Az H-Cube készülék 100 °C-ig, és 100 bar nyomásig, a nagyobb méretű Midi készülék 150 °C-ig, és 100 bar nyomásig üzemeltethető. Oxidáláshoz az O-Cube reaktorban zártrendszerben fejlesztett O_3 -t használnak, biztonságosan -20 °C és szobahőmérséklet között. Az X-Cube reaktorban szintén katalizátorágyon keresztül áramlik át a reakcióelegy. E reaktornál maximálisan 200 °C, és 150 bar nyomás érhető el. Az X-Cube Flash reaktort 350 °C-ig, és 180 barig lehet üzemeltetni, a tartózkodási idő pedig cserélhető 4, 8, 16 ml-es, azonos átmérőjű (pl. 1 mm), de különböző hosszúságú feltekereselt reaktorterek alkalmazásával, és az áramlási sebesség módosításával széles tartományban változtatható.

A Vapourtec mikroreaktoroknál 250 °C-ig 4 különböző hőmérséklet zóna állítható.¹⁶ Nemrég megoldották a hűtést is -70 °C-ig. Maximálisan 50 bar nyomás érhető el. A reaktortér anyaga saválló acél, de ez rézre is cserélhető. A vezérlés újabban itt is már érintőképernyővel történik.

Mikroreaktorokat nemcsak csövek feltekerésével, hanem üveg lemezekbe 100 μ m szélességű csatornák maratásával is előállítanak. Így még nagyobb felület/térfogat arány és még gyorsabb hőátadás érhető el. Ilyen a Sigma-Aldrich reaktora, amely -70 és 150 °C között maximálisan 6,5 bar nyomáson működtethető.¹⁷

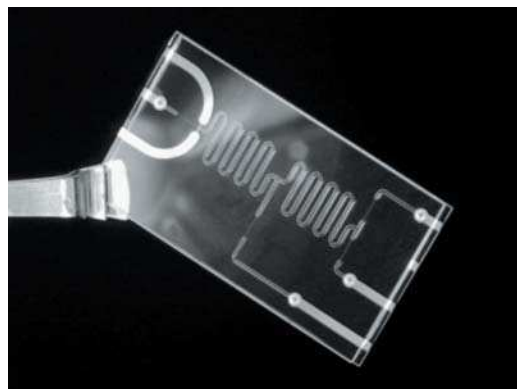
A mikroreaktor technológia további jelentős képviselője a Chemtrix, amelynek többféle méretű készüléke létezik.¹⁸ Legkisebb az üvegből készült Labtrix, amely 1, 5, 10 μ l térfogatú csatornakialakításokkal kaphatók (7., 8. ábrák).



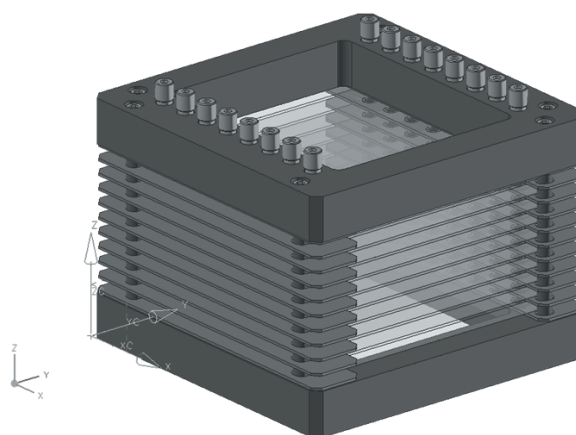
7. Ábra. Különböző kialakítású Labtrix reaktorok.

Létezik olyan üvegreaktoruk is, ahol a felszuszpendált katalizátort erre a célra kialakított részre kell adagolni. Az

áramlást fecskendő pumpákkal biztosítják. A reaktor -10 és 180 °C-os hőmérséklettartományban használható.



8. Ábra. Labtrix üvegreaktor.



9. Ábra. Sorba kapcsolt Plantrix reaktor.

Nagyobb méretű Protrix készülékük maximálisan 25 baron -40 és 200 °C között működtethető. 1-32 reaktort lehet párhuzamosan összekötni. A Labtrixhez hasonlóan a Protrixnél is fecskendő pumpával adagolnak. A legnagyobb Plantrix készüléküknél a reaktortest térfogata a reaktáns kivezetésétől függően már 1,39-5,56 ml között lehet. A reaktortesteket a 9. ábrán látható módon lehet összekapcsolni. Az áramlást HPLC pumpák biztosítják. -40 és 200 °C közötti hőmérsékleten maximálisan 10 bar nyomás érhető el.

A Syrris készülékcsalád négy változata különböző felszereltséggel és reaktortípussal kapható.¹⁹ Ebben található feltekereselt reaktor (hasonlóan a Vapourtechez illetve X-Cube Flash reaktorokhoz), és az előbbieken bemutatott üveg mikroreaktor is. Az üveg mikroreaktorok -10 és 200 °C között HPLC pumpákkal használhatóak.

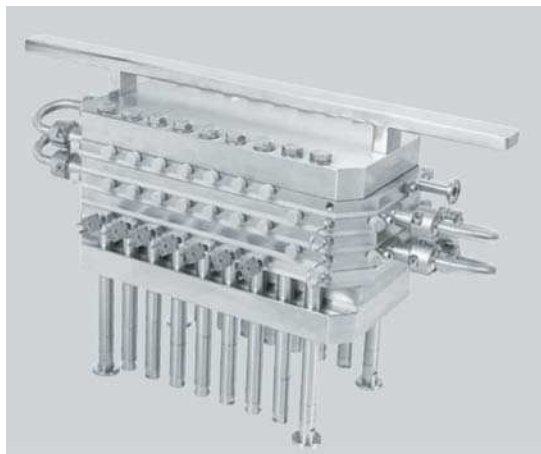
A Uniqsis készülékénél is több cserélhető reaktortípus található.²⁰ A feltekereselt reaktorok többféle anyagból (perfluoropolimer, saválló acél, Hastelloy) készülhetnek, ettől függően maximálisan 100-260 °C-on alkalmazhatók. A 0,27 és 2 ml térfogatú üveg mikroreaktorok -40 és 150 °C hőmérséklettartományban 70 barig használhatóak.

A Corning az előzőeknél nagyobb méretű és különböző csatornakialakítású reaktorokat készít.²¹ Ezek széles hőmér-



10. Ábra. Corning reaktorok párhuzamos elrendezése.

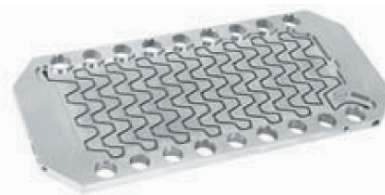
séklet tartományban (-60 – 230 °C) 18 barig használhatóak. A térfogatuk néhány ml-től 23 ml-ig terjed. A reaktorok párhuzamosan kötését a 10. ábrán látható módon oldották meg, amellyel nagy mennyiségben lehet gyártani a kívánt anyagot. A folyadékáram a kisebb reaktorban vízre megadva 100 ml/perc, a nagyobbban pedig 450 ml/perc, amely jelentősen nagyobb kapacitás az előzőekben említettekhez képest. A Corning 4 és 5 reaktortestből álló laborméretű készülékét 2010. áprilisában mutatta be. A 4 reaktoros elrendezésnél a reaktortesteket sorba kötik, az 5 reaktoros elrendezésnél a 4 sorba kötött reaktor elé helyezett ötödiket előmelegítésre használják. A reaktorsorok térfogata 2,0 illetve 2,5 ml. Maximálisan 10 ml/perc folyadékáram érhető el, a -25 - 200 °C hőmérséklettartományban a nyomás 9 barig terjedhet. A Corning reaktorai gáz bevezetésére is alkalmasak.



11. Ábra. PR37-es reaktor

A svéd Alfa Laval cég szétszedhető, könnyen tisztítható reaktorai fémből készülnek, ezért a hőátadás sebessége (20-30 °C/s) jobb, mint az üvegreaktoroknál.²² Egy-egy reaktorcsoportot sorba, vagy párhuzamosan kötnek, és ezek mellé egy hőátadó lemezpárt tesznek. A Plate Reactor 37 (PR37, 11. és 12. ábra) egy reaktortestének térfogata 3,2 ml, a maximális áramlás 40 l/óra, nyomás 20 bar, és a hőmérséklettartomány -40-200 °C-ig terjed.

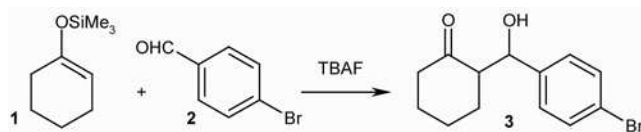
Nagyobb reaktoruk a Plate Reactor 49 (PR49), ahol az áramlási sebesség 500 l/óra is lehet -60 és 200 °C hőmérséklettartományban 20 bar nyomásig.



12. Ábra. PR37 mikroreaktor egy reakciótere.

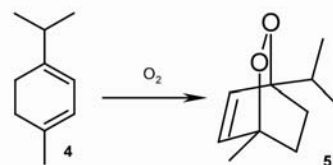
4. Mikroreaktorok alkalmazása kémiai átalakításoknál

Addíció: Egy reakció ideje jelentősen különbözhet mikroreaktorban és hagyományos reaktorokban.²³ Az **1** szilil-enoléter és a **2** aldehyd Bu₄NF jelenlétében hagyományos reaktorban 24 óra reakcióidő alatt, míg mikroreaktorban 20 perc tartózkodási idővel (100%-os konverzióval) szolgáltatva a **3** alkoholt (13. ábra).²⁴



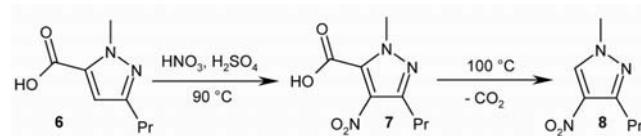
13. Ábra.

Oxigén fotokémiai addícióját a **4** α-terpénre hagyományos reaktorban nagy mennyiségű oldószer és nagy intenzitású fény besugárzásával végezték. Mikroreaktor használatakor a termelés 67%-ról 85%-ra javult (14. ábra).²⁵



14. Ábra.

Nitrálás: Exoterm reakciónál robbanásveszélyes melléktermékek is keletkezhetnek. Fenol mononitrálásakor 1 literes hagyományos reaktorban nagy hőmérséklet ugrást figyeltek meg, amely során a reakció hőmérséklete 55 °C-kal emelkedett, míg mikroreaktorban ez 5 °C alatt maradt. A pontosabb hőmérséklettartás miatt a hozam 55%-ról 75%-ra, a termék tisztasága 56%-ról 78%-ra nőtt, és a polimerizációs melléktermékek mennyisége is csökkent.²⁶



15. Ábra.

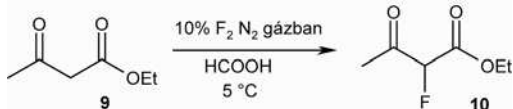
A sildenafil intermedier **6** nitrálását hagyományos reaktorban 50 °C-on közel 10 órán át végezték (8 óra reakcióidő és 2 óra kevertetés), ügyelve arra, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 100 °C fölé, mert dekarboxileződés indul be (15. ábra). Így 96%-os termelést értek el. Mikroreaktorban, optimálás nélkül, 90 °C-on 73%-os termelés érhető el, 35 perces reakcióidővel és 5,5 g/órás anyagárammal reaktoronként.²⁷

A 4-nitro-3-metil-pirazol 3-metil-pirazolból egy lépésben megkapható Syrris mikroreaktorban 65 °C-on, 88%-os hozammal.^{28a} Korábban e terméket két lépésben kapták. Előbb 1-nitro származékot állították elő szobahőmérsékleten HNO₃/Ac₂O reagenssel, amely anizolban 145 °C-on melegítve átrendeződött a 3-metil-4-nitro terméké.^{28b}

Benzaldehid (BA) nitrálásakor a szokásos 4:1 *meta/orto* arány eltér a keverés, a HNO₃/H₂SO₄ nitrálásav összetétel, a HNO₃/BA arány, és a reakcióidő függvényében. A reakciót előkeverővel ellátott mikroreaktorban 1,65; 2,5 és 3,5-ös HNO₃/BA molarányokkal végezve a legjobb *meta/orto* arányt, (5:1) a 3,5-ös aránynál kapták. A következő kísérleteket ezzel a molaránnyal végezve 5, 10 és 15 perc tartózkodási időknél vizsgálták a nitráló sav összetételének hatását. A legjobb eredményt 0,3 értéknél kapták. A hőmérséklet hatását vizsgálva a reakciókat 5, 15 és 25 °C-on végezve megállapították a hőmérséklet növelésével a *meta/orto* termék aránya csökken.²⁹

Halogénezés: A nitrálásán kívül más exoterm, vagy autokatalitikus reakciókat is végeztek mikroreaktorban, mint pl. a fluorozást elemi fluorral, valamint polimerizációs reakciókat. A hagyományos reaktoroknál a reakció során egyszerre nagy mennyiségben keletkeznek veszélyes melléktermékek, mint pl. fluorozásnál HF, amely mikroreaktoroknál nem okoz problémát.

Elemi fluorozás nagyobb méretű készülékben nem végezhető a nagy exotermicitás és a rossz szelektivitás miatt.³⁰ A β-dikarbonil vegyületek és szulfidok fluorozását és perfluorozását poli-klór-trifluoretén bevonatú, nikkell mikroreaktorban végezték. Az áramlást fecskendő pumpákkal biztosították. A F₂ gázt N₂ gázzal hígították. Az acetecetészter (9) fluorozásakor a 10 terméket 73%-os termeléssel, 99%-os konverzióval kapták (16. ábra).³¹

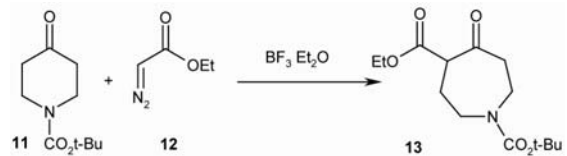


16. Ábra.

Az imidazo[1,2-a]piridin bromozása N-brom-szukcinimiddel, nem várt erőteljes hőeffektus miatt nem bizonyult méretnövelhetőnek reflux hőmérsékleten CCl₄-ban. A bromozást biztonságosan végezték mikroreaktorban dimetilformamidban 70 °C-on, 30 másodperces tartózkodási idővel, 10 ml/perces folyadékárammal 70%-os termeléssel és 99%-os tisztasággal 60 g/órás mennyiségben.^{28a}

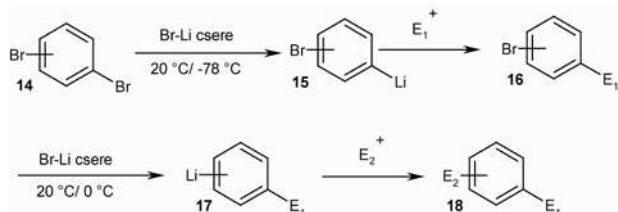
Reakció diazovegyületekkel: A reakciók nagy mennyiségű N₂ gáz fejlődéssel, valamint nagy exotermicitással játszódnak le. Hagyományos reaktorban a 11 4-piperidont 12 diazoacetáttal reagáltatva -25 °C-on 90%-os termelést értek el (17. ábra). Az exoterm reakció biztonságosan kis méretű készülékben végezhető el, mert a hőmérséklet gyorsan emelkedhet, ami 45 °C felett nem kontrollálható N₂ gáz fejlődéshez vezet. Mikroreaktorban a reakció 89%-os termeléssel 1,8 perc tartózkodási idővel és 91 g/óra áramlási sebesség alkalmazásával valósították meg.³²

Reakciók butil-lítiummal: A 14 *o*-, *m*-, *p*-dibrómbenzolok kétszeres Li-elektrofil cseréjét vizsgálva mikroreaktorban a



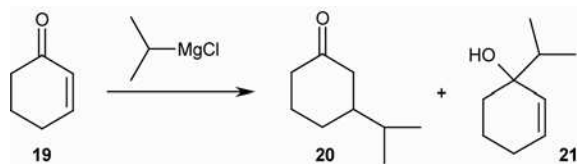
17. Ábra.

m- és *p*-dibrómbenzolnál a Br-Li és Li-elektrofil cseréket 20 °C-on valósították meg (18. ábra). A *m*-dibrómbenzolnál 67-93%-os, a *p*-dibrómbenzolnál 35-88%-os termeléseket kaptak. Az *o*-dibrómbenzol reakcióinál az első Br-Li és az első Li-elektrofil cserét -78 °C-on, a másodikat 0 °C-on valósították meg, mert ezek a reakciók a szomszédos helyzetű Br és Li miatt érzékenyebbek, mint a *m*- és *p*-származékoknál, mert egy LiBr molekula könnyedén ki tud lépni. Ebben az esetben 53-74%-os termeléseket értek el.³³



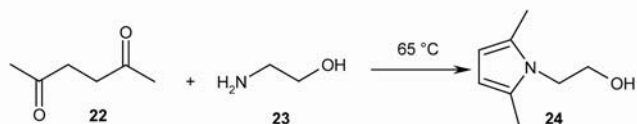
18. Ábra.

Grignard reakció: A ciklohexenon és az izopropilmagnézium-klorid reakcióját mikroreaktor alkalmazásával optimalták.⁴ A kezdeti 49%-os termelés 78%-ra, míg a 20:21 termékarány 65:35-ről 95:5-re nőtt (19. ábra). Az optimalást 6 óra alatt, 14 különböző reakcióparaméter vizsgálatával végezték.



19. Ábra.

Oldószermentes reakciók: Szemben a hagyományos reaktorokkal a folyékony reaktánsoknál és a termékeknél az oldószermentes reakciók megvalósítása könnyebb mikroreaktorban. A 24 1-(2-hidroxiethyl)-pirrol szintézisét mikroreaktorban 65 °C-on 98%-os termeléssel valósították meg (20. ábra).⁴

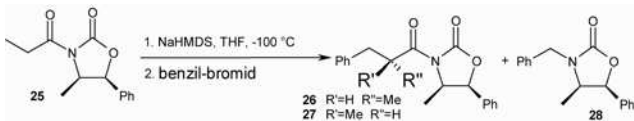


20. Ábra.

Mikroreaktorban BuBr és N-metil-imidazol oldószer nélküli reakciójával butil-metil-imidazólium-bromid ionos folyadékot állították elő.³⁴ A kiindulási anyagokat vortex típusú mikromixerben összekeverve táplálták a mikroreaktor sorba: 85 °C-on 38 perc tartózkodási idővel 95%-os, 48 perc esetén pedig 97%-os termelést értek el. A reakció hőmérsékletét 105 °C-ra emelve a tartózkodási idő 10 perc alá csökkenthető változatlan termeléssel. Így a tartózkodási idő majd ötödére csökkent, míg az anyagáram ötszörösére

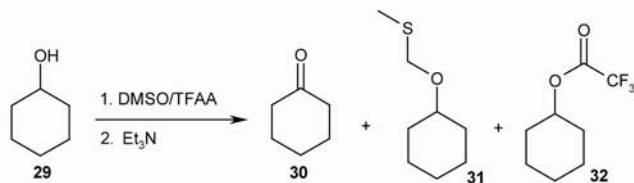
nőtt. Hagyományos reaktorban 97%-os termelést 19 óra alatt 48 °C-on értek el. A termék tisztasága mindkét esetben 99%-os volt. A reakció nagyon exoterm. Ha a mikroreaktor falának hőmérséklete 106 °C-ra (!) emelkedik, a reakció elszabadul. Ez az esemény a hagyományos reaktornál 49 °C-on következik be, ezért utóbbi esetben a reakciót oldószerben célszerű végezni.

Alkilezés: Összehasonlították egy enolát alkilezését mikroreaktorban és hagyományos reaktorban (21. ábra). A hagyományos reaktorban a reakciót -100 °C-on végezve az enolát gyors bomlása miatt csak 31%-os termelés, és 85:15 diasztereomer arány volt elérhető. Mikroreaktorban optimalizálás nélkül 41%-ot, és 91:9 diasztereomer arányt kaptak melléktermék képződése nélkül.³⁵



21. Ábra.

Oxidáció: Több anyag Swern oxidációját elvégezték -20, 0 és 20 °C-on hagyományos és mikroreaktorban. Az 1. táblázat a ciklohexanol oxidációját mutatja be (22. ábra). Mikroreaktorban még -20 °C-on is jobb kemoszelektivitást értek el, mint hagyományos készülékben -70 °C-on.³⁶

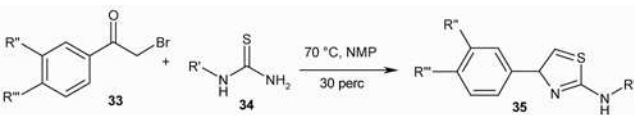


22. Ábra.

1. Táblázat. Ciklohexanol Swern oxidációja.

Reaktortípus	Hőmérséklet (°C)	Konverzió (%)	30 (%)	31, 32 (%)
Mikroreaktor	-20	88	88	6 5
	0	90	89	7 1
	20	81	88	5 2
Hagyományos reaktor	-20	86	19	2 70
	-70	88	83	10 5

A 2-aminotiazolok (35) Hantzsch-reakcióit mikroreaktorban elektroosztatikus áramlással (EOF) végezve különböző áramerősségeken jobb konverziók érhetők el, mint hagyományos reaktorokban (23. ábra, 2. táblázat).³⁷



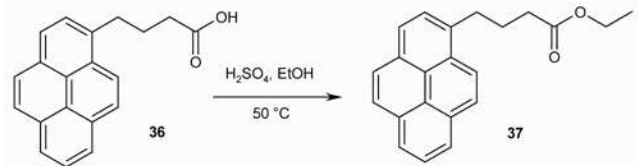
23. Ábra.

2. Táblázat A 2-aminotiazolok Hantzsch-reakciója.

	R ¹	R ²	R ³	Mikroreaktor konverzió (%)			Hagyományos reaktor konverzió (%)
				300 V	400 V	500 V	
1	Acetil	-H	-H	42	63	14	44
2	Acetil	-H	-OMe	53	58	14	53
3	Acetil	-H	-Me	74	77	72	59
4	Acetil	-Br	-H	91	95	99	83
5	Acetil	-NO ₂	-H	99	99	99	96
6	Feniletill	-H	-H	99	99	99	99

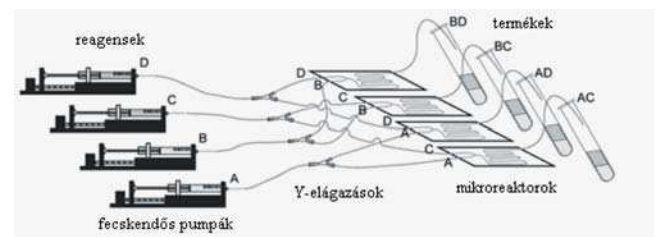
A 36 9-pirén-butánsav Fischer-féle észterezése üveg

mikroreaktorban 40 perc tartózkodási idővel 83%-os termeléssel ment végbe (24. ábra). Hasonló körülmények között hagyományos reaktorban csak 15% termelést lehetett elérni. A szerzők szerint az üveg mikroreaktor SiOH csoportjai katalizálják a reakciót.³⁸

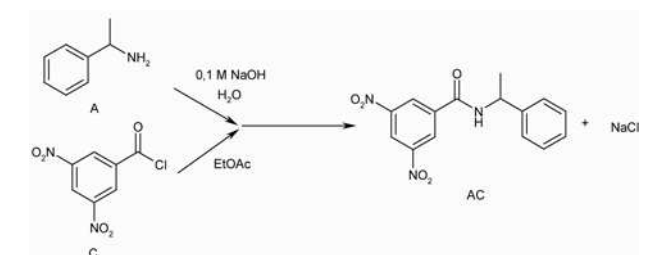


24. Ábra.

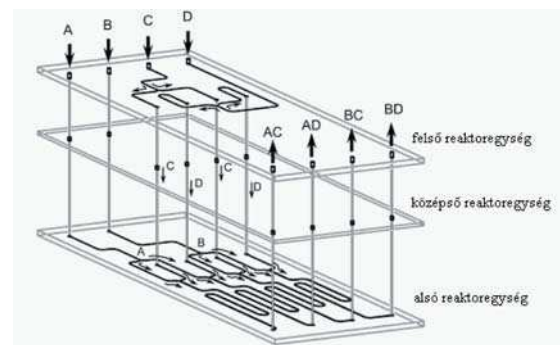
Kombinatorikus kémia: Mikroreaktor egységekkel könnyedén végezhető kombinatorikus kémiai kísérletek is. Kitamori kutatócsoportja Schotten-Baumann reakcióban négy féle amidot állított elő (26. ábra). A kétfázisú reakció vizes fázisa tartalmazza az amint [1-fenil-etilamin (A), 4-amino-1-benzilpiperidin (B)], és a NaOH-ot, a szerves fázisa pedig a savkloridot [3,5-dinitrobenzoil-klorid (C), 3-nitrobenzoil-klorid (D)]. A reakció végén könnyen elválasztható szerves fázis tartalmazza a terméket, a vizes pedig a só mellékterméket, és a reagálatlan amint. Vizsgálták két amin és két savklorid reakcióját párhuzamosan kötött mikroreaktorokban (25. ábra). Készítettek egy három rétegből álló mikroreaktor egységet (27. ábra), amelyben szintén véghezvitték az acilezést. A 3. táblázat tartalmazza a kétféle eljárás eredményeit. Példaként az 1-fenil-etilamin és a 3,5-dibenzoil-klorid reakcióját mutatjuk be.³⁹



25. Ábra. Párhuzamos reakciók



26. Ábra.

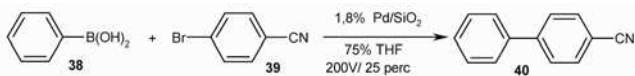


27. Ábra.

3. Táblázat. A kombinatorikus és párhuzamos szintézisút összehasonlítása.

	Kombinatorikus szintézisút (%)	Párhuzamos szintézisút (%)
AC	93	89
AD	89	83
BC	90	98
BD	82	90

Katalitikus reakciók: Katalizátorral töltött mikroreaktorban elektroosztatikus áramlással megvalósították **38** és 4-brom-benzonitril (**39**) Suzuki kapcsolását (28. ábra). A reakció 20 °C-on bázis nélkül 1,8%-os Pd/SiO₂ katalizátorral 68%-os termeléssel ment végbe. Hagyományos reaktorban bázis jelenlétében a hozam csak 10% volt. A szerzők szerint a mikroreaktorban feszültség hatására szabad hidroxidionok keletkeznek a Pd felületén, ezért nincs szükség bázisra.⁴⁰



28. Ábra.

Hidrogénezés, deuterálás: A 4-ciano-benzaldehid hidrogénezése Pd/C katalizátor felett 25 °C-on mikroreaktorban 72%-os, míg hagyományos reaktorban 51%-os hozammal adta a 4-hidroximetil-benzonitrilt MeOH-ban. 90 °C-on a nitrilcsoport is redukálódott 4-amino-benzil-alkohollá (hozam 71%) 2 perces tartózkodási idővel.⁴¹

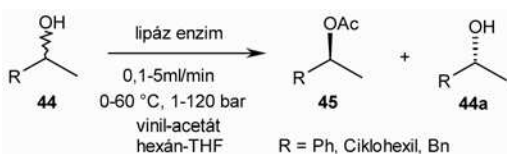
(S)-1-Benziloxikarbonil-2-(5-tetrazolil)-pirrolidin benzil-karbamát védőcsoportját H-Cube reaktorban 10%-os Pd/C-nel töltött katalizátorágyon EtOH-EtOAc-AcOH (1:1:1) oldószerkeverékben távolították el. 98%-os konverzió eléréséhez hagyományos reaktorban 3 nap a reakcióidő, míg mikroreaktorban csak 3,5 óra a tartózkodási idő.⁴²

A H-Cube készülékben H₂O helyett D₂O-t alkalmazva deuterálási reakciók is végrehajthatók. Fülöp és munkatársai telítetlen C=C kötések telítését 95-99%-os termeléssel valósították meg, aromás nitrilcsoportokat 70-85%-os hozammal alakították CD₂NH₂ csoporttá. Katalizátorként 10% Pd/C-et és 5% Pd/BaSO₄-ot, oldószerként metanolt, és etil-acetátot használtak.⁴³

Enzimek alkalmazása: A p-nitrofenil-β-D-galaktopiranozid hidrolízisét β-galaktoszidáz enzimmal 8-as pH-jú foszfát puffer oldatban mikroreaktorban végezve jobb termelést, és ötször kisebb reakcióidőt értek el, mint a hagyományos reaktorban (29. ábra).⁴⁴



29. Ábra.

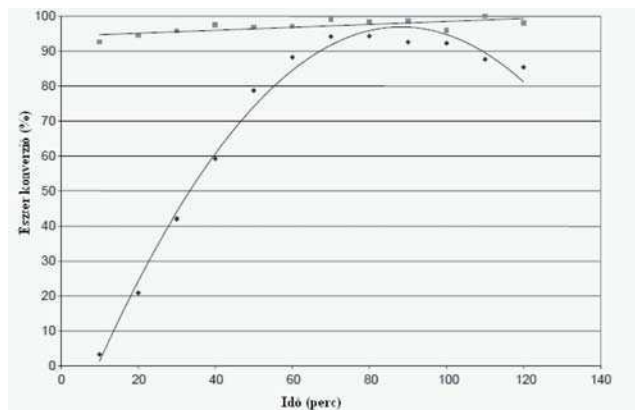


30. Ábra.

Poppe és csoportja sikeres kísérleteket végzett immobilizált enzimes reakciókra X-Cube készülékben (30. ábra). Többféle enzim enantiomer szelektivitását vizsgálták hidroxil-csoport észterezésében vinil-acetáttal. Leggyakrabban *Candida antarctica* lipase B (CaLB) enzimet használtak.

A reakciókat hasonló körülmények között végezték hagyományos reaktorban is. Az *R*-acetát képződése 1-feniletanolból már 1 óra reakcióidő után teljes volt mikroreaktorban, míg hagyományos reaktorban ezt csak 24 óra után érték el.⁴⁵

Watts csoportja savak észterezését hajtotta végre alkoholokkal enzimatis úton mikroreaktorban. Az enzimes észterezésnél fontos paraméter a sav/alkohol arány. Míg 1:40 sav/alkohol aránynál maximálisan 15%, addig 1:1 aránynál 92% észter konverzió érhető el. Fontos paraméter a koncentráció is. Megfigyelték, hogy 0,05 M-os keverék koncentrációnál csak 52%-os konverzió érhető el, míg 0,2 M-nál 99%-nál nagyobb. A harmadik vizsgált paraméter a folyadékáram. 25 μl/perc áramlási sebességnél 10 perc után mindössze 46,5%, míg 1 μl/percnél 95,9% konverzió volt elérhető. A 31. ábrán látható, hogy 10 perc reakcióidő után a butil-hexanoát konverziója a hagyományos reaktornál csak 3,3%, míg 92,7% a mikroreaktorban. A hagyományos reaktornál a konverzió az idővel monoton nő, míg a mikroreaktorban alig változik. Hosszabb reagáltatáskor a klasszikus reaktornál az átalakulás csökkenni kezd.⁴⁶

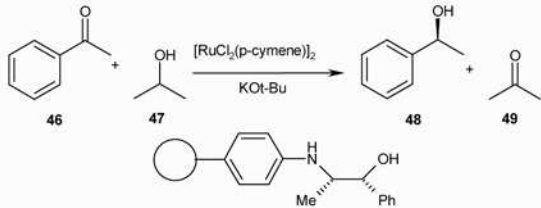


31. Ábra. A hagyományos és a mikroreaktor konverzióinak változása.

Enantioszelektív szintézisek: Főleg nagyobb átmérőjű folyamatos készülékekben értek el jobb enantioszelektivitású szintéziseket. De Bellefon és munkatársai kisebb készülékekben dolgoztak, de 48%-nál nagyobb ee-t nem értek el.⁴⁷ Rendkívül jó eredményeket értek el Fülöp és Bartók munkatársaikkal. Megvalósították aktivált ketonok enantioszelektív hidrogénezését H-Cube reaktorban cinkonával módosított Pt/Al₂O₃ katalizátorral. Metil-benzoilformiát, ketopantolaktont, 2-oxo-propionaldehid-dimetil-acetál hidrogénezési reakcióit 10 illetve 20 °C-on 1 ml/perces áramlással 40-80 baron 9:1 toluol/ecetsav elegyben végezték. Vizsgálták a különböző cinkona módosított katalizátorokat, valamint a Pt/Al₂O₃ katalizátor állásidejének hatását, és újbóli felhasználását. A termékeket 30-90%-os enantiomer felesleg és 18-95%-os konverzióval állították elő.⁴⁸ A nyomás hatását 20-80 bar között vizsgálva etil-piruvát hidrogénezésénél 10 °C-on 1 ml/perces áramlással 9:1 MePh/MeCO₂H eluensben a

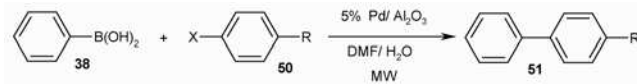
legjobb eredményt 80 baron cinkonidinnel érték el: 85% körüli ee-vel és konverzióval.⁴⁹ Az (*E*)-2-metil-2-buténsav, (*E*)-2-metil-2-hexénsav, (*E*)-2,3-difenil-propénsav, és 2-metilén-borostyánkősav hidrogénezését H-Cube reaktorban cinkonidinnel módosított Pd/Al₂O₃ katalizátor jelenlétében végezve megfigyelték, hogy benzilamint adva a reakcióelegyhez javul az enantiomer felesleg. Karbonsavaktól, cinkonidin és benzilamin mennyiségétől függően 5-70 %-os enantiomer felesleg érhető el.⁵⁰

Reek, van Leeuwen és munkatársaik királis Ru katalizátorral magasabb enantiomer tisztaságot és termelést érték el, mint a hagyományos reaktorokban (32. ábra).⁵¹



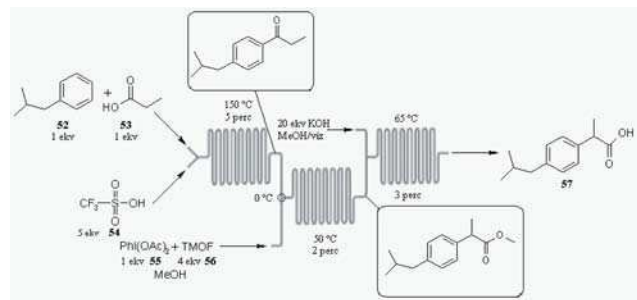
32. Ábra.

Mikrohullámú reakciók: Jód-, és brómbenzol-származékok Suzuki reakcióját mikrohullámban, 10-15 nm arany réteg belső borítású mikroreaktorban végezték (33. ábra). Az áramlást fecskendő pumpával biztosították. Katalizátorként 5%-os Pd/Al₂O₃-ot használtak. A szubsztitúciós csoportoktól függően 58-99% közötti termeléseket értek el. A 4-brómbenzonitrilnél 99%-os hozamot kaptak az előző oldalon említett 68%-kal szemben.⁴⁰ A hasonló eredményeket értek el 4%-os Pd-polisztirol, és Pd/Al₂O₃ esetében is.⁵²



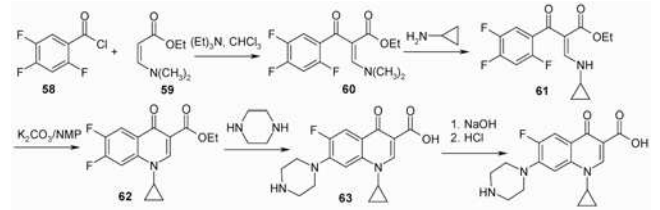
33. Ábra.

Gyógyszeripari példák: Néhány gyógyszermolekula (ibuprofen, ciprofloxacín) előállítását mikroreaktorban is elvégezték. Ibuprofent három lépésben állították elő (34. ábra). Először Friedel-Crafts acilezés során *i*-BuPh-t propionsavval reagáltatták CF₃SO₃H jelenlétében 150 °C-on 91%-os konverzióval. A következő lépést, amely egy 1,2-aryl vándorlás, MeOH-ban CH(OMe)₃ és PhI(OAc)₂ jelenlétében végezték. A befejező észterhidrolízist 65 °C-on 5 M-os KOH oldattal végezték. A nagy felület/térfogat arány miatt ez kisebb hőmérsékletemelkedéssel ment végbe, mint azt várták. A nyersterméket 68%-os, az átkristályosított ibuprofent 51%-s hozammal, 99% tisztaságban kapták.⁵³



34. Ábra. Ibuprofen előállítása mikroreaktorban.

Schwalbe és munkatársai mikroreaktor technikát alkalmazva a ciprofloxacín és származékai öt lépéses szintézisét valósították meg. Optimalizálás nélkül a ciprofloxacint 57%-os termeléssel és 99%-os tisztasággal kapták (35. ábra).⁵⁴



35. Ábra. Ciprofloxacín előállítása mikroreaktorban.

5. Összefoglalás

Mikroreaktorokban a pontosabb hőmérsékletkontroll és a nagy felület/térfogat arány elősegíti, hogy a reakciókat rövidebb idő alatt, jobb hozammal és szelektivitással valósítsuk meg kevesebb melléktermék keletkezésével, mint hagyományos reaktorban. A mikroreaktor kapillárisaiban az áramlás lamináris, a reakciópartnerek keveredését a reaktorterek kialakításával biztosítják. Fontos, hogy a reakcióelegy végig homogén legyen. Az anyagkiválás dugulást eredményezhet. Méretnövelés a mikroreaktorok párhuzamosan kapcsolásával valósítható meg. Használatuk biztonságtechnikai szempontból is előnyös. Az egyszerre jelenlévő anyagmennyiség csak néhány 100 µl, így robbanásveszélyes, és mérgező anyagokkal is biztonságosan végezhető el reakciók. A mikroreaktorok reakciók gyors optimalizálását teszik lehetővé, amely akkor előnyös, ha valós idejű (on-line) analitikai technikákkal kombináljuk. Közleményünkben ismertettük a kereskedelemben kapható reaktortípusokat, és alkalmazásukat szerves kémiai átalakítások során.

Az átfolyó cellás mikroreaktorok alkalmazása iránt érdeklődő olvasónak javasoljuk e tárgykörben a közelmúltban megjelent összefoglalókat és könyveket.⁵⁵⁻⁶⁰

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Dr. Tungler Antalnak a szakmai megbeszélésekért. A szerzők közül Vörös Attila PhD hallgató köszönetet mond a Pro Progresszió Alapítványnak és a Varga József Alapítványnak az anyagi támogatásáért és a sanofi-aventis-nak a PhD ösztöndíj biztosításáért, amelyek segítettek jelen összefoglaló elkészítését.

Hivatkozások

- Sheldon, R. A. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **1997**, *68*, 381-388.
- Keglevich, Gy.; Sallay, P.; Greiner, I. *Magy. Kém. Lapja* **2008**, *63*, 278-283.
- Klais, O.; Westphal, F.; Benaißa, W.; Carson, D. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1831-1844.
- Taghavi-Moghadam, S.; Kleemann, A.; Golbig, K. G. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 652-658.
- Jähnisch, K.; Hessel, V.; Lowe, H.; Baerns, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 406-446.

6. Schwalbe, T.; Autze, V.; Hohmann, M.; Stirner, W. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 440-454.
7. Schwalbe, T.; Autze, V.; Wille, G. *Chimia* **2002**, *56*, 636-646.
8. Ehrfeld, W.; Hessel, V.; Lowe, H. *Microreactors*; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**
9. Bayer, T.; Himmler, K. *Chem. Eng. Technol.*, **2005**, *28*, 285-289.
10. Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2300-2318.
11. Jorgenson, J. W.; Lukacs, K. D. *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 1298-1302.
12. Haswell, S. J.; Middleton, R. J.; O'Sullivan, B.; Skelton, V.; Watts, P.; Styring, P. *Chem. Commun.* **2001**, 391-398.
13. Lu, H.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2001**, *1*, 22-28.
14. Hartman, R. L.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2009**, *9*, 2495-2507.
15. <http://www.thalesnano.hu>
16. <http://www.vapourtec.co.uk>
17. <http://www.sigmaaldrich.com>
18. <http://www.chemtrix.com>
19. <http://www.syrris.com>
20. <http://uniqsis.com>
21. <http://corning.com>
22. <http://www.alfalaval.com>
23. Kockmann, N.; Gottsponer, M.; Zimmermann, B.; Roberge, D. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7470 - 7477.
24. Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S. J.; Pombo-Villar, E. *Lab Chip* **2001**, *1*, 100-101.
25. Wootton, R. C. R.; Fortt, R.; de Mello, A. J. *Org. Process Res. & Dev.* **2002**, *6*, 187-189.
26. Ducry, L.; Roberge, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7972-7975.
27. Panke, G.; Schwalbe, T.; Stirner, W.; Taghavi-Moghadam, S.; Wille, G. *Synthesis* **2003**, 2827-2830.
28. a) Pelleter, J.; Renaud F. *Org. Process Res. & Dev.* **2009**, *13*, 698-705. b) Janssen, J. W. A. M.; Habreken, C. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3081-3084.
29. Kulkarni, A. A.; Kalyani, V. S.; Joshi, R. A.; Joshi R. R. *Org. Process Res. & Dev.* **2009**, *13*, 999-1002.
30. Jähnisch, K.; Baerns, M.; Hessel, V.; Ehrfeld, W.; Haverkamp, V.; Löve, H.; Wille, Ch.; Guber, A. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 117-128.
31. Chambers, R. D.; Spink, R. C. H. *Chem. Commun.* **1999**, 883-884.
32. Zhang, X. N.; Stefanick, S.; Villani, F. J. *Org. Process Res. & Dev.* **2004**, *8*, 455-460.
33. Nagaki, A.; Tomida, Y.; Usutani, H.; Kim, H.; Takabayashi, N.; Nokami, T.; Okamoto, H.; Yoshida, J. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1513-1523.
34. Waterkamp, D. A.; Heiland, M.; Schlüter, M.; Sauvageau, J. C.; Beyersdorff, T.; Thöming, J. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1084-1090.
35. Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S. J.; Pombo-Villar, E. *Lab Chip* **2004**, *4*, 171-173.
36. Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413-2416.
37. Garcia-Edigo, E.; Wong, S. Y.F.; Warrington, B. H.; *Lab Chip* **2002**, *2*, 31-33.
38. Brivio, M.; Oosterbroek, R. E.; Verboom, W.; Goedbloed, M. H.; van den Berg, A.; Reinhoudt D.N.; *Chem. Commun.* **2004**, 1924-1925.
39. Kikutani, Y.; Horiuchi, T.; Uchiyama, K.; Hisamoto, H.; Tokeshi, M.; Kitamori, T. *Lab Chip* **2002**, *2*, 188-192.
40. Greenway, G. M.; Haswell, S. J.; Morgan D. O.; Skelton, V.; Styring, P. *Sens. Actuators* **2000**, *B 63*, 153-158.
41. Yoswathananont, N.; Nitta, K.; Nishiuchi, Y.; Sato, M. *Chem. Commun.* **2005**, 40-42.
42. Franckevicius, V.; Knudsen, K. R.; Ladlow, M.; Longbottom, D. A.; Ley, S. V. *Synlett* **2006**, 889-892.
43. Mándity, M. I.; Martinek T. A.; Darvas, F.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4372-4374
44. Kanno, K.; Maeda, H.; Izumo, S.; Ikuno, M.; Takeshita, K.; Tashiro, A.; Fujii, M. *Lab Chip* **2002**, *2*, 15-18.
45. Csajági, Cs.; Szatzker, G.; Tóke, R. E.; Ürgé, L.; Darvas, F.; Poppe, L. *Tetrahedron: Asym.* **2008**, *19*, 237-246.
46. Woodcock, L. L.; Wiles, C.; Greenway, G. M.; Watts, P.; Wells, A.; Eyley, S. *Biocatal. Biotransform.* **2008**, *26*, 501-507.
47. de Bellefon, C.; Pestre, N.; Lamouille, T.; Grenouillet, P.; Hessel, V. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 190-193.
48. Szöllösi, Gy.; Cserényi, Sz.; Fülöp, F.; Bartók, M. *J. Catal.* **2008**, *260*, 245-253
49. Szöllösi, Gy.; Cserényi, Sz.; Blázsik, K.; Fülöp, F.; Bartók, M. *J. Mol. Cat. A* **2009**, *305*, 155-160
50. Hermán, B.; Szöllösi, Gy.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Appl. Cat. A: General* **2007**, *331*, 39-43
51. Sandee, A. J.; Petra, D. G. I.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1202-1208.
52. He, P.; Haswell S. J.; Fletcher Paul, D. I. *Lab Chip* **2004**, *4*, 38-41.
53. Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8547-8550
54. Schwalbe, T.; Kadzimirsz, D.; Jas, G. *QSAR Comb. Sci.* **2005**, *24*, 758-768.
55. Ehrfeld W.; Hessel V.; Löwe, H. *Microreactors*, Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
56. Wirth, T. *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.
57. Luis, S. V.; Verdugo, E. G. *Chem. Reactions and Processes under flow conditions*, RSC Publ.: Cambridge, UK, **2010**.
58. McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19-42.
59. Hessel, V. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1655-1681.
60. Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450-7459.

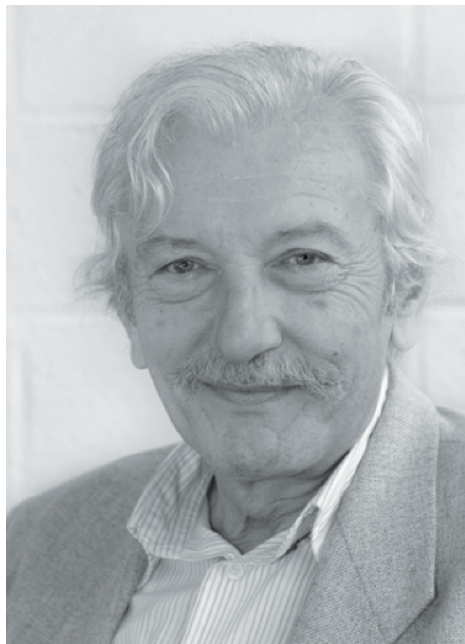
Application of continuous flow microreactors in organic synthesis

In microreactors usually shorter reaction time and better selectivity and higher yield could be achieved than in batch reactors, due to the rapid, more homogeneous mixing of the reaction partners, the precise temperature control and the high surface-to-volume ratio. The flow is usually laminar in channels of microreactor. The reaction mixture must be homogeneous because precipitation may cause clogging. The small volumes (few 100 µl, or less) of the microreactors enable their safe usage for highly toxic or

explosive reactants. The properties of microreactors are unique, and scale-up of a reaction could be achieved only by the parallel connection of the microreactors. The microreactors afford a fast optimization possibility of the reaction parameters. This benefit is utilized a greater extent when the reactions could be followed by real-time analysis. The article discusses different commercially available microreactor types and reactions and presents examples for application of microtechnology flow chemistry in different organic reactions.

Életem és pályafutásom

HEVESI László*



Hevesi László

Szegeden születtem 1941. április 27.-én, de kora gyermekkoromat a tanyánkon töltöttem, amely Szegedtől nyugatra kb. 20 km-re, Mórahalomtól délre, közel az akkori jugoszláv határhoz helyezkedett el. Szüleim bor- és gyümölcsstermeléssel foglalkoztak.

Az elemi iskola első három évét a közeli tanyai iskolában végeztem [ezt az iskolahálózatot Gróf Klebelsberg Kunó vallás- és közoktatásügyi miniszter (1922-1931) hozta létre]. A negyedik osztályt Szegeden jártam, az ötödiket és hatodikot Kispesten, majd a hetediket és nyolcadikat ismét Szegeden. Az történt ugyanis, hogy 1951. novemberében szüleimet kitelepítették, mint sok ezer más családot is, akiket a Rákosi-rendszer megbízhatatlannak ítélt. Mi gyerekek (Jenő bátyám, Éva húgom és én) ezt szerencsésen megúsztuk, mivel nem voltunk otthon, amikor jöttek az ávosok. Csak hat hónappal később tudtuk meg, hogy szüleinket Debrecen mellé az Ebese Állami Gazdaságban helyezték el («Önök most már szabadok» mondta nekik az ottani ávos tiszt).

Jenő bátyám 1951-től 1953-ig Szegeden maradhatott, kollégiumban, ahol az akkori igazgató jóvoltából teljes ellátást kapott. Húgomat és engem édesanyánk nővére (Rózsika néni) vett magához Kispestre.

1953. őszén, Nagy Imre miniszterelnök intézkedése folytán az internálótáborokat feloszlatták. Szüleim is visszatérhettek

*Prof. Dr. Hevesi László, e-mail: laszlo.hevesi@fundp.ac.be

Szegedre, persze nincstelenül, mert a kitelepítés természetesen teljes vagyonekhozással járt. Édesapámat, gépész technikus diplomája ellenére, csak segédmunkásnak vették fel az útépítőkhöz. Iszonyú szegénységben éltünk, de boldogok voltunk, mert együtt volt a család. Azon a télen, hogy én is könnyítsek helyzetünkön, esténként eljártam szünet lopni a szegedi Rendező Pályaudvarra.

Fokozatosan javult az életünk, mert édesapám szakmunkásként bejutott a Kéziszerszámgyárba, édesanyám pedig bort készített és árult titokban.

Jenő bátyám 1955-ben kitűnően érettségizett és díjat nyert az országos Rákosi Mátyás Tanulmányi Versenyen. Ennek ellenére sem vették fel egyetemre, ezért édesapám levelet írt Benke Valéria miniszterasszonynak, aki válaszolt(!), és utasította bátyámat, hogy jelentkezzen a Veszprémi Egyetemen. Így lett belőle később «vörösdiplomás» vegyészmérnök.

Jómagam az 1956-os forradalom kitörésekor második gimnazista voltam. '57. január elején érkezett hozzánk két pesti egyetemista, akiknek menekülniök kellett, ehhez kérték segítségünket. Én lettem a vezetőjük, és Horgosnál szerencsésen át is jutottunk Jugoszláviába. Ott szétválasztottak bennünket, engem a család nélküli fiatalok táborába vittek Bela Crkva-ra (Fehértemplom), ahonnan csak '57. szeptemberében indulhattam Belgiumba.

Itt Muzslay István jezsuita atya anyagi segítségével Namur városban befejeztem a gimnáziumot, ugyanis Muzslay atya Namurben is létrehozott egy kollégiumot, ahol eleinte kb. negyvenen, család nélküli fiatalok, éltünk és kaptunk teljes ellátást. Egyedül én jártam gimnáziumba, a többiek szakiskolába jártak, vagy inasok voltak. Természetesen egyesek néha összeverekedtek, de általában jó baráti hangulat uralkodott közöttünk; többen még ma is jó barátaim.

Namurból a Leuven-i Katolikus Egyetemre íratkoztam be, kémia szakra. Az akkori belga kormány jóvoltából szép ösztöndíjat kapott minden magyar menekült diák, aki sikeresen végezte tanulmányait. Így anyagi gondoktól mentesen diplomáztam 1965-ben, majd 1969-ben A. Bruylants professzor laboratóriumában «la plus grande distinction» minősítéssel PhD fokozatot szereztem.

Bruylants Professzor laboratóriuma szerves fizikai kémiával foglalkozott; tézisemben az acetyl-acetanilidek keto-enol egyensúlyát és savasságát tanulmányoztam.^{1,2} Ezután még két évig tanársegéd voltam Bruylants professzor mellett; feladatomban labor- és elméleti gyakorlatok vezetése, valamint végzős diákok kutató munkájának felügyelete, segítése volt.³

Közben, 1970 nyarán Maho Liliane-nal házasságot kötöttünk, és 1971 július 4.-én megszületett Kadosa fiunk. Rá néhány hónappal megérkezett Thomas C. Bruice professzor levele, amelyben meghívott a kaliforniai Santa Barbara-i Egyetemre, ahol posztdoktori állást ajánlott föl. Határtalan örömmel készültünk a nagy útra: rögtön vásároltam egy vadonat új BMW-t, amit egy lengyel hajó szállított Antwerpen-ből Torontóba. Elhatároztuk ugyanis, hogy útközben meglátogatjuk Éva hugomékat (Éva egy kanadai magyar fiúhoz ment feleségül és Torontóban laktak).



Hevesi László és felesége

Útunk Torontóból Santa Barbarába egy hétig tartott és csodálatos volt, hiszen ekkor láttuk az USA-t először. Bruice professzor az amerikaiakra jellemző közvetlenséggel,

barátsággal fogadott előbb otthonában, majd az intézetben. Feladatom az izoalloxazinok (a flavoenzimek prosztetikus csoportja) reakció mechanizmusának tanulmányozása volt. Megállapítottuk, hogy szobahőmérsékleten, vizes közegben nukleofil reagensek kapcsolódhatnak az izoalloxazin váz 4a-, illetve 5-ös pozíciójához.⁴⁻⁶

Tudomásomra jutott, hogy 1972-től kezdődően a Namur-i egyetem kibővíti működési területeit, és így a kémia szakon is teljes körű képzés indul. Ehhez az egyetemnek szüksége volt kiegészítő személyzetre. Jelentkeztem, fel is vettek docensi státusban. Örültem, mert ezzel egy állandó álláshoz jutottam, de sajnáltam is elhagyni sikeres poszt-doktori állásomat és kaliforniai barátaimat (Bruice professzor dupla fizetést is ígért, csak maradjak még egy évig).

Tehát Namurben 1972-ben docens, 1974-ben előadó tanár, majd 1980-ban professzor lettem. Családi vonatkozásban is történt még két nevezetes esemény: 1975-ben megszületett Ilona lányunk, 1980-ban pedig László fiunk.

A Namur-i egyetemen legelőször a modern szerves kémia elméleti és gyakorlati oktatását szerveztük meg; eközben kevés idő maradt kutatásra. Ez utóbbihoz is be kellett szerezni az eszközöket, műszereket.

Néhány évig Alain Krief professzor munkatársaként szerves kémiai szintézissel foglalkoztam,⁷⁻¹⁰ többek között szelén-organikus vegyületek előállításával és kémiai tulajdonságaik vizsgálatával.¹¹⁻²⁴



Hevesi László családja körében

1979-80-tól kezdődően gyakorlatilag független kutatómunkát folytattam diákjaimmal a reakció-mechanizmusok és az α -szeleno-karbénium ionok

témakörben.²⁵⁻⁵⁹ Ebben a munkában hatékonyan résztvett két budapesti posztdoktorandusz, Ősapayné Balogh Klára és Zubovics Zoltán, akikhez máig tartó őszinte jó



Hevesi László munkatársai körében

barátság fűz. Részletes és sokoldalú kísérleti vizsgálattal (gáz fázisban, oldatban és szilárd állapotban), valamint *ab initio* elméleti számításokkal sikerült kimutatnunk,^{30,45,54} hogy a pozitív töltésű szénhez kapcsolódó kén- és szelén-szubsztituensek igen erős, egymástól szinte alig eltérő stabilizáló hatást gyakorolnak a karbokationra. E téren csak kevés maradt el az oxigén szubsztituensektől. A szelén szubsztituensek eme tulajdonságának gyakorlati használata jól tükröződik az α -szelén-karbénium ionok, ill. karbon-elektrofilek szintetikus alkalmazásában.

A '90-es években szerves szilíciumvegyületek szintézisével és tulajdonságaik tanulmányozásával,⁶¹⁻⁷¹ valamint átmeneti fémkatalizált olefin szintézisekkel⁷²⁻⁷⁸ foglalkoztunk.

Kutatómunkánk az anyagtudomány területén folytatódott és fejeződött be. Itt főleg üveg és nem nemes (oxidálható) fémek kémiai módszerekkel történő felület-kezelését végeztük.⁷⁹⁻⁸⁹ Az üvegfelület módosítását José Remacle biokémikus kollégám kérésére dolgoztuk ki oly módon, hogy ahhoz DNS molekulákat kémiai kötással lehessen kapcsolni.^{80, 81} Ez pedig kórokozó baktériumok, vírusok gyors és biztos azonosítását teszi lehetővé.

A fémfelületeket illetően, kidolgoztunk egy olyan általánosan alkalmazható módszert, amely segítségével az (oxidálható) fémfelülethez polimer réteg kapcsolható, szintén kémiai kötésekkel. Lényege abból áll, hogy a felületet előbb egy olyan molekulából álló vékony (monomolekuláris) réteggel vonjuk be, amelyben 12-18 szénatomos láncot tartalmazó molekulák egyik vége kötődik a fémfelülethez, a másik végén pedig egy szabadgyökös polimerizáció iniciátort hordoz.⁸⁴ Ezt a módszert Czaun Miklós kiváló veszprémi "posztdok" sikeresen alkalmazta vas nanorészecskék esetében: az eredmény egy olyan képlékeny anyag lett, amely mágneses térben összehúzódik, illetve kitér.^{85,86,88} Bár nem vizsgáltuk részletesen az anyag szerkezetét, de valószínű, hogy a vasrészecskék a polimer hálózat csomópontjaiban helyezkednek el. Maga a hálózat

azért jön létre, mert a polimerizáció a részecskék felületéről egyszerre indul el, s a növekvő polimer láncok a végükön lévő szabadgyökök révén összekötődnek. Legutóbb pedig szerves szennyező anyagokat tartalmazó minták analizését elősegítő, az ú.n. szilárd fázisú mikroextrakciónál ("solid phase microextraction") használt kelléket állítottunk elő. Ez a kellék egy fecskendő tűjébe húzható és onnan kitolható 0.25 mm átmérőjű, 2 cm hosszú rozsdamentes acél huzal, melynek felületét az imént ismertetett módon különböző polimer rétegekkel vontuk be.^{87,89} A polimer réteg "ötvözhető" karbon nanocsövekkel, minek következtében a kellék extraháló képessége jelentősen megnövekszik.

A belga törvények értelmében 65 éves korban kötelező "nyugalomba" vonulni. Ez a törvény engem 2006-ban ért utol. Mivel azonban ekkor volt még két folyamatban lévő kutatási pályázatunk, az egyetem vezetősége engedélyezte ezeknek a befejezését. Mindkét pályázat a Wallon Regionális Kormány finanszírozásával folyt le, és 2009 december 31.-én ért véget. Az egyik pályázat AIDS elleni ("reverse transcriptase" és "integrase" enzimek működését gátló) gyógyszerek kutatását célozta és figyelemre méltó eredményeket hozott.^{90, 91}

Sólyom László Köztársasági Elnök 2008 márciusában, Brüsszelben tett látogatása alkalmával, a Magyar Köztársasági Érdemrend Tisztikeresztjével tüntetett ki.

Pályafutásom során számos kutatási együttműködést kezdeményeztem és folytattam:

- 1985-88: Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse (Prof. R. Houriet);
- 1991: Laboratoire d'Electrochimie du CEA, Paris, France (Dr. G. Lécayon); W. Wintgens diplomamunkája;
- 1994-98: A debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémia Tanszéke (Prof. Lévai Albert): Európai COST D2 pályázat;
- 1998-2002 : A debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémia Tanszéke (Prof. Lévai Albert):

Európai COST D12 pályázat;

– 1997-99: Európai INTAS pályázat Prof. S. V. Amosova (Orosz Tudományos Akadémia, Irkutsk), Prof. I. P. Beletskaya (Moszkvai Egyetem Szerves Kémia Tanszék, Moszkva), Prof. W.-W. du Mont (Braunschweigi Műegyetem, Németország) részvételével;
 – 2005-2009 : Vallon Régióális Kormány FIRST DEI « SPME-GC » pályázata, Prof. Manuel Azenha, Chemistry Research Center–University of Porto (CIQ-UP), Portugalia részvételével.

Részvettem több kongresszus szervezésében, illetve rendezésében:

– Oxidation in Organic Chemistry (Namur, 1982);
 – 1st Belgian Organic Synthesis Symposium, BOSS (Namur, 1986);
 – In Memoriam J. Ficini (Namur, 1990);
 – One Day Colloquium on Organosilicon Chemistry (Namur, 1991).

Vendégprofesszorként kurzusokat tartottam:

– Université Libre de Bruxelles (1991 és 1993)
 – Szegedi Egyetem, Gyógyszerkémiai Tanszék (1996)
 – Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék (1998)

Tevékenykedtem jótékonyági segélyakciók szervezésében és lebonyolításában:

a) Nicolae Ceausescu kivégzése után Erdélybe irányuló akciók (1991-93):

- «L'espérance par l'écrit» (Reménykeltés az írással): 35 tonnás kamion megrakva írógéppel, fénymásolókkal, stb...;

- «Semences pour champs de liberté» (Vetőmagot a szabadság földjébe): 8,5 tonna különféle vetőmag gyűjtése és szállítása Kolozsvárra, amit az ottani diákság osztott szét a környező falvakban;
 - Hangverseny sorozat Belgiumban a Kolozsvári Szimfonikus Zenekarral: a bevételből egy tökéletesen felszerelt mentőkocsit vásároltunk és adtunk át személyesen a kolozsvári egészségügy vezetőinek. Ez a mentőkocsi 2010-ben még működött.

b) 1993-ban, a jugoszláviai háborúk következtében létrejött inség leküzdésére hatékonyan közreműködtünk a Namur város "CAUSES COMMUNES" ("Közös Ügyek") és a szabadkai "VOX HUMANA" keretében szervezett segélyakciókban, amelyek eredményeként két nagy kamion élelmet, ruhaneműt szállítottunk Szabadkára.

Irodalom

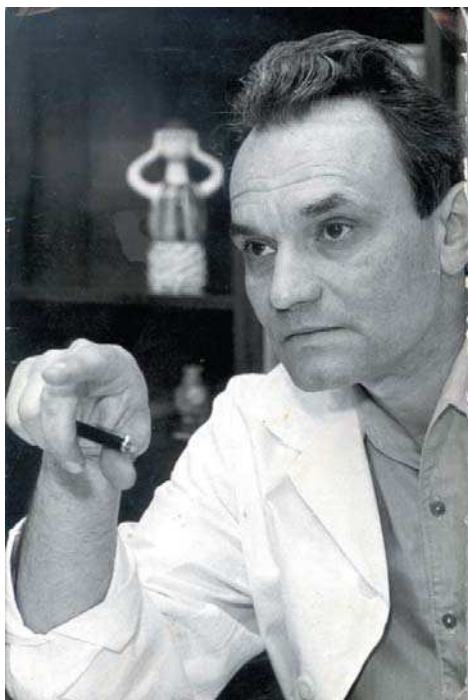
- Etude quantitative des acétylacétilidés. I. Effet des substituants sur l'acidité. *L. Hevesi, P. Van Brandt et A. Bruylants, Bull. Soc. Chim. Fr., 3971 (1970)*
- Etude quantitative des acétylacétilidés. II. Influence des solvants et des substituants sur l'équilibre de tautomérie céto-énolique. *L. Hevesi et A. Bruylants, Bull. Soc. Chim. Fr., 4066 (1971)*
- Contribution to the Mechanism of the Acid-catalyzed Hydrolysis of Purine Nucleosides. *L. Hevesi, E. Wolfson-Davidson, J.B. Nagy, O.B. Nagy and A. Bruylants., J. Am. Chem. Soc., 94, 4715 (1972)*
- 5 vs 4a Addition to Isoalloxazines. *L. Hevesi and T.C. Bruice, J. Am. Chem. Soc., 94, 8277 (1972)*
- Reaction of sulfite with isoalloxazines. *L. Hevesi and T.C. Bruice, Biochem., 12, 290 (1973)*
- Mechanisms of formation and equilibria of 4a and 5-adducts of an isoalloxazine. Reaction of 10-(2', 6'-Dimethylphenyl)-3-methyl isoalloxazine-6, 8-disulfonate with sulfite in aqueous media. *T.C. Bruice, L. Hevesi, and S. Shinkai, Biochem., 12, 2083 (1973)*
- Stereospecific synthesis of Z and E C₁₆ ω iodo Δ⁹ fatty acids from natural aleuritic acid. *L. Hevesi, J. Hontoy and A. Krief, J. Lubochinsky and B. Lubochinsky, Bull. Soc. Chim. Belg., 709 (1975)*
- A peculiar alkylation reaction of isoalloxazines. *L. Hevesi, Tetrahedron Lett. 1389 (1976)*
- A new design for the synthesis of chrysanthemic esters and analogs and for the "pear ester" synthesis. *M.J. Devos, L. Hevesi, P. Bayet and A. Krief, Tetrahedron Lett., 3911 (1976)*
- A total stereospecific synthesis of d,l cis and d,l trans chrysanthemic esters. *M. Sevrin, L. Hevesi and A. Krief, Tetrahedron Lett., 3915 (1976)*
- Transformation of selenides to alkylhalides. New routes for homologization of primary alkylhalides. *M. Sevrin, W. Dumont, L. Hevesi and A. Krief, Tetrahedron Lett., 2647 (1976)*
- Alkylhalides synthesis from selenoxides. A new homologization process. *L. Hevesi, M. Sevrin and A. Krief, Tetrahedron Lett., 2651 (1976)*
- Photo-oxygenation of selenides. A new pathway to selenoxides. *L. Hevesi and A. Krief, Angew. Chem. Int. Ed., 413 (1976)*
- Assignment of configuration of olefins, diols, and epoxides. Quantitative analysis of their stereoisomeric mixtures. *A. Krief, L. Hevesi, J.B. Nagy and E.G. Derouane, Angew. Chem. Int. Ed., 100 (1977)*
- ¹H and ¹³C studies of alkenes, epoxides and cyclic thionocarbonates. *L. Hevesi, J.B. Nagy, A. Krief and E.G. Derouane, Org. Mag. Res., 10, 14 (1977)*
- Olefin synthesis from selenides and selenoxides. t-Butylhydroperoxide- alumina, a powerful reagent for selenide oxidation-elimination. *D. Labar, L. Hevesi, W. Dumont and A. Krief, Tetrahedron Lett., 1141 (1978)*
- Synthetic connective route to allyl alcohols from carbonyl compounds. *D. Labar, W. Dumont, L. Hevesi and A. Krief, Tetrahedron Lett., 1145 (1978)*
- New reagent for conversion of olefines to β-hydroxyselenides. *D. Labar, A. Krief and L. Hevesi, Tetrahedron Lett., 3967 (1978)*
- Substitution vs. reduction of benzyl halides with thiol and selenol nucleophiles. *L. Hevesi, Tetrahedron Lett., 3025 (1979)*
- Cleavage (deprotection) of selenoacetals to carbonyl compounds ; a comparative study. *A. Burton, L. Hevesi, W. Dumont, A. Cravador and A. Krief, Synthesis, 877 (1979)*
- Reversible protonation of a vinyl selenide during its acid catalyzed hydrolysis. *J.L. Piquard and L. Hevesi, Tetrahedron Lett., 1901 (1980)*
- Reduction vs. Acetalisation of some carbonyl compounds by means of methylselenol and Lewis acids. *A. Cravador, A. Krief and L. Hevesi, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 451 (1980)*
- Nouvelles méthodes de synthèse utilisant une entité séléniée comme précurseur de fonction. *A. Krief, W. Dumont, A. Cravador, J.N. Denis, S. Halazy, L. Hevesi, D. Labar, J. Lucchetti, J. Rémion, M. Sevrin, D. Van Ende., Bull. Soc. Chim. Fr., II-519 (1980)*
- New synthetic routes to vinyl sulfides, ketene thioacetals and their seleno analogues from carbonyl compounds. *J.N. Denis, S. Desauvage, L. Hevesi and A. Krief, Tetrahedron Lett., 22, 4009 (1981)*
- Mechanism of hydrolysis of vinyl selenides and stability of α-selenocarbenium ions. *L. Hevesi, J.L. Piquard and H.*

- Wauthier, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 870 (1981)
26. Fully reversible carbon protonation in the hydrolysis of ketene selenoacetals. H. Wauthier, S. Desauvage and L. Hevesi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 738 (1981)
 27. New rearrangements of the adducts formed from allenes and benzeneselenenyl halides. S. Halazy and L. Hevesi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2689 (1983)
 28. Generation of 1-seleno-allyl cations and their reactions with furan and pyrrole. M. Renard and L. Hevesi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3911 (1983)
 29. Selenium-stabilized carbocations. Formation of 2-(phenylseleno)allyl cations and their reactions with furan, pyrrole and thiophene. S. Halazy and L. Hevesi, *J. Org. Chem.*, **48**, 5242 (1983)
 30. α -Selenocarbenium ions: preparation, X-ray molecular structure determination, and ^1H and ^{13}C -NMR spectral characterization. L. Hevesi, S. Desauvage, B. George, G. Evrard, P. Blanpain, A. Michel, S. Harkema and G.J. van Hummel, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3784 (1984)
 31. Selenium stabilized carbenium ions. Lewis acid mediated seleno-alkylation of ketones. K.M. Nsunda and L. Hevesi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4441 (1984)
 32. Regio and stereochemistry of the ZnCl_2 mediated conversion of 3-hydroxyvinyl selenides into 1,3-bis(seleno)-propenes. M. Renard and L. Hevesi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1885 (1985)
 33. Efficient transformations of trithio- and triseleno-orthoesters into ketene dithio- and diseleno- acetals. K.M. Nsunda and L. Hevesi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1000 (1985)
 34. Regiochemistry of the alkylation of selenium stabilized allylic anions. L. Hevesi, K.M. Nsunda and M. Renard, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **94**, 1039 (1985)
 35. Preparation of 3-hydroxyvinyl selenides and 1,3-bis(seleno)-propenes. M. Renard and L. Hevesi, *Tetrahedron*, **41**, 5939 (1985)
 36. Selenium stabilized carbenium ions. Bis (seleno)- and bis (thio)- alkylation of ketones and aldehydes. L. Hevesi and K.M. Nsunda, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6513 (1985)
 37. Equilibrium geometry and proton affinity of vinyl ethers and sulphides by ab initio calculation. K. Ösapay, J. Delhalle and L. Hevesi, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **95**, 93 (1986)
 38. Selenium-stabilized carbenium ions and free radicals. L. Hevesi, "The chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, Vol. 1, Ed. by S. Patai and Z. Rappoport, J. Wiley & Sons, Chichester, p. 307, (1986)
 39. Regiochemistry and solvent effect on the reaction of 1-selenoallyl cations with N-methylpyrrole. M. Renard and L. Hevesi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 688 (1986)
 40. Synthesis of meso- tetravinyl porphyrins through 1-selenoallyl cationic species. L. Hevesi, M. Renard and G. Proess, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1725 (1986)
 41. Aldol-type condensation vs. Vinyl selenide formation from selenoacetals. K. M. Nsunda and L. Hevesi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1519 (1987)
 42. Synthesis of benzimidazolyl selenophenes. Zoltán Zubovics and László Hevesi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1033** (1988)
 43. Synthesis of 1,1-Bis(seleno)-2-alkenes. R. Dieden and L. Hevesi, *Synthesis*, **8**, 616, (1988)
 44. Selenium stabilized carbenium ions: structure and useful reactions L. Hevesi, *Phosphorus and Sulfur*, **38**, 191, (1988)
 45. Experimental and theoretical studies of the gas-phase protonation of vinyl sulfides, and vinyl selenides. K. Ösapay, J. Delhalle, K. M. Nsunda, E. Rolli, R. Houriet and L. Hevesi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5028 (1989)
 46. Reactions of selenium stabilized allylic carbocations with 1-(trimethylsilyloxy)cyclohexene. L. Hevesi and A. Lavoix, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4433 (1989)
 47. Reactions of selenium stabilized allylic carbocations with 1-(trimethylsilyloxy)cyclohexene. L. Hevesi and A. Lavoix, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4433 (1989)
 48. Selenium stabilized carbenium ions as valuable electropiles for carbon-carbon bond formation. L. Hevesi, *Proceeding, The first Chulabhorn Science Congress 1987. International Congress on Natural Products*, **4**, 9 (1989)
 49. A study of the basis set dependence of the geometry and proton affinity for a series of vinyl ethers and vinyl sulfides. K. Ösapay, L. Hevesi, and J. Delhalle, *Int. Quantum Chem. Symp.*, **23**, 453, (1989)
 50. Unusual ^{77}Se NMR behaviour of Lewis acid - selenide complexes. R. Dieden and L. Hevesi, *Bull. Magn. Res.*, **11**, 193 (1989)
 51. The reaction of allyltrimethylsilane with selenium-stabilized carbon electrophiles. B. Herman and L. Hevesi, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4363 (1990)
 52. Recent Advances in the Field of Heterosubstituted Carbenium Ions. A Survey L. Hevesi, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **127**, 687 (1990)
 53. Stereochemical outcome of the reaction involving 1,1-bis(seleno)-4-tert-butylcyclohexanes A. Krief, E. Badaoui, W. Dumont, L. Hevesi, B. Hermans, and R. Dieden, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3231 (1991)
 54. Stability and structure of selenium stabilized carbenium ions L. Hevesi, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **67**, 155 (1992) - (Proceedings of the 6th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, July 9-13, Osaka, Japan)
 55. Synthesis of meso-tetraalkynylporphyrins using 1-seleno-2-alkynyl cation precursors G. Proess, D. Pankert, and L. Hevesi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 269 (1992)
 56. Electrophilic addition of diselenides to alkenes: new synthesis of 1,2-bis(selenides) B. Hermans, N. Colard and L. Hevesi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4629 (1992)
 57. Synthesis of a new chiral porphyrin ligand; its Mn(III) complex as catalyst in asymmetric alkene epoxidation. G. Proess and L. Hevesi, *J. Mol. Cat.*, **80**, 395 (1993)
 58. Synthesis and partial characterisation of a new low gap polymer: poly-2(5)-propenylidenepyrrole L. Hevesi, G. Proess, A. Lazarescu-Grigore, *Synthetic Metals*, **59**, 201 (1993)
 59. Lewis acid mediated reaction of selenoacetals with allylsilanes and allylstannanes: synthesis of homoallyl selenides B. Hermans and L. Hevesi, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **103**, 257 (1994)
 60. Reactions of Selenium Stabilized Carbocations B. Hermans and L. Hevesi in «Organoselenium Chemistry - A Practical Approach», Ed. T. G. Back, Oxford University Press, Chapter 8, 153-172 (1999)
 61. Nickel and palladium catalysed coupling of vinyl selenides with trimethylsilylmethylmagnesium chloride: new synthesis of allyl silanes L. Hevesi, B. Hermans and C. Allard, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6729 (1994)
 62. Peculiarities in the cleavage by methylolithium of unsymmetrical disilanes L. Hevesi and M. Dehon, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8031 (1994)
 63. Graphite-potassium, a New Reagent for the Synthesis of Polysilanes Bénédicte Lacave-Goffin, László Hevesi and Jacques Devaux, *J.C.S. Chem. Commun.*, 769, (1995)
 64. Lewis Acid Activated Reactions of Mixed (O,Se) Acetals with Allyltrimethylsilane and Allyltributylstannane Bernard Herman and László Hevesi, *J. Org. Chem.*, **60**, 6141, (1995)
 65. Generation of C, Si, and Sn Anions Using $[\text{K}^+/\text{K}^-]$ Solutions in THF László Hevesi and Bénédicte Lacave-Goffin, *Synlett*, 1047, (1995)
 66. The synthesis of vinyl- and arylsilicon, -germanium and -boron compounds L. Hevesi, in «Comprehensive Organic Functional Group Transformation», Eds. A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W. Rees, Vol. 2, Chapter 18, Pergamon Press, Oxford, (1995)
 67. Tris(phenylseleno)borane Hevesi, L., in "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New

- York, Vol.8, 5446-5448, (1995)
68. Synthesis of poly(methylphenylsilane) using [K⁺/K⁻] solutions in THF *Bénédicte Lacave-Goffin, László Hevesi and Jacques Devaux, J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 765, (1996)
 69. Synthesis and characterization of new pyrrole containing polysilanes *Hegyves, P., Dispa, J.-F., Hevesi, L., Jeanmart, L., de Mahieu, A.-F., Jambe, B., and Devaux, J., Polymer*, **37**, 1493,(1996)
 70. Kinetic Control in the Cleavage of Unsymmetrical Disilanes *Hevesi, L., Dehon, M., Crutzen, R., and Lazarescu-Grigore, A. J. Org. Chem.*, **62**, 2011 (1997)
 71. Synthesis and Properties of Polysilanes: Versatile New Organic Materials *Bénédicte Lacave-Goffin, László Hevesi, Sophie Demoustier-Champagne and Jacques Devaux, Acta Chim. Hung. - Models in Chemistry*, **136**, 215-236 (1999)
 72. Vinylborane - Vinylchalcogenide Mediated Syntheses of Tri- and Tetrasubstituted Olefins from 1-Alkynes *J. Gérard, E. Bietlot, and L. Hevesi, Tetrahedron Lett.*, **39**, 8735-8738 (1998)
 73. Transition Metal Catalyzed Organochalcogen Chemistry: Regio- and Stereoselective Synthesis of Olefins *I.P. Beletskaya, L. Hevesi, S. V. Amosova, V. A. Potapov, International Memorial I. Postovsky Conference on organic chemistry. Abstracts Book. - Ekaterinburg, P. 182 (1998)*
 74. Electrophile Induced Rearrangement of 1-Alkynylaluminium Ate Complexes *A. Debuigne, J. Gérard and L. Hevesi Tetrahedron Letters*, **40**, 5943-5944 (1999)
 75. Cross-Coupling Reaction of Tributylstannyl Trimethyl Silane with Phenyl 1-Heptynyl Sulfide in the Presence of Pd(dba)₂. *A. V. Martynov, V. A. Potapov, S. V. Amosova, and L. Hevesi, Sulfur Lett.*, **23**, 225-228 (2000)
 76. Chalcogen Electrophile Induced Rearrangement of 1-Alkynyltrialkyl Borates: Controlled Syntheses of Trisubstituted Olefins from 1-Alkynes. *Julien Gérard and László Hevesi, Tetrahedron*, **57**, 9109-9121 (2001)
 77. Cross-coupling of Z-bis(ethylseleno)-ethene with Grignard reagents *A.V. Martynov, V.A. Potapov, S.V. Amosova, N.A. Makhaeva, I.P. Beletskaya, L. Hevesi, J. Organomet. Chem.* **674**, 101-103(2003)
 78. Transformation of β-Chalcogenoalkenylboranes into Tetrasubstituted Olefins. *Julien Gérard and László Hevesi, Tetrahedron*, **60**, 367-381 (2004)
 79. Self-assembled Monolayers of Branched Alkylsilanes on Polycrystalline Titanium Surfaces *D. Cossement, Y. Delrue, Z. Mekhalif, J. Delhalle and L. Hevesi, Surf. Interface Anal.*, **30**, 56-60 (2000)
 80. Comparison Between Different Strategies of Covalent Attachment of DNA to Glass Surfaces to Build DNA Microarrays *N. Zammateo, L. Jeanmart, S. Hamels, S. Courtoy, P. Louette, L. Hevesi and J. Remacle, Anal. Biochem.*, **280**, 143-150 (2000)
 81. Method for Obtaining a Surface Activation of a Solid Support for Building Biochips Microarrays. *L. Hevesi, L. Jeanmart, J. Remacle, European Patent n° 00870184.9-2116, (2000)*
 82. Synthesis of 6-(1'-pyrrolyl)-hexyltrichlorosilane and 6-(1'-pyrrolyl)-hexyltrimethoxysilane: XPS characterisation of their monolayers self-assembled on polycrystalline titanium surfaces. *D. Cossement, C. Pirard, J. Delhalle, J.-J. Pireaux, L. Hevesi and Z. Mekhalif, Surf. Interface Anal.*, **31**, 18-22 (2001)
 83. Electrochemical deposition of polypyrrole films on organosilane-modified ITO substrates *D. Cossement, F. Plumier, J. Delhalle, L. Hevesi, and Z. Mekhalif, Synthetic Metals*, **138**, 529-536 (2003)
 84. Chemical Functionalization of Titanium Surfaces *D. Cossement, Z. Mekhalif, J. Delhalle and L. Hevesi in «Organosilicon Chemistry VI» Ed. By N. Aumer and J. Weis, Wiley-VCH, Weinheim, p. 999-1005, (2005)*
 85. A novel approach to magneto-responsive polymeric gels assisted by iron nanoparticles as nano cross-linkers *M. Czaun, L. Hevesi, M. Takafuji, H. Ihara, Chem. Commun.*, 2124-2126(2008)
 86. Magneto-responsive organogels prepared through surface-initiated atom transfer radical polymerization on iron nanoparticles *M. Czaun, L. Hevesi, M. Takafuji, H. Ihara, , J. Nanosci. Nanotechn.*, **9**, 123-131(2009)
 87. Surface-initiated ATRP of PMMA, PS and diblock PS-*b*-PMMA copolymers from stainless steel modified by 11-(2-bromoisobutyrate)-undecyl-1-phosphonic acid *Isabelle Minet, Joseph Delhalle, László Hevesi, Zineb Mekhalif, J. Colloid Interface Sci.* **332**, 317-326 (2009)
 88. Novel surface-attachable multifunctional initiators: Synthesis, grafting and polymerization in aprotic and protic solvents *Miklós Czaun, László Hevesi, Makoto Takafuji, Hirotaka Ihara, Macromolecules*, **42**, 4539- 4546 (2009)
 89. Preparation of a polyacrylonitrile/multi-walled carbon nanotubes composite by surface-initiated ATRP on a stainless steel wire for solid-phase microextraction (SPME) *Isabelle Minet, László Hevesi, Manuel Azenha, Joseph Delhalle, Zineb Mekhalif, J. Chromatography A*, **1217**, 2758-2767 (2010)
 90. New pyridinone derivatives as potent HIV-1 non nucleoside reverse transcriptase inhibitors *Kiet Le Van,^{1,§} Christine Cauvin,^{2,§,*} Stéphane de Walque,^{3,§} Benoît Georges,¹ Sandro Boland,² Dominique Demonté,³ Valérie Martinelli,³ François Durant,^{2,*} László Hevesi,^{1,*} and Carine Van Lint^{3,*}, J. Med. Chem.*, **52**, 3636-3643 (2009)
 91. Structural and theoretical studies of [6-bromo-1-(4-fluorophenylmethyl)-4(1H)-quinolinon-3-yl]-4-hydroxy-2-oxo-3-butenoic acid as HIV-1 integrase inhibitor *Pierre Vandurm, Christine Cauvin, Allan Guiguen, Benoît Georges, Kiet Le Van, Valérie Martinelli, Christelle Cardona, Gladys Mbemba, Jean-François Mouscadet, László Hevesi, Carine Van Lint, Johan Wouters, Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 4806-4809 (2009)

Toldy Lajos (1921-1996)*

SÓLYOM Sándor**



Toldy Lajos (1921-1996)

A háború utáni magyar gyógyszeriparnak Toldy Lajos egyik meghatározó személyisége volt. A Kárpátalján található Bene faluban született, 1921 szeptemberében, a helyi református pap elsőszülött fiaként. Ez a terület akkoriban Csehszlovákiához tartozott. A család erdélyi eredetű kismemesi família, melynek birtokai Nagyszalonta környékén voltak. Az 1628-ban Bethlen Gábor fejedelemtől kapott nemesi oklevél eredetije a Debreceni Levéltárban található.

Toldy Lajos jó eszű gyermek volt, akit szülei a helybéli iskola elvégzése után a beregszászi gimnáziumba írtattak be. A gimnáziumi jeles érettségi után Toldy Lajos Pestre jött és beiratkozott a Pázmány Péter Tudományegyetem vegyész szakára. Szerény anyagiakkal rendelkező szülők gyermekeként, valamint jó tanulmányi eredménye alapján, az un. Horthy kollégiumban (később ez lett a Maléter laktanya) kapott elhelyezést. A tanulmányok mellett 1942-1944-ig Müller Sándor professzor Szerves Kémiai Intézetében díjtalan gyakornokként dolgozik és propenil-fenol-éterek dimerjeinek, valamint ezek lebontási termékeinek szerkezeti problémáival foglalkozik. Több szerkezetbizonyító szintézist végzett el és néhány lebontási termék szerkezetét is felderítette. E munkából több közlemény is született és alapját képezte Toldy Lajos egyetemi doktori disszertációjának.¹⁻³

A sokoldalú fiatalember a tanulmányok mellett kihasználta jó zongora tudását és esténként bárókban zongorázott, hogy kiadásait fedezni tudja.

1944-ben Toldy Lajost besorozták és a nyugati frontra vitték. Egy bombatámadás során lábsérülést szenvedett, majd francia hadifogságba került. 1946 tavaszán betegen bocsátották haza. A háború a családot is szétszakította, és sok évnek kell eltelnie, mire újra találkozhattak.

Toldy 1946-ban mellhártyagyulladásából felépülve a Richter gyárban jelentkezett munkára, ahol akkor Pillich Lajos volt a főmérnök. Itt Clauder Ottó professzor osztályára került és különféle szintetikus témákban dolgozott 1950-ig, a Gyógyszeripari Kutató Intézet megalakulásáig.⁴

1947-ben Toldy Lajos részt vett a Református Diákszövetség Balatonszárszón rendezett, egy hetes táborozásán, ahol megismert egy Rózsa nevű, 16 éves miskolci lányt és akinek a kezét még abban az évben megkérte. Az esküvőre 2 évvel később került sor. Figyelemre méltó, hogy a csaknem 50 esztendei házasságuk alatt végig magázódtak.

A fiatalasszony kereskedelmi iskolai érettségije ellenére – nyilván az ifjú férj nyomdokain – ugyancsak az ELTE vegyész szakára iratkozott be. Végzés után az Óbudai Goldberger Textil Művek-nél, majd rövidesen az EGYT-ben dolgozott és innen az export osztály vezetőjeként ment nyugdíjba.

1950-ben a minisztérium a magyar gyógyszeripar megerősítésére, eljárások kidolgozására megalapította a Gyógyszeripari Kutató Intézetet egy lakóépületből kialakított székházzal a Rottenbiller utcában. Ide több helyről helyezték át a dolgozókat és Toldy Lajos is ide került. Kezdetben az intézetnek gyakran változtak az igazgatói: Beke Dénes, Gerecs Árpád, Bognár Rezső akadémikusokat követően 1956-ban Vargha László professzor került az intézet élére.

Az 1956-os forradalom Toldy Lajost is megérintette, de egy percig sem gondolt a külföldre távozásra. Mindig azt mondta, hogy „Mi lenne ebből az országból, ha minden magyar elhagná, aki tenni tud érte valamit”. Toldy a Gyógyszeripari Kutató Intézetben (a név később változott csak Gyógyszerkutató Intézetre) a 60-as évek elejéig beosztott kutatóként dolgozott (1956-tól Vargha professzor osztályán), ezután tudományos osztályvezető lett, 1971-től pedig tudományos igazgatóhelyettesként vezette az intézet kutatásának jelentős részét. 1989-ben vonult nyugdíjba, de címzetes igazgatóként továbbra is részt vett az Intézet életében.

* Az MTA Gyógyszerkémiai és Gyógyszer-technológiai Munkabizottságának egri szimpóziumán, 2006. szeptember 18.-án, az un. „esti beszélgetések” keretében elhangzott megemlékezés felhasználásával.

** Dr. Sólyom Sándor DSc, e-mail cím: sandor.solym@freemail.hu

Toldy Lajos fiatalabb korában rendszeresen síezett, teniszezett és szenvedélyesen vitorlázott. Később gyakran járt munka előtt a Rudasba, vagy a Széchenyibe úszni. Mondogatta is, hogy a legjobb gondolatok mindig a gőzben jutottak eszébe. Sajnálatos módon ezt a szellemileg és testileg is fiatalos embert később két operáció lelkiileg nagyon megviselte, legyengült és 1996 tavaszán távozott közülünk.



Toldy Lajos és lánya

Ha csak egy szóval akarnánk jellemezni Toldy Lajos szakmai életútját és tevékenységét, csak annyit kéne mondani, hogy rendkívül sokoldalú volt.

A Gyógyszerkutató Intézet kezdeti feladatainak megfelelően nagy volumenű gyártási technológiák kidolgozására, felülvizsgálatára és új gyógyszerek kutatására egyaránt szükség volt. Toldy Lajos kezdetben antituberkulotikus hatású kemoterapeutikumokkal foglalkozott. Amellett, hogy néhány ismert gyógyszer (pl.: *p*-acetamino-bezaldehid-tioszemikarbazon (Thiomucid), izonikotinsav-hidrazid (Isonicid)) ipari szintézisét sok új, praktikus megoldással kidolgozták, már kezdetől szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatokat is végeztek rokon szerkezetű új vegyületeken. Ezekben a munkákban Ivánovics György akadémikus és Koczka István voltak a biológus partnerek.⁵

A magyar gyógyszeripar háború utáni gyors fejlődését és megerősödését valamint a sok esetben jelentős exportot jórészt a Magyarországon érvényben lévő eljárás szabadalmi védelem tette lehetővé. Ez azt jelentette, hogy egy új gyártási eljárás – az előnyök megfelelő bizonyításával – szabadalmi védelmet nyerhetett és a termék gyárthatóvá, valamint adott esetben exportálhatóvá is vált. Erre jó példa a Suprastin

(Synopen) antihisztamin szintézise az 50-es évek közepén, amikor is Toldy és munkatársainak egy, az eredetinelőnyösebb és jobb hozamú szintézist sikerült kialakítaniuk. Emellett minden ilyen munka új analógok előállítását és biológiai vizsgálatát is lehetővé tette és Toldy Lajos ezeket a lehetőségeket minden alkalommal ki is használta.⁶

Toldy Lajos Vargha professzor osztályán kezdetől részt vett a daganat-gátló hatású cukorszarmazékok kutatásában.⁷ Többek között új szintézist dolgozott ki a Degranol előállítására, mely hozzájárult a vegyület szerkezetigazolásához, másrészt lehetővé tette a szerkezet – hatás összefüggések tanulmányozásához szükséges más klór-etil-amino-cukoralkoholok előállítását. E munkákhoz kapcsolódtak az L-idittel végzett benzázolási kísérletek, melyek alapján egy, a cukoralkohol-acetálok szerkezetére vonatkozó törvényszerűség korlátaira mutatott rá.⁸ Ebből a munkából állította össze kandidátusi disszertációját 1958-ban, melyért az MTA Akadémiai jutalomban részesítette.

1955-től kezdett el a központi idegrendszerre ható vegyületekkel foglalkozni. Kollégáival együtt lényegében a hazai fentiazin ipart teremtették meg azáltal, hogy új eljárásokat dolgoztak ki a klórpromazin (Hibernál), promethazin, diethazin és thilatazin előállítására.⁹ Ilyen előzmények alapján ezúttal is sor került analóg kutatásokra és megszületett a major trunkvilláns Frenolon, melyért 1965-ben Dr. Borsy Józseffel és Dr. Dumbovich Borissal együtt az Állami Díj I. fokozata kitüntetését nyerték el.¹⁰

Nemcsak a kitüntetés okozott Toldy Lajosnak nagy örömet ebben az évben, hanem az is, hogy ekkor sikerült először az egész, Amerikától a Kárpátaljáig szétszóródott családot Budapesten összegyűjteni. Állítólag az Állami Díjjal járó jutalmat teljeseen felemésztette a vendéglátás.

Elméletileg is érdekes a fentiazin kutatás folytatása. Ugyanis egyes származékok komplex hatását vérnyomáscsökkentő, valamint koronáriaér tágító hatás is kísérte. Számos új vegyület előállításával megkísérelték e hatásokat szétválasztani és figyelemre méltó eredmények születtek. Közben tartós hatású neuroleptikumok kifejlesztésével is próbálkoztak és az egyik származék előrehaladott fejlesztési fokra is eljutott. A piperazin-gyűrűt tartalmazó fentiazin származékok irányították Toldy Lajos figyelmét a gyomorfekély gátló hatású piperazin származékokra és ezen a területen is találtak érdekes vegyületeket.

A fentiek azt is mutatják, hogy Toldy sokszor az analóg kutatás módszerével fordult új vegyületsaládok, illetve hatástani területek felé. A 60-as évek végén a számos hatóanyagban előforduló guanidin és tiokarbamid-izotokarbamid kötésrendszerek hasonlósága alapján (manapság bioizosztéráról beszélünk adott esetben) 2-amino-2-tiazolin, valamint hasonló 1,3-tiazin vegyületeket kezdett el munkatársaival szintetizálni. E munkák során többek között *cis*-*trans* izomereket, különféle tautomériákat és acilcsoport-vándorlásokat figyeltek meg és számos közleményben tették közzé az eredményeket.¹¹⁻¹³ Hatástani szempontból több érdekes vegyület is született, melyek közül gyógyszerjelölt ugyan nem emelkedett ki, de pl. egy tremorigén anyag ma is a farmakológia eszköztárában használatos. Toldy Lajos e munkákból állította össze 1971-ben „nagydoktori” disszertációját, mellyel a rákövetkező

évben megszerezte a kémiai tudomány doktora címet. Ezekben az években munkatársaival újra foglalkozott potenciálisan antituberkulotikus hatású vegyületekkel¹⁴ és e munkák során egy elméletileg is érdekes intramolekuláris, un. nem-kötő S-O kölcsönhatást mutató új heterociklust is találtak.¹⁵

Toldy Lajos egész pályafutása alatt előszeretettel foglalkozott szteroid-kémiai problémákkal¹⁶ valamint a gyógyszerkutató általános vonatkozásaival is.¹⁷ Az 50-es évek elejétől intenzív kutatás folyt, mind a Kőbányai Gyógyszerárú-gyárban, mind a Gyógyszerkutató Intézetben arra vonatkozólag, hogy miképpen lehet biztosítani az egyre növekvő szteroid ipar alapanyagait. Először az egyes paradicsom fajtákból izolált tomatidin androsztán-dionná történő lebontásával foglalkozott, majd az androsztán-dion ösztronná alakításának lehetőségeit tanulmányozta. Később egy másik szteroid alkaloida, a szolaszodin is potenciális szteroid alapanyagának bizonyult. A rendelkezésre álló szteroid alkaloida vegyületek módját nyújtottak a mindkét vegyületre jellemző spiro-amino-ketál oldalláncok térszerkezetének tanulmányozására. Toldy Lajos előbb a két rokon vegyület alapvető reakciói között jellegzetes különbségeket figyelt meg, majd Radics Lajossal közösen publikált NMR vizsgálati eredményeket, melyek mindkét vegyület szerkezetéhez értékes adatokat szolgáltatottak. Többek között figyelemre méltó eredményként a szolaszodin estében stabil N-formil rotációs izomereket sikerült elkülöníteniük.^{18,19} A kapott eredményeknek egy része a jól ismert Fieser: Steroids kézikönyvbe is bekerült.

A 60-as évek második felétől a Kőbányai Gyógyszerárú-gyárral közösen beindult a 19-norszteroidok totálszintézisének tanulmányozása, melynek egyik irányítója volt. Munkatársaival együtt független szintézist

dolgoztak ki a norgestrel nevű antikonceptív előállítására, mely később többek között az Ovidon, Rigevidon és Postinor készítmények hatóanyaga lett. A 70-es évek végén aldoszteron antagonistá hatású új spiro-szteroidok kutatását kezdeményezte és ezen a területen is több találmányi bejelentésre és közleményre került sor.²⁰ Munkatársainak egy része azonban továbbra is várhatóan bioaktív heterociklusos vegyületek, mint pl.: pirimidinek²¹ és 1,5-benzodiazepinek,²² illetve szteroid modellek előállításán dolgozott.²³

Toldy Lajos pályafutása során más jelentős reprodukciós témákban is részt vett, ilyenek voltak pl.: B₁-, C-vitamin, clotrimazol, zitazonium, cimetidin, klórhexidin. Része volt továbbá a Tobanum, egy eredeti béta-blokkoló hatóanyag kifejlesztésében, valamint új kefalosporinok kutatásában is.

Toldy Lajos kiemelkedően eredményes kutató munkáját kitüntetések egész sorával ismerték el. 1955-ben a „Vegyipar Kiváló Dolgozója”, 1960-ban a „Szocialista Munkáért Érdemérem” kitüntetést kapta. A „Kiváló Feltaláló” címet háromszor is (1960, 1982, 1984) elnyerte. 1961-ben „Akadémiai Jutalom”-ban részesült. További kitüntetései: 1965: Állami Díj, I. Fokozat, 1975: „Munka Érdemrend” arany fokozata, 1975: a „Nehézipar Kiváló Dolgozója”, 1990: „Magyar Köztársaság Csillagrendje”

E megemlékezés szerzője fiatal vegyészként 1965-ben került a Gyógyszerkutató Intézetbe Toldy Lajos osztályára és rövid, másutt eltöltött időszaktól eltekintve lényegében Toldy nyugalomba vonulásáig, végig együtt dolgoztak. Fiatalabb munkatársait Toldy szeretettel és megértéssel, sokoldalúan támogatta, tudományos munkájukat előbb irányította, majd önállósodásukat követően is folyamatosan figyelemmel kísérte és hasznos tanácsaival, valamint lankadatlan és erélyes buzdítással segítette pályafutásukat.



Toldy Lajos munkatársai körében

Mi az amit mi, tanítványai Toldy Lajostól feltétlenül tanulhattunk? Mindenek felett szakmaszeretettel! Főnként különösen méltányolta ifjabb kollégái önálló ötleteit, kezdeményezéseit és mindig ezek kidolgozására buzdított. Igyekezett a lehetőségekhez képest a maximális kutatási szabadságot és védelmet biztosítani. Mai fejjel visszagondolva ez az új kémiai felismerések és a tudományos fokozatok megszerzése szempontjából is nagyon előnyös volt.

Toldy Lajos alapvetően zárkózott ember volt, de baráti társaságban beszédesebb lett és jellegzetes szarkasztikus humora, a szülői házból hozott biblikus műveltsége, valamint egzotikus utazásain összegyűlt élményeire való visszaemlékezései sokunknak emlékezetes együtt töltött órákat ajándékozott.

Közlemények (Válogatás)

- Müller, A.; Hauer, M.; Toldy, L.; Rácz, Z.: Bis-(propenyl-phenoläther) XI. *Ber.* **1944**, 77B, 766.
- Müller, A.; Toldy, L.; Rácz, Z.: Bis-(propenyl-phenoläther) XII. *Ber.* **1944**, 77B, 777.
- Müller, A.; Toldy, L.; Halmi, G.; Mészáros, M.: The synthetic stereoisomer of diisohomogenol, diisoeugenol diethylether and methanethole. *J Org. Chem.* **1949**, 16, 481.
- Clauder, O.; Toldy, L.: Tuberkulostatikus anyagok III. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1950**, 56, 451.
- Toldy, L.; Nógrádi, T.; Vargha, L.; Ivánovics, G.; Koczka, I.: Untersuchungen über Antibiotika I. Thiosemicarbazone, Hydrazide. *Acta Chim Acad. Sci. Hung.* **1954**, 4, 303 .
- Toldy, L.; Kraut, M.; Vargha, L.: Investigations of antihistamines II. Simple new synthesis of ethylenediamine derivatives. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1958**, 15, 265 .
- Vargha, L.; Toldy, L.; Fehér, Ö.; Lendvai, S.: Synthesis of new sugar derivatives of potential antitumor activity. Part I. *J. Chem. Soc. London* **1957**, 805.
- Toldy, L.; Vargha, L.: Über Benzal-Derivate des L-idits. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2694 .
- Toldy, L.; Fabricius, I.: New synthesis of Chloropromazine. *Chemistry and Industry* **1957**, 665.
- Toldy, L.; Borsy, J.; Dumbovich, B.; Tóth, I.: Über Phentiazinderivate IV. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1964**, 42, 351.
- Tóth, G.; Tóth, I.; Toldy, L.: Über die Struktur und cis-trans Isomerie von S-Alkylisothioharnstoffen und ihren Salzen. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 5299.
- Toldy, L.; Sohár, P.: Über die Synthese und Oxydation von 2-Imino-3-R-thiazolidinen und ihrer Thiazin-analogen. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 181.
- Sohár, P.; Toldy, L.; Faragó, K.: The structure of carbethoxy and acetyl derivatives of 2-arylamino-thiazolines, -thiazines and 1-aryl-2-imino-thiazolines. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1973**, 75, 111.
- Sólyom, S.; Koczka, I.; Tóth, G., Toldy, L.: Thiocarbamidderivate mit tuberkulostatischer Wirkung I. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1971**, 68, 93.
- Sólyom, S.; Sohár, P.; Toldy, L.; Kálmán, A.; Párkányi, L.: On the formation of a new heterocyclic ring system: reactions and crystal structure of 3-benzoylimino-4-methyl-perhydro-1,2,4-oxathiazine. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4245.
- Toldy, L.: Untersuchungen mit Tomatidin I. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1958**, 16, 403.
- Toldy, L.: Gyógyszerkutatásunk problémái és távlatai. *Magyar Tudomány*, **1972**, 17.
- Toldy, L.: Chemie und Biochemie der Solanum-Alkaloide. *Tagungsberichte Nr. 27, Deutsche Akademie der Landwirtschaftswissenschaften zu Berlin*, **1961**, 147.
- Toldy, L.; Radics, L.: Isolation of rotational isomers of an amide. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 39, 4753.
- Sólyom, S.; Szilágyi, K.; Toldy, L.: Neue 17-Spirosteroido III. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1001.
- Reiter, J.; Toldy, L.: Pyrimidine derivatives III. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1974**, 83, 95.
- Zubovics, Z.; Fehér, G.; Toldy, L.: Untersuchungen über die Synthese von 1,5-Benzodiazepinen. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, 92, 293.
- Fehér, G.; Toldy, L.: Synthesis of steroid models. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1984**, 115, 351.