



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

■ Sanofi-Chinoin Zrt.

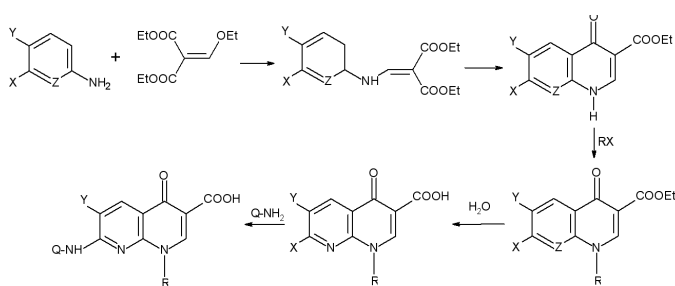
Új szintézisek a Chinoin Kémia 10 üzemében

Második rész

Folytatjuk a Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára (ma: Sanofi-Chinoin Zrt.) Kémia 10 üzemében 1968 és 1993 között folyó fejlesztőmunka ismertetését. Az itt bemutatott új kémiai eljárás legtöbbje szabadalmi oltalmat nyert, néhány azonban nem. Ez utóbbinak az az oka, hogy az eljárás tulajdonosa a magyar szabadalmi törvény adta lehetőséggel élve, „know how”-ra való hivatkozással, a módszert titkosította. 20 év után ezek már nem képeznek titkot. Ezen időszak volt az élénk fantáziára és a széles körű szakmai ismeretekre épülő generikus kémia fénykora, ekkor még nem lévén anyagszabadalom, ha valaki elő tudott állni egy olyan szintézissel, amely korábban még senkinek nem jutott eszébe, akkor rögtön piaci szereplővé válhatott.

Oxacinok szintézise

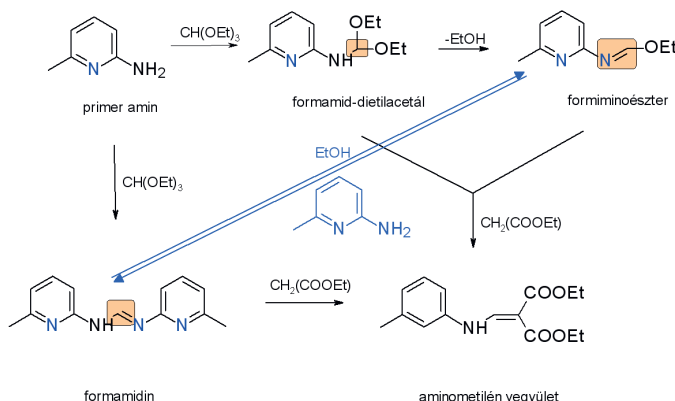
A Gram-negatív kórokozók ellen is hatásos 4-kinolon (1,8-naftiridon)-3-karboxsavak szintézise az alábbi lépésekből állt össze: aminometilénmalonészter előállítása → ennek biciklussá zárása → N-alkilezés az 1-s pozícióban → aminálás a 7-s helyen (7. ábra).



7. ábra. Oxacinok szintézise

Az aminometilén-vegyületeket kezdetben kényelmi szempontból C–C–N kötési sorrendben állították elő, s ennek megfelelően kiindulási anyagként a drága és nehezen szintetizálható etoximetilénmalonésztert (EMME) használták. Tekintettel arra, hogy egy amin és valamilyen orto-hangyasavészter közötti reakció kvantitatíve lejártszódik, jobbnak tartottuk az N–C–C kapcsolási sorrendet követni (8. ábra).

További motiváció volt, hogy az előbb említett két anyag reagáltatásából keletkező termékek: amidacetálok, iminosavészterek és amidinek, továbbá a más módon szintetizálható alkoximetilén- és klórmetilénammónium-sók felfoghatók nitrogénanalóg karbonilvegyületekként, amelyek elektrofil karakterüknek meg-

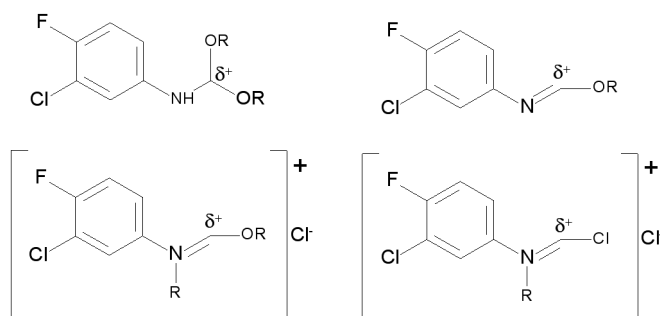


8. ábra. Aminok reakciója ortho-hangyasav-észterekkel

felelően képesek addicionálódni a nukleofil hajlamú enolizált malonészterre (9. ábra).

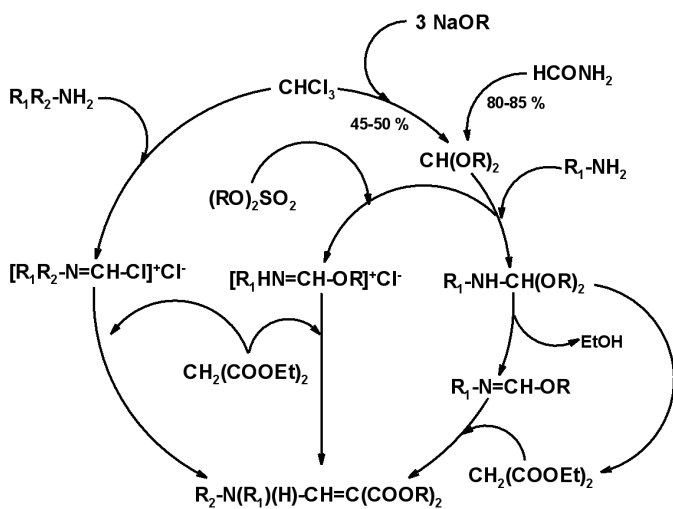
Amikor egy aromás primer aminor orto-hangyasavtriilészterrel reagáltattunk kénsav jelenlétében, akkor meglepő módon egy N-aryl-N-etilformamidot kaptunk, amelyet hidrolizálva szek. aminhoz jutottunk. Az előbbi dialkilszulfáttal vagy trialkiloxónium-fluoroboráttal reagáltatva alkoximetilénammónium-sót kaptunk, amelyet alkoholos Na-alkohollal kezelve N,N-diszubsztituált formamiddiacetáthoz jutottunk. A Reimer–Tiemann-reakció adaptációjával kloroformból és szek. aminből klórmetilénammóniumkloridot szintetizáltunk. Ez utóbbi két sószerű vegyületből, hogy addícióra készteszük, a kationos (elektrofil) részt szabaddá kellett tenni, amire legalkalmasabbnak egy alkálihidroxid oldattal való kezelés tűnt. Azonban, elkerülendő a formilcsoport-hoz vezető reakciót (OH⁻-ion nukleofil támadása az elektrofil metilén-szénatom ellen), az ammóniumsó és a malonészter elegyét

9. ábra. Nitrogénanalóg karbonilvegyületek





lúgoldat helyett *újszerűen* toluolban szuszpendált finom eloszlású szilárd NaOH feleslegével kezeltük, hasznosítva ennek enolizáló és szikkasztó hatását (egy mól víz keletkezik a reakcióban). A fenti nitrogénanalóg karbonilvegyületek és egy aktív metilén-csoport tartalmazó malonészter (ciánecetszter) között lejátszódó folyamatokat a *Knoevenagel-reakció* kiterjesztésének tekintetjük (10. ábra).



10. ábra. Nitrogénanalóg Knoevenagel-reakciók

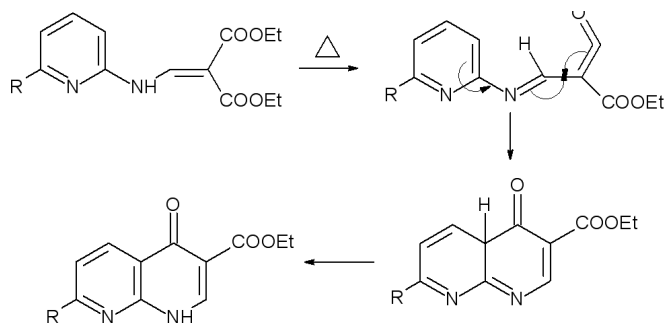
Az előzőekben vázolt lehetséges megoldások közül az az eljárás lett az üzemi befutó, amelyben ekvivalens mennyiségű primer vagy szekunder aromás aminos, ortohangyasavészter és malonészter elegyét Na-acetát/ecetsav puffer jelenlétében forraltunk a reakcióban keletkező alkohol kidesztillálása mellett. A terméket metanolból kristályosítottuk. A termelés kvantitatív volt [26]. Ezzel a módszerrel PAMM-ből (pikolilaminometilénmalonát) a saját felhasználásra szánt (200 t) mennyiség mellett további 500 t gyártottunk évente exportra. A módszer kiválóan működött más aminosmetilénmalonészter típusú molekulák szintézisében is [27] [28].

A PAMM-gyártás kiindulási anyagát, az *aminopikolint* módosított Csicsibabin-reakcióval állítottuk elő. Elkerülendő a hidrogéngáz fejlődését, a reakcióban σ -komplexből keletkező hidrid-aniont egy oxidálószerrel, nátriumnitráttal fogtuk meg.

Ha az *Oxolinsav* intermedier 3,4-metiléndioxinitrobenzolt etanolban hidrogéneztük úgy, hogy a palládiumkatalizátort több részletben szobahőmérséklet helyett 70–80 °C-on adagoltuk a reakcióelegybe, akkor nem várt módon 3,4-metiléndioxianilin helyett *N-etil-3,4-metiléndioxianilint* kaptunk. Az így nyert szek. aminból indítva az *Oxolinsav* szintézisét, az *N-etilezési* reakciót meg lehetett spórolni.

A biciklus kialakítására két út lehetséges: aminosmetilén-vegyületből kiindulva cikloacilezéssel (Nalidixsav, Oxolinsav, Norfloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin), β -ketosav-észterből pedig cikloaminálással (Ciprofloxacín). Az 1,8-naftiridon-gyűrűt csak termikusan ($T > 250$ °C), a kinolon-gyűrűt pedig termikusan és savas milióben lehet előállítani.

A Nalidixsav intermedier pikolilaminometilénmalonátot (PAMM) csak max. 5%-os oldatban lehetett ciklizálni a töményebb oldatokban tapasztalt nagyfokú kátrányosodás miatt. Ez nagyon kedvezőtlen volt, mert nagy mennyiségű oldószert (95%) kellett 250 °C fölé melegíteni. Miután tisztáztuk a gyűrűzáródás lehetséges mechanizmusát – az észtercsoport pirolitikus bomlást szenved, és egy alkoholmolekula kilépésével egy iminoketén köz-



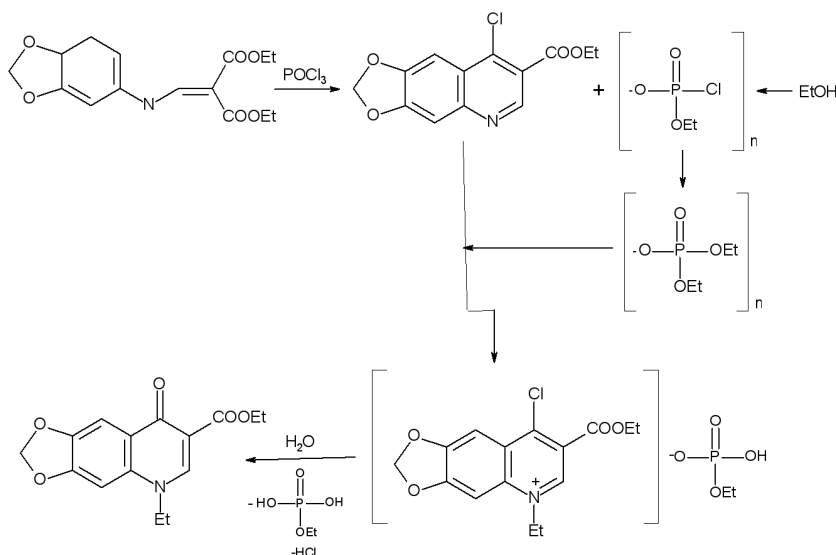
11. ábra. Termikus ciklizáció mechanizmusa

benső termék keletkezik, amelyet aztán szinte pillanatszerűen egy (4+2) cikloaddíció követ, végül egy 1,5-protonvándorlással alakul ki az 1,8-naftiridon-gyűrű -, megkomponáltunk egy nagyon hatékony technológiát a célvegyület előállítására (11. ábra).

Egy indukciós fűtésű készülékben (4000 l) 0,5 rész Dawtherm A-t reflux hőmérsékletre (256 °C) melegítettünk, és ehhez csurgattunk a hőfok tartása mellett 0,5 rész Dawtherm A-ban 140 °C-on oldott 1,0 rész PAMM-ot. 15 perc utóreagáltatás után hűtéssel és centrifugálással nyertük ki a terméket. Az adagolós technikával biztosítani tudtuk, hogy a pillanatszerűen képződő és kumulált kötési rendszere miatt igen reakcióképes iminoketén koncentrációját a ciklizáció egész ideje alatt „meghígítva” zérus közelében tartjuk, kivédve így a kátrányosodást. A sarzsnagyság 1900 kg gyűrűzárt termék volt. Ezzel a módszerrel a naftiridinésztert gyártó üzem kapacitását az évi 40 tonnáról 200 tonnára tudtuk növelni. Ebben az eljárásban a szubsztrátum:oldószer arány 5:95-ről 1:1-re változott. Ez tette lehetővé, hogy a múlt század 70-es, 80-as éveiben a Chinoin a világ legnagyobb Nalidixsav előállítója legyen. Ez volt a mi egyik nagy titkunk!

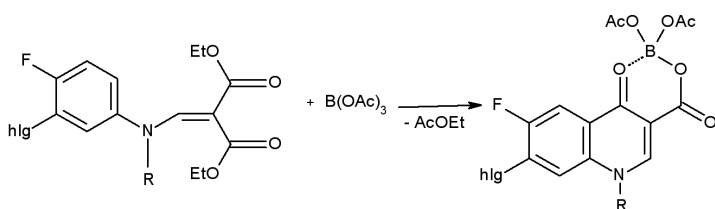
A 4-kinolon biciklust a megfelelő aminosmetilén-vegyületből POCl₃-ban történő forralással alakítottuk ki. Ilyenkor 4-klórkinolin-származék keletkezik, és a klóratom hidrolízisét (erre szükség van, hogy visszaálljon a kinolonszerkezet, hogy a nitrogénatom alkilezhető legyen) *újszerűen*, az észtercsoport károsodása nélkül, nátriumacetátrihidrát etanolos oldatával valósítottuk meg (egyébként a keletkező sav is fogyasztana alkilezőszert, ami veszteség) [29]. Egy másik érdekes megoldásban a gyűrűzáródási reakcióelegyet etanol nagy feleslegével bontottuk meg, amikor is különböző polimerizációs fokú, jó alkilező szernek tekinthető polifoszorsavetilészterek elegye is keletkezett, így az illó részek kidesztillálása után visszamaradó részt 150 °C-ra melegítve egy etilcsoporttal kvaternerizálni tudtuk a 4-klórkinolin-gyűrűben levő 1-es nitrogénatomot. Ennek savas hidrolízise szolgáltatja az *Oxolinsavat*. Ily módon egy korábban hulladékként kezelt anyag hasznosításával (az intermedier MAMM gyártásból származó melléktermék etanollal) egy edényben tudtuk megvalósítani a ciklizációt és az *N*-alkilezést (a közvetlen költségek 40%-kal csökkentek). 1-alkil-4-kinolonok szintézisére mi alkalmaztuk *először* az *N*-kvaterner-kinolin-vegyületen keresztüli reakciót (12. ábra) [30].

Felfedeztünk egy új módszert *N*-fenil-*N*-alkilaminometilénmalonészterek ciklizálására. Amikor az ilyen szerkezettel rendelkező molekulákat bórtriacetát ecetsavas oldatával melegítettük, akkor a 4-kinolon-3-karbonsav bórkelát komplexét kaptuk kristályos formában (ciklizáció és kelátképzés egy edényben). Ez rendkívül kedvező, ha az Oxacin típusú molekulában, a 7-es pozícióban aminhelyettesítés van, mert ezt egy halogén \rightarrow nitrogén cserével lehet megvalósítani. A kelátkomplexben az elektronhiányos



12. ábra. Alkilezés kvaterner vegyületen keresztül

bóratom konjugációban van a 7-es szénatommal növelve annak elektrofil jellegét (nő a szubsztitúció szelektivitása, ha 6-fluor helyettesítés is van a 4-kinolon-molekulában (pl. Norfloxacin, Pefloxacin, Ciprofloxacin) (13. ábra).

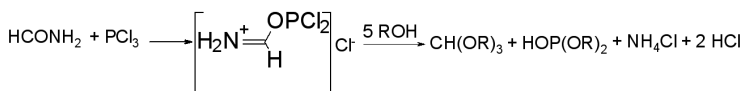


13. ábra. Kinolon-gyűrű és bórkelát komplex kialakítása bórtriacetáttal

A bórkomplexet acetonitrilben oldva az aminálás elvégezhető. Végül hidrolízissel megfelelő 1-alkil-7-amino-6-fluor-4-kinolon-3-karbonsavhoz jutunk [31].

Az Oxacinok N-etilezését a Chinoinban szabadalmi okokból magas forrpontú (< 200 °C) alkilezőszerekkel, trietilfoszfáttal és dietilfoszfittal valósították meg (az originátor szabadalmában 200 °C-nál limitálták az alkilezés felső határát; ez óriási hiba volt). A dietilfoszfit szintézisére kidolgoztunk egy nagyon érdekes módszert. Az aminometilén-vegyületek szintézisében használt ortho-hangyasavészterek előállítására ismert volt az a módszer, amely szerint formamid és benzoilklorid reakciójában keletkező O-benzoilmetilénammóniumkloridot alkoholokkal bontanak meg. Mi ezt úgy módosítottuk, hogy a benzoilkloridot a jóval olcsóbb foszfortrikloriddal helyettesítettük, a képződött immóniumsót alkoholok nagy feleslegével kezeltük reakcióközegként benzint alkalmazva, amelyben a keletkező sósavgáz nem tud szolvatálódni, tehát kipezsges a rendszerből (nincs szükség savmegkötőre), és így ortho-hangyasavtriészter mellett dialkilfoszfit is keletkezett (14. ábra).

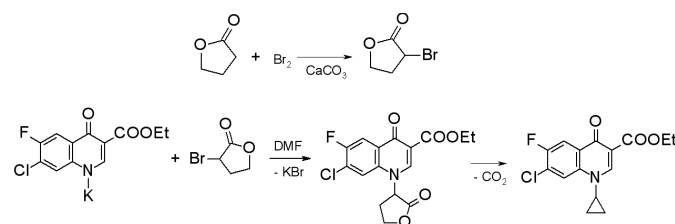
14. ábra. Ortho-hangyasavészter és dialkilfoszfit együttes szintézisé



Etanol esetében azt a desztillátumot használtuk el, amely az aminometilén-vegyület gyártása során melléktermékként keletkezett. Az etilszármarazékok forrpontjában kb. 60 °C a különbség, tehát vígan szétfrakcionálhatók (a termelés ortoészterre 80–82%, dialkilfoszfitra 78–80%). Ily módon két legyet sikerült leütni egy csapással [32]! A módosított ortoészterképzési reakciót a későbbiekben nagy haszonnal tudtuk alkalmazni a csontritkulás elleni originális találmány, az Ipriflavin szintézisében szerepet játszó ortho-hangyasavtriészter előállításakor. Az új eljárás hozama 30%-kal előz minden korábban ismert ortho-hangyasavészter szintézisére szolgáló módszert.

A Ciprofloxacin felfedezése új ciklizálási és alkilezési módszer megalkotására készítette a feltalálót, mert a leginkább számba vehető ciklopropilcsoportot tartalmazó alkilezőszer, a ciklopropilbromid nem hajlandó elektrofilként viselkedni. Ezért kerülőútra kényszerültek: egy többlépcsős eljárással β-ketoésztert szintetizáltak, amelyből etoximetilén-vegyületen keresztül ciklopropilamminnal aminometilén molekulát képeztek, amelyet azután lúg jelenlétében ciklizáltak.

Egy érdekes gondolattal sikerült visszakerülni a cikloaminálásra az egyszerűbb cikloacilezésre. Felhasználva azt az ismeretet, hogy a dipoláris aprotikus oldószerben erős nukleofil tulajdonsággal bíró halogénidek képesek felnyitni egy laktongyűrűt, a megfelelő aminometilén-vegyületből cikloacilezéssel előállított 4-kinolon molekula N-káliumsóját (laktim-laktám tautomerizáció) DMF-ben brómbutirolaktonnal reagáltattuk. Ekkor megtörtént a szubsztitúció butirolaktonnal a nitrogénatomon, majd a reakcióban keletkezett káliumbromid hatására a laktongyűrű felnyílása, amelyet egy dekarboxileződés követett, végezetül a visszamaradó karbanion intramolekulárisan ciklopropil-gyűrűvé záródott (15. ábra).

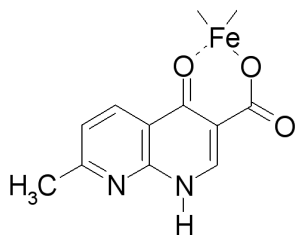


15. ábra. Ciklopropil-gyűrű kialakítása butirolaktonnal

E reakció felfedezésével minden Oxacin típusú molekulát egy-séges stratégiával tudtuk szintetizálni, nem kényszerültünk kerülőútra. Ezzel a módszerrel a Bayernél 45%-kal olcsóbban tudtunk Ciprofloxacin szintetizálni. Sajnos a módszer kidolgozása után nem sokkal tulajdonosváltás történt a Chinoinnál, és profiltisztítás okán az Oxacin témát törölték. Az említettekén kívül kidolgozott laboratóriumi eljárásokkal rendelkezünk Ofloxacin, Levofloxacin, Sparfloxacin és Moxifloxacin szintézisére is.

A fehér Nalidixsav felfedezése

A Nalidixsavat az USA-ban sárgásfehér (yellowish) anyagként törzskönyvezték. Mi megállapítottuk, hogy a Nalidixsav hófehér anyag, a termék elszíneződését a melléktermékként jelen levő vas-kelátkomplex okozza (16. ábra).



16. ábra. Nalidixsav Fe(III)-kelátkomplex

Eljárásokat dolgoztunk ki a sárgás színű Nalidixsav kifehérítésére. Az egyikben alkalmaztuk azt az analitikai módszert, amelyet „azonos anionú sók oldószeres elválasztása” névvel jelölnek (pl. vas(III)-rodanid kirázása amilalkohollal) [33]. Eszerint a színes Nalidixsavat híg ammóniumhidroxid oldatban oldottunk, ehhez vízben korlátoltan oldódó n-butanol adtunk, majd ecetsav adagolásával kicsaptuk a terméket. A kiszűrt anyag színe hófehér volt, a két fázisra elkülönülő anyalúg szerves része viszont sárgán tüdőkölt [34]. Megjegyzendő, hogy a Fe(III)-nalidixát komplexben olyan nagy a koordinatív erő, hogy Na-nalidixát oldattal borok vastartama is titrálható, pedig azokban igen feszes a vasion illeszkedése [35]. Ez az oka annak, hogy ebben az esetben az egyébként hatásos komplexképzők (pl. Selecton B, Complexon) használata vastalanításra sikertelen. A másik vastalanítási technológia kidolgozásánál abból a tényből indultunk ki, hogy a Fe(III)-ion koordinációs száma 6. A Nalidixsav vaskomplexében ebből csupán 4 foglalt, tehát ha olyan oldószerből kristályosítanánk át a sárgás Nalidixsavat, amely nemkötő elektronnal is rendelkezik, akkor lenne esély arra, hogy az a vasionnal datív kötést kialakítva a Nalidixsav vaskomplexét oldatban tartsa. Ennek a kívánalomnak tökéletesen megfeleltek a különböző magasabb forráspontú amid típusú oldószeresek: dimetilformamid, N-metilpirrolidon, dimetilacetamid. A gondolat kivitelezése nagyon egyszerű volt. A sárgás színű Nalidixsavat kétszeres mennyiségű oldószerben melegítéssel feloldottunk, majd minden kezelés nélkül visszahűtöttük az oldatot. A kiszűrt nedves anyagot híg ammóniumhidroxidban oldottuk, szénrel dehidáltuk, majd ecetsavval kicsaptuk az immáron fehér terméket. A módszer Oxolinsav esetében is hasonlóan működött [36]. A fehér Nalidixsav megjelenése a piacon akkora világszenzáció volt, hogy a Takeda 140 tonnát rögtön lekötött az éves termelésünkéből, és hajlandó volt érte 40% felárat is fizetni. Az első 5 évre kalkulált megtakarítás Nalidixsavra és intermediereire vetítve a múlt század hetvenes éveiben akkori áron számolva több mint 1,2 milliárd forint volt. A Chinoin történetében ez volt a valaha megvalósult, legnagyobb értékű megtakarítás. Nalidixsavat (160 t/év), Oxolinsavat (20 t/év), Norfloxacin (10 t/év) és Pefloxacin (3 t/év) a Chinoin több mint 20 éven át gyártott. Az eredetileg 12 t/év Nalidixsav kapacitásra tervezett ún. AD-csarnokba, az új technológiáknak köszönhetően, mindezek átalakítás nélkül befértek.

Az oxacin típusú molekulák egységes stratégiával történő szintézisét lehetővé tevő, a 4 alapreakcióra (aminometilén-vegyület előállítás, cikloacilezés, N-alkilezés, 7-aminálás kelát-komplexből) általunk megalkotott, szabadalmakba foglalt eljárások közel kvantitatív hatásfokkal működnek, s ezek jelentik azokat az „alapszabadalmakat” – és nem mások –, amelyek révén a Chinoin vezetővé vált a 4-kinolon-3-karbonsav szerkezetű kemoterapeutikumok piacán.

Új Ipriflavin szintézisek

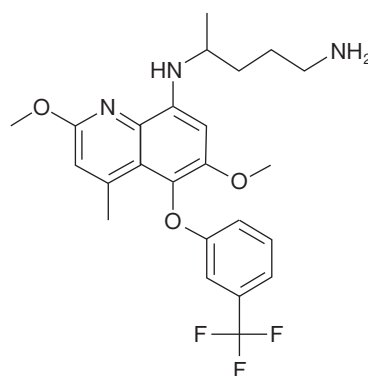
Az originális, csontritkulás kezelésére hatékony Ipriflavin szintézisének egyik intermediere a 7-hidroxiizoflavin, amelyben a piranonyűrűt először egy (2,4-dihidroxi-fenil)-benzilketon és ortohangyasavtrietilészter reakciójával alakították ki. A szomorú tény az, hogy ebben a folyamatban 2-3% mennyiségben 7-etoxi-

származék is keletkezik, amit átkristályosítással el kell távolítani, mivel a termék 7-izopropoxiizoflavin, amelyet a 7-hidroxiizoflavin izopropilbromiddal történő O-alkilezésével nyernek. A mi első módosításunk szerint, elkerülendő a 7-etoxitermék keletkezését, ortohangyasavtrietilészter helyett ortohangyasavtrietilésztert alkalmaztunk, amelyet a korábban már említett, és minden eljárást überelő módszerrel állítottunk elő formamidból és foszfortrikloridból. Ebben az esetben a „melléreakció” is a terméket szolgáltatja. A második módosítás abból az elgondolásból származott, hogy egy erős sav (trifluorecetsav) oly mértékben tudja protonálni az ortohangyasavészter egyik nemkötő elektronnal rendelkező oxigénatomját, hogy a hozzá kapcsolódó alkilcsoport elektronhiányos lesz, s mint ilyen karbokationként elválva képes lesz a fenolos hidroxilcsoport nemkötő elektronnal rendelkező nukleofil habitusú oxigénatomjához kapcsolódni. Amikor a benzil-(2,4-dihidroxi-fenil)ketont feleslegben vett ortohangyasavtrietilészterrel reagáltattuk először morfolin, majd trifluorecetsav jelenlétében, akkor megtörtént a gyűrűzáródás és az O-alkilezés is [37][38]. Sajnos az Ipriflavin is áldozata lett a Chinoinban bekövetkezett tulajdonosváltásnak.

Egyebek

A Pfizer kérésére független eljárásokat dolgoztunk ki *metil-* és *etil*maltol szintézisére.

Az USA hadserege gyógyszerkutató intézményének, a Walter Reed Army Medical Center felkérésére a WR 225448-succinate kódjelű (17. ábra), malária ellen kifejlesztett új molekulának a szintézisére, az eredetileg 16 lépésből összeálló eljárás helyett,



17. ábra. A WR 225448 képlete

megalkottunk egy 8 lépésből felépülő új reakciósorozatot. Erre azért volt szükség, mert az eredeti módszer szerint dolgozva nem lehetett piacképes anyagot előállítani a magas költségek miatt.

Új, független eljárást dolgoztunk ki az antidiabetikus hatású *Glipizid* szintézisére.

Újszerűen oldottuk meg a *nikotinsav-amid* és a *pirazinkarbonsavamid* előállítását a megfelelő nitrilből. A kényelmetlen kén-savas hidrolízis helyett MnO₂/H₂O rendszerben forraltuk a kiindulási anyagokat. A mangándioxid és a víz egymásra hatásából felületi reakcióban hidrogénperoxid keletkezhet, a peroxidanion viszont köztudottan kb. tízezerszer gyorsabban addicionálódik a nitrilcsoportra, mint a hidroxil. A peroxiamid redukcióját a keletkező MnO végezheti el.

Az Atabay cég kérésére eljárást dolgoztunk ki a *Paracetamol* intermediérének, a *p-aminofenol*nak a szintézisére a nagy környezeti terhet jelentő p-nitrozofenolos eljárás helyett nitrobenzol savas közegben végzett katalitikus hidrogénezésével. A célvegyület ilyenkor a redukció köztitermékének, az N-fenilhidroxilaminnak intermolekuláris átrendeződésével keletkezik. Ezt a módszert vette át tőlünk az Aventis.

A fenti eljárások értelemszerűen a megbízó szellemi tulajdonát képezik.



Összegzés

Huszonöt év alatt egy üzemi „garázslaboratóriumból” kikerült technológiák az évek során összességükben igen jelentős profitot biztosítottak a vállalatnak. Az előzőekben bemutatott technológiák megalkotásával az orvoslás élvonalába tartozó gyógyszereket tettünk mindenki számára hozzáférhetővé Magyarországon. Ezenfelül exportjuk révén növeltük az állam tőkés deviza jellegű bevételeit is.

A szabadalmaink témáját képező eljárások közül több addig fel nem ismert új kémiai reakció volt.

A Sanofi-éra (1993–2014) fejlesztéseit külön dolgozatban ismertetjük.



IRODALOM

- [26] Huszár Csaba, Garamszegi Ferenc, Lehoczky Gábor: Process for preparing pyridine compounds containing aminomethylene-carbonyl group, HU 182474.
 [27] Huszár Csaba, Garamszegi Ferenc, Lehoczky Gábor: Process for preparing pyridine compounds containing aminomethylene-carbonyl group, HU 182767.
 [28] Huszár Csaba, Mihalovics György, Sperber Ferenc, Somfai Éva, Dervalicsné Zrínyi Ilona, Szendrei Tiborné: Process for producing anilinomethylene derivatives, HU 206078.

- [29] Huszár Csaba, Bán Károly, Garamszegi Ferenc, Hernádi Gyuláné, Sperber Ferenc, Mórász Ferenc, Óri János, Dervalicsné Zrínyi Ilona, Páli Lajosné: New process for producing 3-carboxy-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-quinoline, HU 205610.
 [30] Huszár Csaba, Kruppa Márta, Sperber Ferenc, Somfai Éva, Páli Lajosné, Giber János: Új eljárás aminok alkilezésére, HU 1637/88.
 [31] Mihalovics György, Kovács Gáborné, Sperber Ferenc, Dervalicsné Zrínyi Ilona, Szendrei Tiborné, Mármarosi Tamásné: New process for preparation of Norfloxacin, HU 1397/90.
 [32] Huszár Csaba, Sperber Ferenc, Kruppa Márta, Páli Lajosné, Giber János: Eljárás di-alkil-foszfitok előállítására, HU 199149.
 [33] Burger: Szerves reagensek a fémanalízisben.
 [34] Huszár Csaba, Bán Károly, Garamszegi Ferenc, Hernádi Gyuláné, Somfai Éva, Páli Lajosné: Process for preparing Nalidixic acid, HU 192325.
 [35] Ruzicka: Chem. Zvesti 29, 517.
 [36] Huszár Csaba, Garamszegi Ferenc, Bán Károly, Hernádi Gyuláné, Márkus Ferenc, Páli Lajosné: New process for production of Oxolinic acid, HU 196072.
 [37] Huszár Csaba, Németh Attila, Gyüre Károly, Páli Lajosné: Process for producing 7-hydroxyisoflavon, HU P9702504.
 [38] Huszár Csaba, Németh Attila, Gyüre Károly, Páli Lajosné: Process for producing O-alkyl-phenolethers, HU 219546.
 [39] Stefan Senger, Luca Bartek, George Papadatos, Anna Gaulton, Journal of Cheminformatics (2015) 7, 49.
 [40] Tömösközi István, Guzcoghy Lajos, Puklics Mária: Eljárás 1-[4'-amino-5'-pirimidil]-metil-piridinium-származékok előállítására, HU160477.

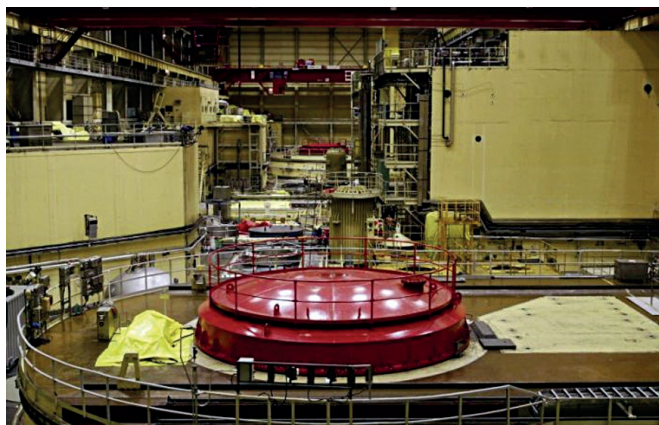
Lente Gábor Látogatás a Paksi Atomerőműben

Az MVM Paksi Atomerőmű Zrt. 2018. június 26-án látta vendégül a Tudományos Újságírók Klubjának néhány tagját. A program a látogatóközpontban kezdődött, ahol az erőmű kommunikációs vezetője tartott rövid előadást napjaink magyar energetikai kérdéseiről, s Paks szerepéről ezekben. Megtudhattuk, hogy az elmúlt években telenként mindig van egy-két olyan kockázatos nap, amikor a magyar villamosenergia-ellátó rendszer tartalékkapacitása 1% alá csökken. Az előadásban elhangzó egyéb információk alapján készültek keretes írásaink.

A rövid előadást követően a csoport egy vezetővel és fegyveres kísérőkkel ment be az üzemi területre. Ennek kapujában a repülőterti biztonsági ellenőrzéshez hasonló, fémdetektoros ellenőrzésen kellett átmenni. Elektronikus eszközöket (mobiltelefon, fényképezőgép, számítógép) ide tilos volt bevinni. Az üzemi terület hatalmas, a csoportot ezen belül autóbusszal szállították.

Reaktortér

Az első megálló a 3-as és 4-es blokkot (vagyis magát az atomreaktort) magába foglaló reaktorcsarnok látogatófolyosója volt. Ez elég nagy magasságban van, így ide a nagy csoport szállítására is alkalmas teherlifttel lehetett feljutni. A folyosó egyik falán a nukleáris reaktorok működési elveit összefoglaló, magyar és angol magyarázó feliratokat tartalmazó ábrák voltak, a másik oldalon vastag üvegfalon át a két reaktor fedelét lehetett látni (az itt látható fényképen feltűnő piros színűek); ezek valós, majdnem 25 méteres magasságából semmit nem lehetett érzékelni. A reaktorka hűtőközeget vezető csövek helyzete sem látszott közvetlenül, a csoport vezetőjének magyarázataiból lehetett csak követni az elhelyezkedésüket. A falakon lévő információkból az is kiderült, hogy a reaktortartályokat az inkább autógyártóként ismert cseh Škoda cég építette.



roka hűtőközeget vezető csövek helyzete sem látszott közvetlenül, a csoport vezetőjének magyarázataiból lehetett csak követni az elhelyezkedésüket. A falakon lévő információkból az is kiderült, hogy a reaktortartályokat az inkább autógyártóként ismert cseh Škoda cég építette.

Vezénylő

A reaktortér látogatófolyosójáról visszaeszkedve mintegy két emeletnyi magasságba az egyik vezénylő mögött lévő, üvegfalú teremből lehetett megnézni az operátorok tevékenységét. A vezénylő természetesen még mindig az 1970-es évek technológiájának megfelelő benyomást kelt a szemlélődőben: analóg kijelzők