

Nitro-spojevi kao otapala, lijekovi, međuprodukti i eksplozivi

KUI – 10/2007
Prispjelo 7. studenog 2006.
Prihvaćeno 18. siječnja 2007.

S. Mutak

Konzultant za medicinsku kemiju i razvoj kemijskih procesa
Jagnedje 1, 10090 Zagreb, Hrvatska,
E-mail adress: stjepan.mutak@zg.t-com.hr

Izlaganje se uglavnom odnosi na vještine i znanja iz organske sintetske kemije primijenjena na pripravu nekih grupa kemijskih spojeva, a dijelom i na vlastite rezultate vezane uz Prelogovu školu organske kemije. Boravak Vladimira Preloga u Zagrebu označio je početak razvoja organske sintetske kemije kako na fakultetu tako i u farmaceutskoj tvornici Kaštel odnosno PLIVA. Uz sintezu novih biološki aktivnih spojeva značajnu je ulogu imao razvoj racionalnog i ekonomičnog postupka za pripravu poznatih aktivnih spojeva. U početku suradnje započeti su radovi na sintezi tada aktualnih azo boja i kininskih analoga. U posljednjem razdoblju svojeg aktivnog druženja s kemijom prof. Prelog je s gostujućim suradnicima, većinom iz PLIVE, proučavao enantioselektivnost kiralnih ionofora, lipofilnih estera vinske kiseline te spirobifluorenskih krunastih etera, prema nekim biološki aktivnim aminoalkoholima intramolekularnim vezivanjem.

Najznačajniji uspjeh prvobitne suradnje Kaštela s Vladimirom Prelogom bio je brzo stavljanje na tržište sulfanilamida. U sintezi sulfanilamida i ostalih važnih sulfonamida osnovni je polazni spoj bio nitrobenzen. Organski nitro-spojevi imaju široku primjenu u kemijskoj industriji kao otapala, međuprodukti i kao gotovi proizvodi.

Jednostavniji nitro-spojevi služe kao otapala i reagensi, ili kao međuprodukti u sintezi amino-, hidroksi-, halogen-, sulfo- ili keto-spojeva. Neki su pak nitro-spojevi vrlo efikasni lijekovi, kao što su npr. Ca-antagonist nifedipin, anthelmitik metronidazol ili koronarni dilatator dinitroizosorbid, dok su drugi eksplozivi, kao npr. heksogen, oktogen, pentrit i trinitrotoluen. Postoje i nitro-spojevi, koji se u isto vrijeme upotrebljavaju kao lijekovi i kao eksplozivi, a to su npr. nitroesteri nitroglicerina i pentrit.

Proces nitriranja se u PLIVI primjenjivao u proizvodnji različitih farmaceutskih sirovina, kao npr. piridoksin-hidroklorida, metronidazola, metoprolol-tartarata, klortalidona, dinitroizosorbida i lamprena. Bilo je još više primjera upotrebe kupovnih nitro-spojeva kao intermedijara za pripravu supstancija s nitro-skupinom ili s drugim funkcionalnim grupama.

Kada je 1991. godine započela agresija na Hrvatsku, neki su se PLIVINI stručnjaci uključili u razvoj i proizvodnju eksploziva. Zahvaljujući velikom iskustvu i tradiciji u organskoj sintezi, u kratkom je roku razrađen laboratorijski postupak, adaptiran na posebnoj lokaciji polutehničko postrojenje, te je započeta proizvodnja najjačeg brizantnog eksploziva oktogena. Kratko za tim razrađen je i industrijski postupak za proizvodnju pentrita i započela njegova proizvodnja. Nadalje, razrađeni su postupci za pripravu nekih inicijalnih eksploziva.

Ključne riječi: *Kiralni ionofori, aminoalkoholi, enantioselektivnost, nitro-spojevi, redukcija nitro u amino, eksplozivi*

Uvod

Ova se 2006. godina, kao 100-ta godišnjica rođenja Nobelovca Vladimira Preloga, na čiji se spomen održava 12. i 13. listopada ovaj znanstveni skup, poklapa i s još nekim zakruženim godišnjicama vezanih uz PLIVU:

- 100 godina od rođenja Vladimira Preloga,
- 85 godina od osnivanja odnosno nastanka PLIVE (Kaštela),
- 70 godina od početka suradnje s V. Prelogom odnosno početka organiziranih istraživanja,
- 25 godina od otkrića azitromicina,
- 20 godina od početka suradnje na razvoju azitromicina s Pfizerom,

- 15 godina od početka agresije na Hrvatsku te razvoja i proizvodnje oktogena,
- 5 godina od završetka nove zgrade Istraživačkog instituta.

Tema, odnosno naslov ovog izlaganja odnosi se dijelom na početne, a dijelom na radove Plivinih stručnjaka koji su obavili kod prof. Preloga u zadnjem periodu. Nadalje usmjerena je na prikaz umješnosti Plivinih stručnjaka u razvoju organsko-kemijskih sintetskih procesa na jednoj grupi spojeva sa specifičnom funkcionalnom grupom, koja sama ima neka korisna svojstva, također se može dalje transformirati u druge važne funkcionalne grupe.

Boravak Vladimira Preloga u Zagrebu označio je početak razvoja organske sintetske kemije kako na fakultetu tako i u farmaceutskoj tvornici Kaštel odnosno PLIVA. Pored sinteze

novih biološki aktivnih spojeva važnu je ulogu imao i na razvoj racionalnog i ekonomičnog postupka za pripremu poznatih aktivnih spojeva te traženje originalnog patentibilnog sintetskog puta za te spojeve. Vladimir Prelog se nije orijentirao samo na kemijsku sintezu ili izolaciju organskih spojeva, na određivanje njihove strukture odnosno stereokemije te unapređenje nomenklature nego se bavio također njihovim fizikalno kemijskim svojstvima i intramolekularnim pojavama.

Kod pripreme novih spojeva s poboljšanim biološkim svojstvima kemijskom se sintezom, studirajući odnos strukture i aktivnosti te mehanizma reakcije. Pri tom se trebaju najbržim putem sintetizirati novi spojevi za prve biološke testove, izolirati odnosno očistiti do određene čistoće i odrediti kemijska struktura.

Na području kemijskog razvoja (Chemical Process Development) na temelju šireg znanja o raznim sintetskim putevima odabire se racionalni kemijski postupak, s obzirom na broj kemijskih faza, dostupnost i cijenu sirovina, iskorištenje te količinu otpadnih materijala. Tu sve veću ulogu ima kemijska kinetika i termodinamika reakcije. Pri tom treba optimirati reakcijske uvjete i osobito način izolacije i čišćenja pojedinih intermedijera i gotovog proizvoda, da bi se jednostavnije postiglo uvećanje (*scale up*) u standardne polutehničke i proizvodne aparature.

Suradnja PLIVE s profesorom Vladimirom Prelogom

Suradnja V. Preloga s Kaštelom započela je 1936. godine, kad su vlasnici tvornice pokazali želju da sami počnu proizvoditi aktivne farmaceutske sirovine. U ovom ćemo se prigodu više orijentirati na razvoj kemijskih postupaka za pripremu biološki aktivnih tvari, koji je bio i glavni cilj tadašnje suradnje s prof. Prelogom.

U početku suradnje započeti su radovi na sintezi tada aktualnih azo-boja i kininskih analoga¹ (slika 1), iz čega je proizašlo brzo izlaženje na tržište sulfanilamida.

U posljednjem razdoblju svojeg aktivnog življenja s kemijskom V. Prelog je sa svojim zadnjim gostujućim suradnicima, većinom iz PLIVE, radio na tada aktualnom području enantioselektivnosti kiralnih ionofora, lipofilnih estera vinske kiseline te spirobifluorenskih krunastih etera² (slika 2), prema nekim biološki aktivnim aminoalkoholima (slika 3).

V. Prelog je svojim tadašnjim suradnicima ukazivao na to da kod kemijskih reakcija nije važan samo njezin mehanizam nego i kinetika odnosno termodinamika. Tu su naučili gledati kinetički i na intramolekularna vezivanja, posebno sa stanovišta stereoselektivnosti kod razdiobe između dviju tekućih faza.^{3–9} Pri tomu je trebalo naći pogodne uvjete i određenu lipofilnost amonijevih soli, kako bi se pomakla ravnoteža prema lipofilnoj fazi, gdje se nalazi kiralni ionofor. Takvi su pokusi postali temeljem za modele enzim-supstrat ili receptor-supstrat. Pored toga rezultati istraživanja enantioselektivnosti dostupnijih estera vinske kiseline mogli su se primjenjivati za odjeljivanje enantiomera.⁴ Istraživači tvrtke Agzo-Nobel primjenjivali su ove rezultate i uspješno odijelili enantiomere primjenom umjetnog bubrega.

Za studij enantioselektivnosti ponovno su bili sintetizirani potrebni kiralni ionofori.² Osnovni supstrati bili su α -aminoalkoholi s jednim ili dva kiralna središta, od kojih su neki biološki aktivni ili su slični nekim neurotransmiterima. Za eksperimente su se upotrebljavale smjese enantiomera, dok je za određivanja stupnja enantioselektivnosti pomoću CD bio potreban kao standard jedan od čistih enantiomera.

Neki su se spojevi nabavljali preko kataloga laboratorijskih kemikalija, a neke je trebalo pripremiti sintezom u nekoliko faza. Međutim, pojedinačni enantiomeri *erythro*-1-amino-1-fenil-2-propanola nisu bili u literaturi opisani, pa ih je trebalo odijeliti kristalizacijom diastereoizomernih soli D-vinske kiseline, primjenjujući iskustvo na sintezi L- α -metil-dope.

Ti amini slični su po strukturi nekim aminima,^{10,11} koji su ranije sintetizirani kao spojevi potencijalno aktivni na središnji živčani sustav (CNS). Oni su bili vodilja za sintezu novih aktivnih spojeva od kojih je venlafaksin¹² na tržištu značajan kao antidepresiv (slika 4) koji svoje djelovanje zahvaljuje inhibiciji vezanja norepinefrina. Ti spojevi su tada pokazali određeno analgetsko djelovanje, ali na druge aktivnosti nažalost nisu ispitivani.

U najnovije vrijeme venlafaksin je kao generički proizvod postao zanimljiv i za PLIVU.¹³

Najznačajniji uspjeh prvobitne suradnje Kaštela s Vladimirom Prelogom bio je brzo stavljanje na tržište sulfanilamida (Streptazola) (slika 5).

Razrađen je postupak za njegovu sintezu te prijavljen patent za pripremu njegovih injekcija.¹⁴ U sintezi sulfanilamida i ostalih važnih sulfonamida osnovni je polazni spoj bio nitrobenzen. Organski nitro-spojevi imaju široku primjenu u kemijskoj industriji kao otapala, međuprodukti i kao gotovi proizvodi.

Nitro-spojevi

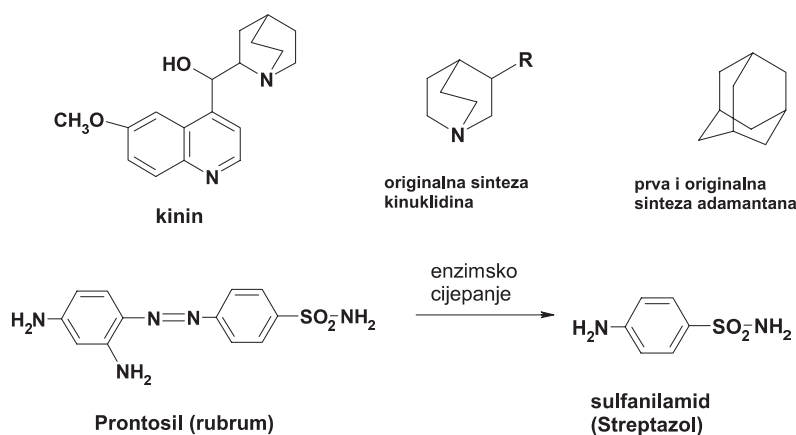
Od organskih nitro-spojeva, prema atomu za koji su vezani u spoju, najznačajniji su klasični nitro-spojevi C–NO₂, zatim nitro-esteri C–O–NO₂, te na kraju nitramini C–N–NO₂.

Jednostavniji nitro-spojevi služe kao otapala i reagensi (slika 6), a to su obično C-nitro-spojevi.

Poznato je nekoliko temeljnih metoda za uvođenje nitro-grupe u organske spojeve. Prvo je nitriranje sa 67–98 %-tnom dušičnom kiselinom, a najčešće se primjenjuje nitratna smjesa koncentrirane sumporne i 98 %-tne dušične (dimeće) kiseline. Posebni je slučaj nitriranja s dušičnom kiselinom u octenoj kiselini uz acetanhidrid.

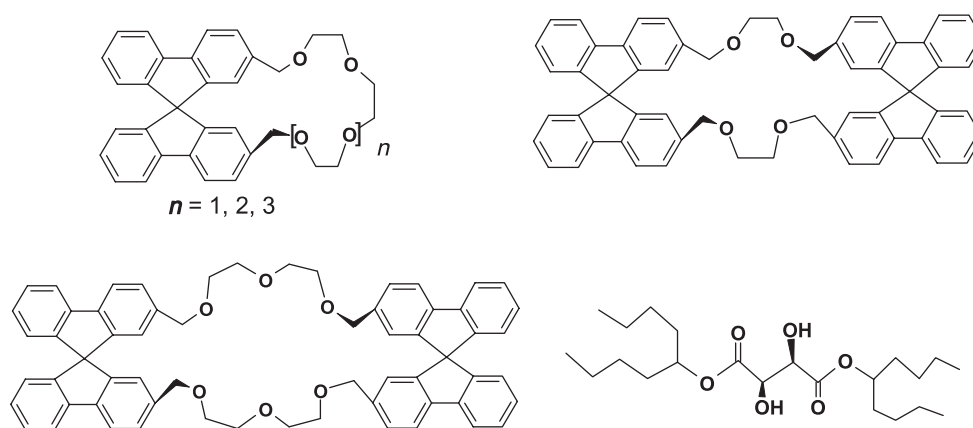
Primjeri sinteze i primjene nitro-spojeva u PLIVI

Primjer primjene nitro-spojeva kao otapala u PLIVI bio je kod optimizacije sinteze intermedijera za pripremu poznatog beta-blokatora¹⁵ labetalola, tj. 5-acetilsalicilamida Friedel-Craftsovom reakcijom iz salicilamida. U literaturi je Friedel-Craftsova reakcija na salicilamid bila opisana u nitrobenzenu, koji je toksičan i nepovoljan za regeneraciju. U



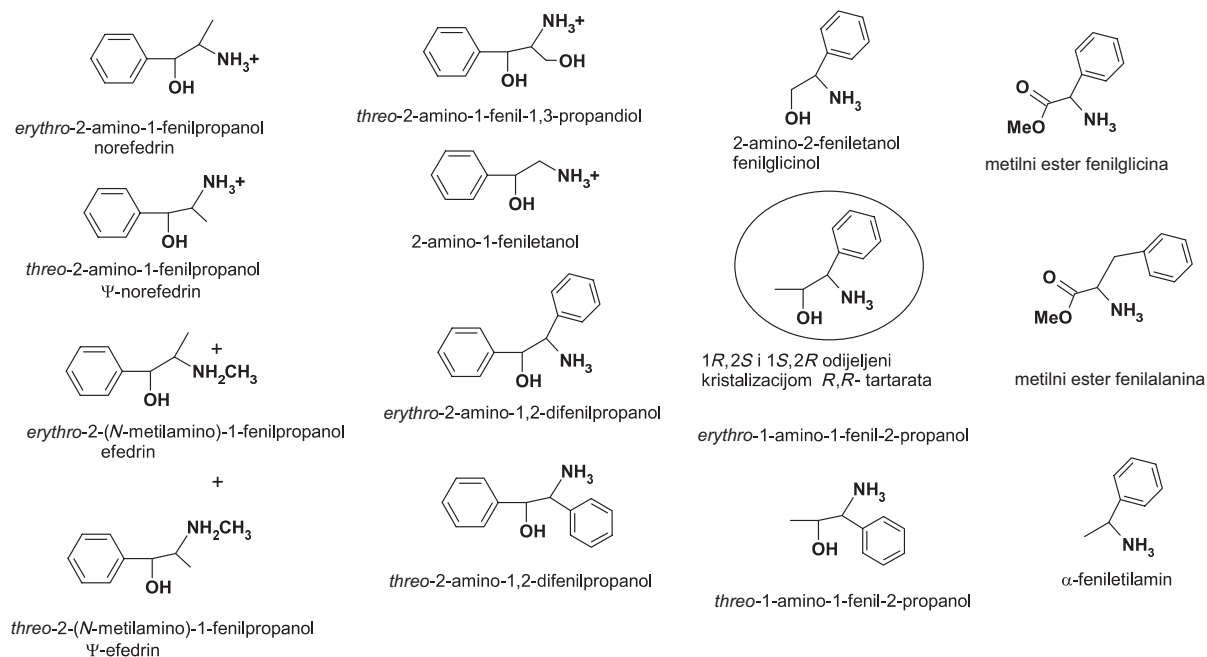
Slika 1 – Sinteza prvih spojeva iz suradnje V. Preloga i Kaštela (PLIVA)

Fig. 1 – Synthesis of the first compounds during the early collaboration of V. Prelog and Kaštel



Slika 2 – Strukture kiralnih ionofora čija je svojstva Prelog proučavao u posljednjem periodu

Fig. 2 – Structures of chiral ionophores, which Prelog studied during the last period



Slika 3 – Strukture aminoalkohola i amina istraživanih u posljednjem razdoblju Prelogovih aktivnosti

Fig. 3 – Structures of amino-alcohols searched during the last period of Prelog's activity

United States Patent [19]

Husbands et al.

[11] Patent Number: 4,535,186

[45] Date of Patent: Aug. 13, 1985

[54] 2-PHENYL-2-(1-HYDROXYCYCLOALKYL)
OR
1-HYDROXYCYCLOALK-2-ENYL)ETHYL-
AMINE DERIVATIVES

[75] Inventors: G. E. Morris Husbands, Berwyn;
John P. Yardley, Gulph Mills; Eric
A. Muth, West Chester, all of Pa.

[73] Assignee: American Home Products
Corporation, New York, N.Y.

[21] Appl. No.: 545,701

[22] Filed: Oct. 26, 1983

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 486,594, Apr. 19,
1983, abandoned, which is a continuation-in-part of
Ser. No. 449,032, Dec. 13, 1982, abandoned.

[51] Int. Cl. 3 C07C 87/28

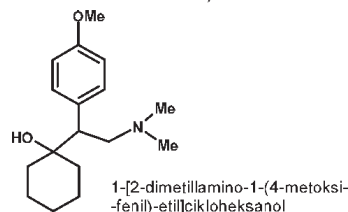
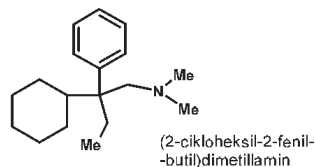
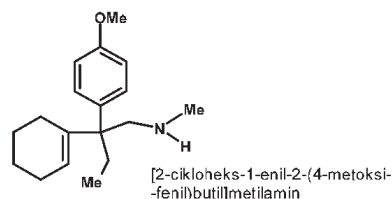
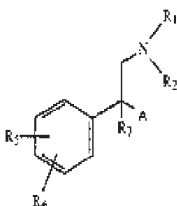
[52] U.S. Cl. 564/336; 560/140;
560/250; 560/251; 560/252; 564/157; 564/219;
564/220; 549/443; 549/444; 549/440; 260/465

Mutak et al., *Acta Pharm. Jugosl.*, 31, 17–26 (1981).
Mutak et al., *ibid.*, 31, 143–150 (1981).
Rajsner et al., *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 28,
1031–1043 (1963).

Primary Examiner—Nicky Chan
Attorney, Agent, or Firm—Richard K. Jackson

[57] ABSTRACT

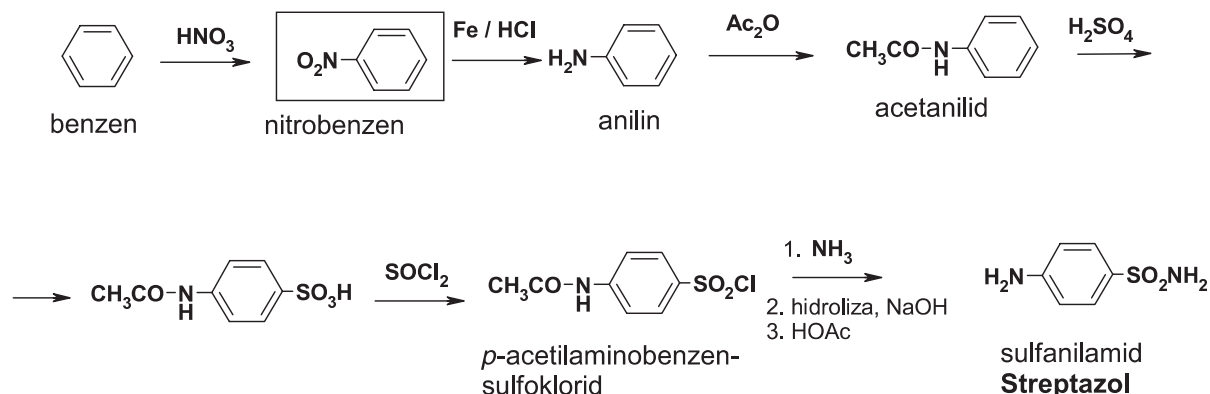
This invention provides a group of hydroxycycloalk-
anephethyl amine antidepressant derivatives of the
following structural formula:



venlafaksin, Effexor

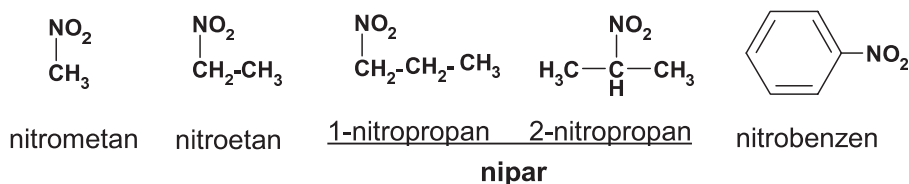
Slika 4 – Izvod iz patenta za venlafaksin i prikaz sličnosti struktura

Fig. 4 – Part of the patent application for venlafaxin and view to the similarity of the structures



Slika 5 – Sintaza sulfanilamida polazeći iz benzena

Fig. 5 – Synthesis of sulfanilamide starting from benzene



Slika 6 – Strukture osnovnih nitro-spojeva koji služe kao otapala

Fig. 6 – Structures of main nitro compounds as solvents

proizvodnju je uveden i optimiran postupak u 1,2-diklor-etanu. Tu je određenu tehničku poteškoću činilo izlučivanje netopljivog smolastog kompleksa produkta, koji je zastavljao miješalicu. Razlaganje smjese je radi veće specifične težine provođeno 40 %-tnom sumpornom kiselinom, a zatim vodom (slika 7). Pri tom je nakon izolacije produkta trebalo iz otpadne vode ukloniti velik višak sumporne kiseline i aluminijske soli, koji je riješen taloženjem kalijevog alaina, koji je sirovina u građevinskoj industriji.¹⁶

Da bi se izbjegao dodatni postupak obrade otpadne vode odnosno opterećenje kapaciteta postrojenja, ispitivana su i druga otapala. Problem je riješen primjenom nitrometana u kojem je kompleks produkta s aluminijskim spojevima bio otopljen. Zbog toksičnosti i cijene nitrometana postupak je bio skuplji. Na kraju se kao najjeftinije i najmanje toksično otapalo pokazao n-pentan, smjesa 2-nitro i 1-nitropropana, koji je davao zadovoljavajući rezultat iako ovaj postupak nije potpuno doraden.

Proces nitriranja u PLIVI primjenjivao se u proizvodnji različitih farmaceutskih sirovina, pri čemu su nitro-spojevi bili kao međuprodukti u sintezi spojeva s amino-skupinom, koja je dalje u nekim slučajevima diazotacijom prevođena u hidroksilnu. Prvo takvo nitriranje je primijenjeno kod prvobitne komercijalne sinteze¹⁷ piridoksin-hidroklorida po tzv. Harris-Folkersovom postupku (slika 8).

Sličan je niz reakcija nitriranja, redukcije u amine te reakcija diazotacije do hidroksi-skupine, bio primijenjen i kod sinteze beta-blokatora metoprolol-tartarata (slika 9).

Prilikom sinteze antiepileptika lamprina nakon nitriranja te supstitucije klora u susjednom položaju, provedena je samo redukcija do amino-skupine (slika 10).

Veći je broj kemijskih transformacija, uključujući nitriranje, bio proveden prilikom proizvodnje klortalidona. Nitro-skupina je reducirana u amino, ova dalje preko diazonijeve soli u sulfoklorid, koji je zatim preveden u sulfonamid (slika 11).

Kod sinteze anthelmitika albendazola upotrebljen je kupovni nitro-spoj, koji je nakon uvođenja tiocijano-grupe dalje reduciran u amino-skupinu te cikliziran u benzimidazolinski derivat (slika 12).

Iz kupovnog je 1-nitropropana reakcijom s formaldehidom pripremljen 2-nitro-1-butanol, koji je zatim reduciran u 2-amino-butanol. Odjeljivanjem enantiomera s (S)-(+)-glutaminskom kiselinom izoliran je (R)-(+)-2-aminobutanol, koji je dalje reakcijom s dibromoetanom dao tuberkulostatik etambutol (slika 13). Otpadni (S)-(-)-2-aminobutanol dalje je upotrebljavan za odjeljivanje optički aktivnih N-acetilamino-kiselina, što je primjenjivano i za dobivanje postupka za pripremu L- α -metildope, koji je zatim patentno zaštićen.

Bilo je još više primjera upotrebe kupovnih nitro-spojeva kao intermedijara za pripremu supstancija s nitro-skupinom ili s drugim funkcionalnim grupama. Tako je prilikom sinteze antihipertenziva L-alfa-metildope reakcijom veratraldehida s nitroetanom načinjen dimetoksifenil-2-nitropropan, koji je kontrolirano redukcijom i pregradnjom dao 3,4-dimetoksifenil-2-propanon-oksimid¹⁸ (slika 14). Čisti 3,4-dimetoksifenil-2-propanon je dobiven preoksimacijom s formaldehidom te je dalje preveden u aminonitril. Aminonitril je "pocijepan" s vinskom kiselinom i hidroliziran.

Razrađen je i postupak po kojem je aminonitril preveden u racemičnu N-acetilamino-kiselinu, a ta je pocijepana po vlastitom postupku^{19,20} sa (S)-(-)-2-aminobutanolom.

Postupak nitriranja primijenjen je i kod sinteze anthelmitika metronidazola, ali samo do polutehničkog mjerila (slika 15).

Neki su nitro-spojevi vrlo efikasni lijekovi. Tako se npr. Ca-antagonist nifedipin može pripremiti iz o-nitrotoluena, koji daljnjim nitriranjem daje najpoznatiji eksploziv trinitrotoluen^{21–23} (slika 16). Broj nitro-skupina prema ukupnom dijelu molekule označuje eksplozivnost spoja.

I neki drugi biološki aktivni spojevi sadrže nitro-skupinu u svojoj strukturi, kao npr. koronarni dilatator dinitroizosorbid (slika 17), čija sinteza polazi od sorbitola, poznatog međuprodukta u sintezi askorbinske kiseline (vitamina C).

Dinitroizosorbid je nitro-ester, koji je u suhom stanju eksplozivan, pa je u postupak uvedeno da se vlažan prekristalizira uz laktozu, kako bi se u suhom stanju mogao sigurno prešati u tablete.

Inače eksplozivnost spoja može se odrediti na osnovi tzv. **ravnoteže ili bilance kisika**. To je omjer između ukupnog kisika i onog potrebnog za oksidaciju ugljika i vodika do CO₂ i H₂O.

Nitro-spojevi kao lijekovi i eksplozivi

Postoje i nitro-spojevi, koji se u isto vrijeme upotrebljavaju kao lijekovi i kao eksplozivi, a to su npr. pentrit i nitroglicerol (slika 18). Nitro-estri su manje stabilni, pa ih se treba prekristalizirati uz neutralizaciju tragova dušične kiseline.^{21–23}

Tipovi eksploziva prema primjeni i sastavu

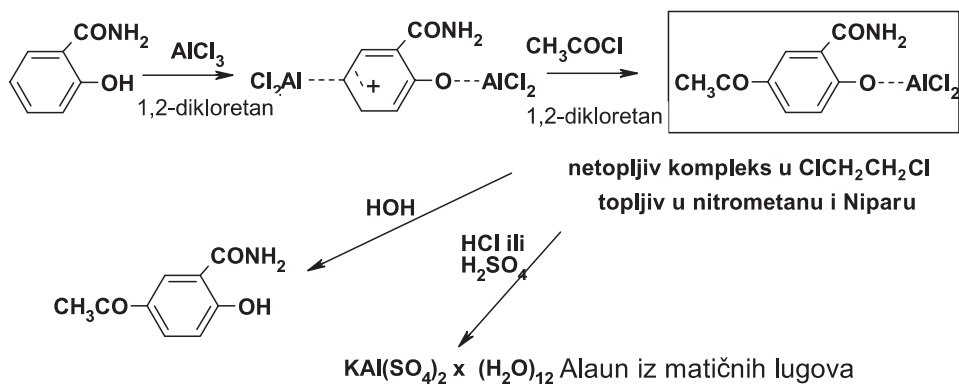
Eksplozivi se općenito dijele na sljedeći način:

- Inicijalni i primarni odnosno jednostavni eksplozivi
- *Olovni azid, srebrov azid, živin fulminat, kalijev pikrat, diazodinitrofenol, klorati*
- Sekundarni jednostavni detonantni eksplozivi
- Nitro-aromati: *trinitrobenzen, trinitrotoluen, tetrazen, ter-trinitrophenol (pikrinska kiselina), heksanitrodifenilamin...*
- Nitro-estri: *diglikol-dinitrat, nitroglicerol, nitropentan, nitroceluloza*
- Nitro-amini: *etilendinitroamin, heksogen, oktogen, nitrogvanidin*
- Detonantne smjese, pogonski eksplozivi ("propellants"), baruti
- Industrijski i vojni eksplozivi: *amonijev nitrat, nitroglicerol, dinitroglikol, TNT*

Primjeri mirnodopske primjene eksploziva

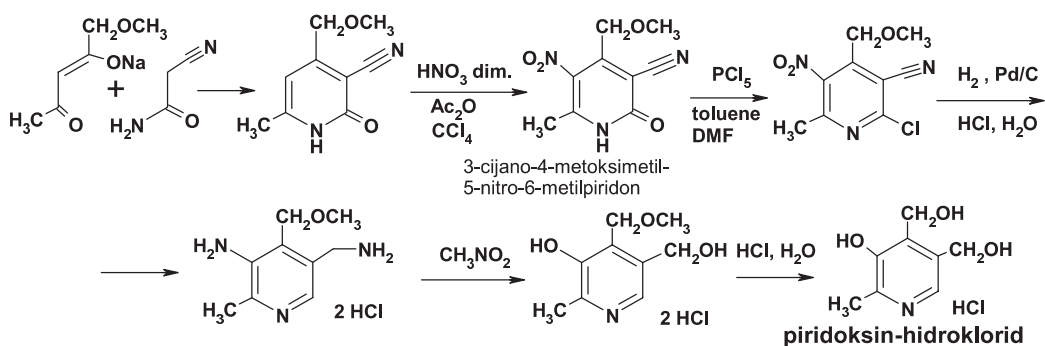
Klasični eksplozivi, a osobito oktogen, imaju i široku primjenu u raznim drugim ljudskim djelatnostima:²⁴

- u naftnoj industriji u borbi protiv vatre,
- u građevinarstvu za gradnju tunela i cesta,
- u medicini,



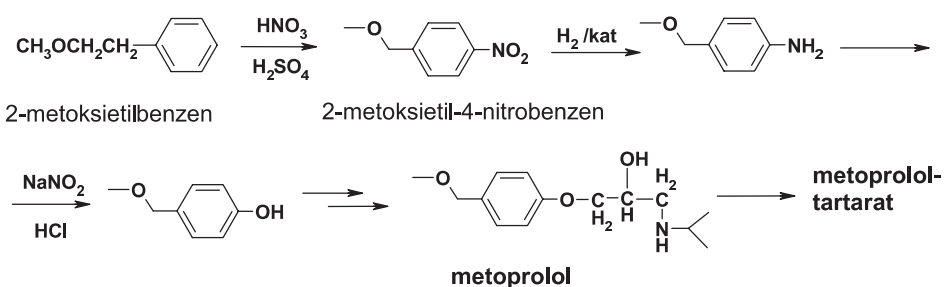
Slika 7 – Friedel-Craftsova reakcija uz primjenu raznih otapala

Fig. 7 – Friedel-Craft reaction applying various solvents



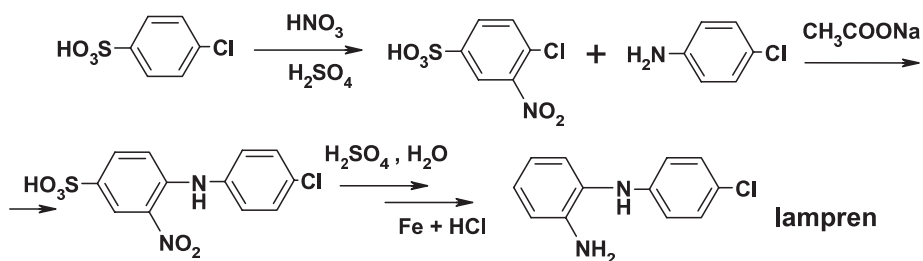
Slika 8 – Sinteza piridoksina uz pripravu i redukciju nitro-spoja te prevođenje u hidroksilnu

Fig. 8 – Synthesis of pyridoxine including preparation and reduction of nitro compound following with transformation to hydroxy



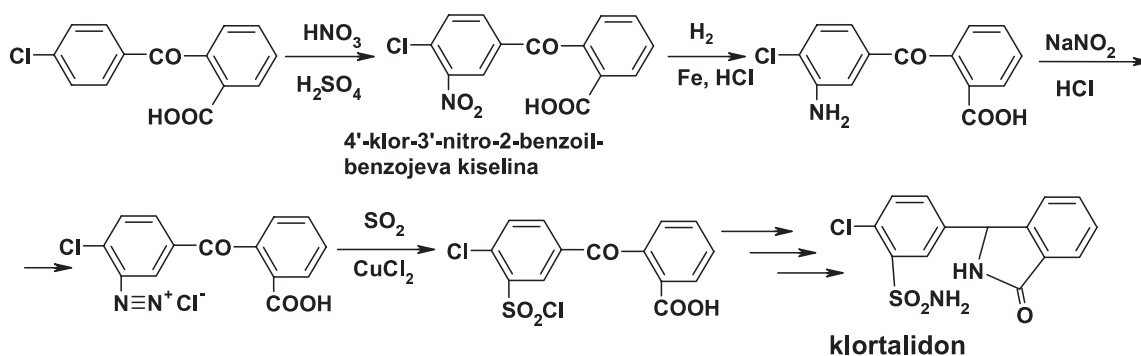
Slika 9 – Sinteza metoprolol-tartarata

Fig. 9 – Synthesis of methoprolol tartarate



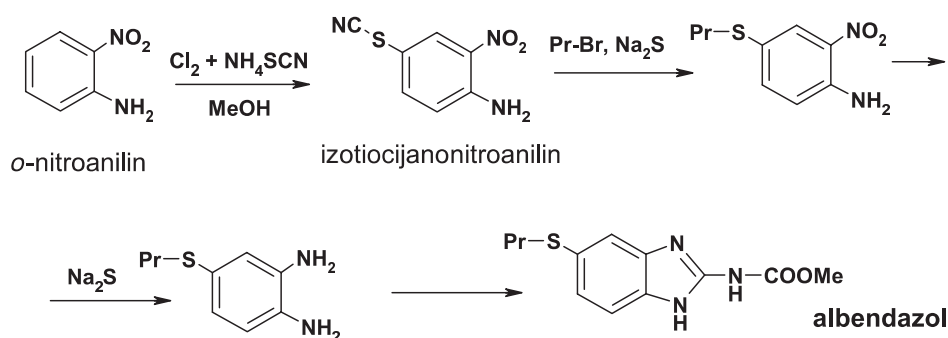
Slika 10 – Sinteza lamprena uz pripravu i redukciju nitro-spoja

Fig. 10 – Synthesis of lampren including preparation and reduction of nitro compound



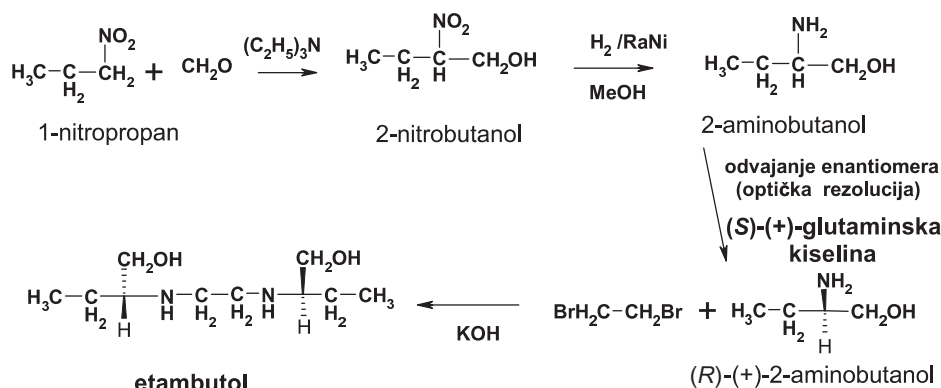
Slika 11 – Prikaz sinteze klortalidona uz pripravu i redukciju nitro-spoja s Fe i HCl

Fig. 11 – Synthesis of chlortalidon with preparation of nitro and reduction with Fe/HCl



Slika 12 – Sintaza albendazola redukcijom nitro-grupe s natrijevim sulfidom

Fig. 12 – Synthesis of albendazole by reduction of nitro group with sodium sulfide



Slika 13 – Sintaza etambutola katalitičkom redukcijom nitro-spoja

Fig. 13 – Synthesis of etambutol by catalytic reduction of nitro compound

- u proizvodnji automobila i aviona,
- u rušenju starih građevina,
- kod vezivanja nekih metala.

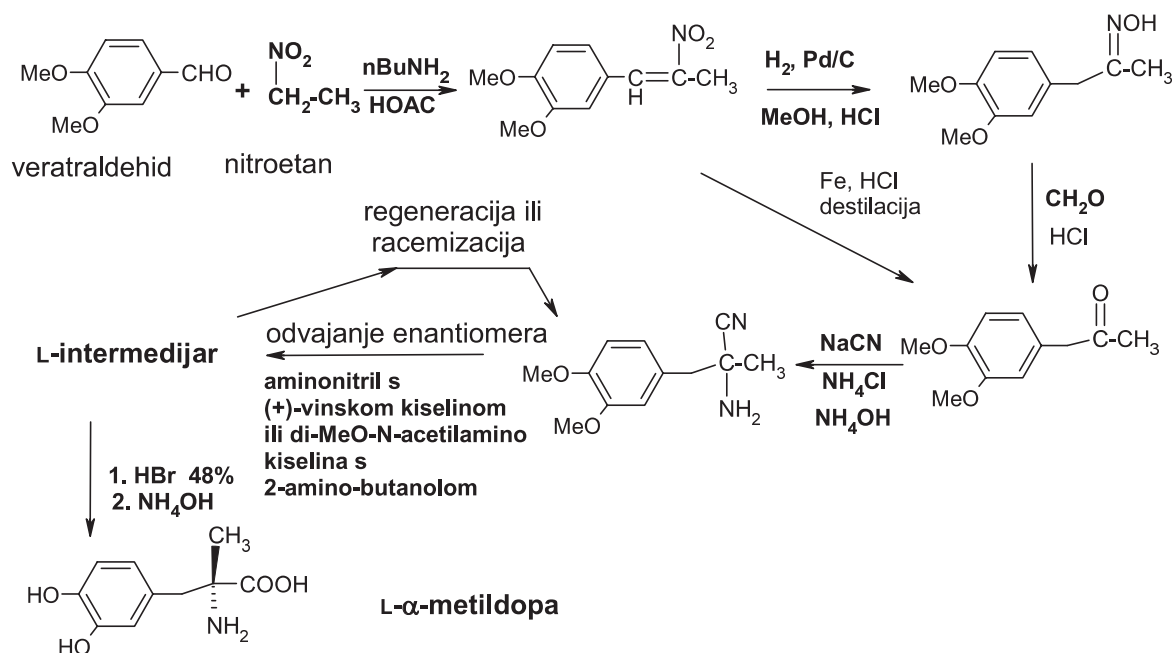
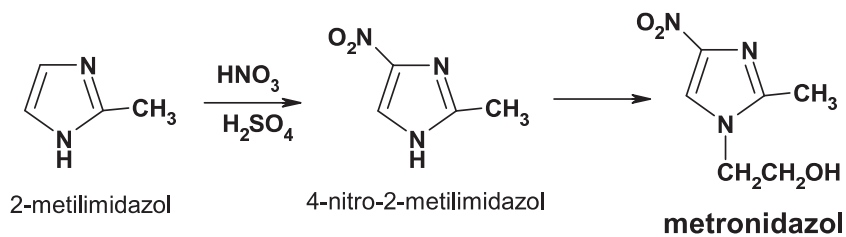
Agresija na Hrvatsku 1991. godine

Početkom 1991. godine u Hrvatskoj nije bilo proizvodnje oružja ni eksploziva, pa su mnogi pojedinci i grupe iz raznih institucija, prema svojem znanju i mogućnostima, započeli u suradnji s Ministarstvom obrane proizvodnju potrebnih sredstava i opreme. Tako su se i neki PLIVINI stručnjaci uključili u razvoj i proizvodnju eksploziva iz reda nitro-

-spojeva. Najčešće upotrebljavani brizantni eksplozivi su pentrit a osobito nitramin heksogen. Heksogen tj. 1,3,5-trinitro-1,3,5-heksahidrotiazin se dobiva nitriranjem urotropina^{22,23} dimećom dušičnom kiselinom (slika 19), a poznat je i kao Cyclonit ili RDX.

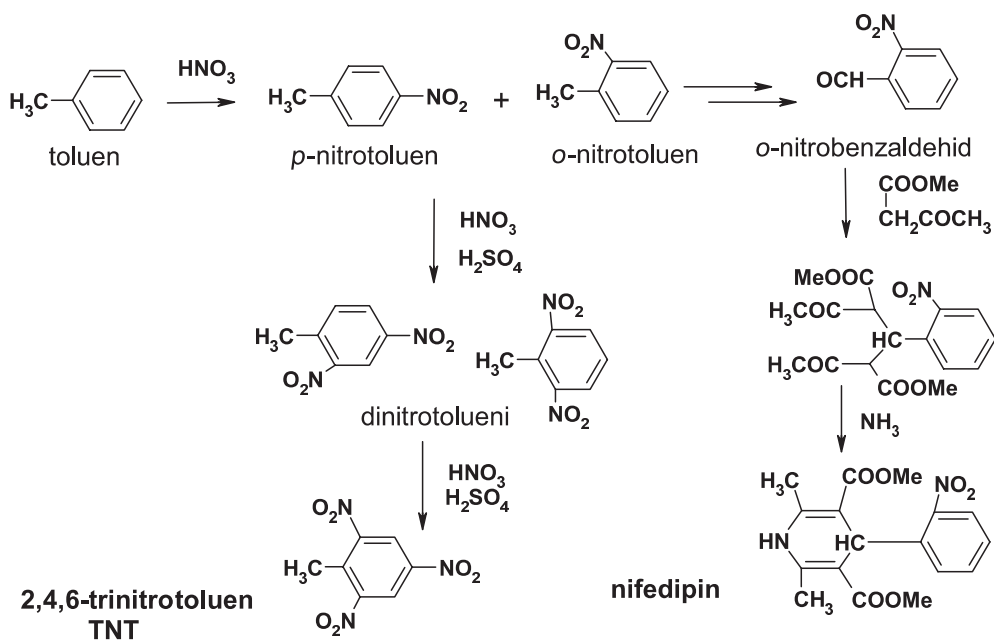
Još je jači i stabilniji oktogen, koji je prvi puta nađen 1941. godine kao onečišćenje o heksogenu. Njegovu je pripravu, koja je znatno složenija, 1966. godine razvio J. Picard (slika 20), a priprava se temelji na acetanhidridnom postupku.²⁴

Plivini su stručnjaci najprije u laboratorijskom mjerilu kao uvod isprobali pripravu heksogena nitriranjem urotropina s dimećom dušičnom kiselinom, a zatim su prešli na osnovi

Slika 14 – Sinteza L- α -metildopeFig. 14 – Synthesis of L- α -methyldopa

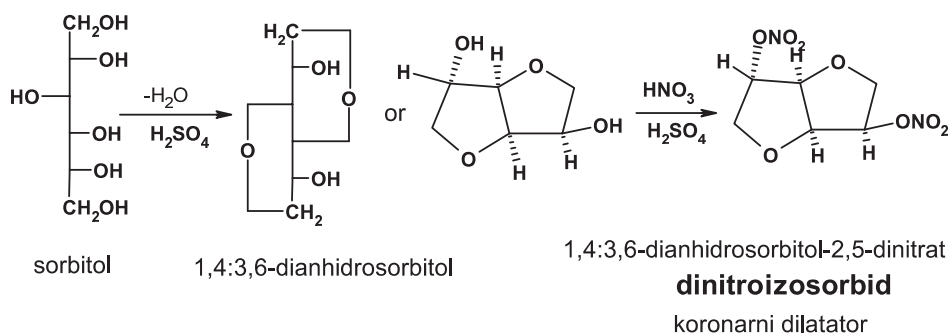
Slika 15 – Sinteza metronidazola

Fig. 15 – Synthesis of metronidazole



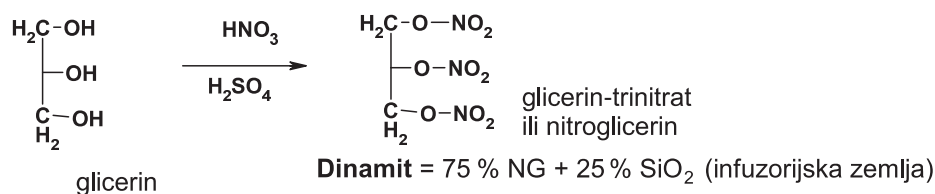
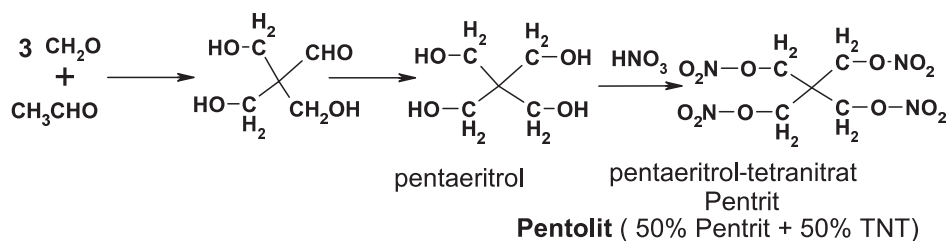
Slika 16 – Sinteza nifedipina uvođenjem nitro-spoja te povezanost sa sintezom TNT

Fig. 16 – Synthesis of nifedipine using nitro compound and its connection to synthesis of TNT



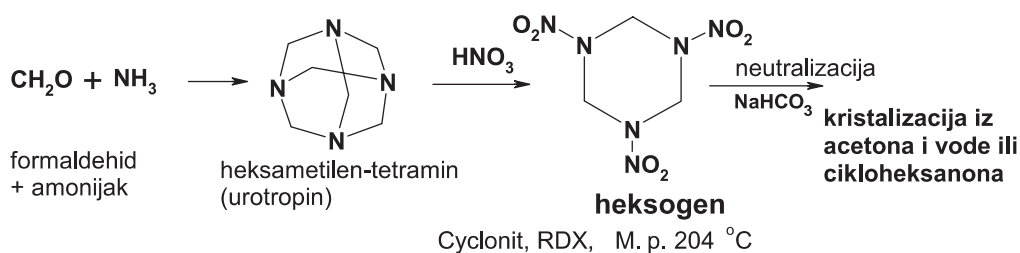
Slika 17 – Priprava dinitroizosorbida

Fig. 17 – Preparation of dinitroisosorbide



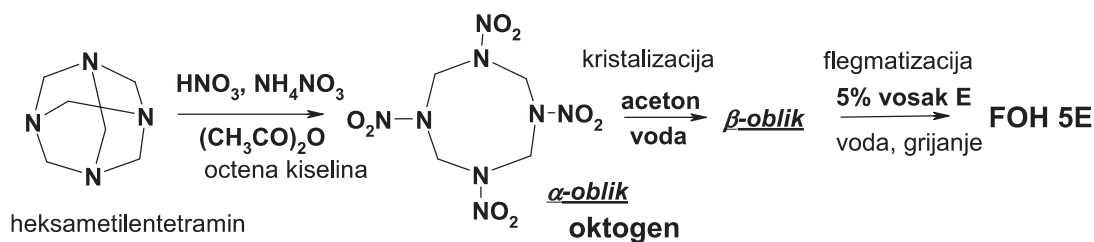
Slika 18 – Sinteza pentrita i nitroglicerina

Fig. 18 – Synthesis of pentrite and nitroglycerin



Slika 19 – Sinteza i neki podaci o heksogenu

Fig. 19 – Synthesis and some data about hexogen



Homocyclonite, M. p. 282 °C

HMX (High Melting Explosive ili Her Majesty's Explosive).

Slika 20 – Sinteza i neki podaci o oktogenu

Fig. 20 – Synthesis and some data about octogen

postupka iz vojnih laboratorijskih priručnika na sintezu oktogena acetanhidridnim postupkom.

Zahvaljujući velikom iskustvu i tradiciji u organskoj sintezi, u kratkom je roku razrađen i provjeren laboratorijski postupak za sintezu oktogena, tj. 1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetraazaciklooktana. Na posebnoj je lokaciji adaptirano polutehničko postrojenje te je započeta njegova proizvodnja. Oktogen je najjači i najskuplji komercijalni eksploziv, a poznat je i kao Homocyclonite, odnosno HMX (High Melting Explosive ili Her Majesty's Explosive). U talini s trinitrotoluenom (80 %) pod nazivom oktol upotrebljava se u protuoklopnim granatama, a ima osobito veliku mirnodopsku primjenu.

Oktogen se javlja u četiri kristalna oblika (polimorfa) (α , β , γ , δ), od kojih je β -oblik najstabilniji.

Osnove postupka za pripremu oktogena:

- Nitiranje urotropina je osjetljiv postupak, a provodi se dokapanjem triju različitih otopina različitim brzinama i u uskom temperaturnom intervalu (45–50 °C).
- Nakon nitiranja smjesa se pažljivo obradi vodom da se uklone lančasti nusprodukti, a zatim s daljnjim dodatkom vode istaloži produkt, koji se ofiltrira i opere vodom.
- Sirovi se oktogen, koji sadrži i neka onečišćenja, prekristalizira iz smjese aceton-voda, pri čemu se odmah destilacijom regenerira aceton. Na taj način α -oblik prelazi u znatno stabilniju β -oblik.
- Prekristalizirani oktogen se još u vlažnom stanju podvrgne presvlačenju s 3–5 % voska, tzv. flegmatizaciji, da se izbjegne mogućnost piezoelektričnog zapaljenja te da se dalje može prešati za prenosioce paljenja. Da bi se razlikovao od ishodnog, u vosak se dodaje malo žute boje.

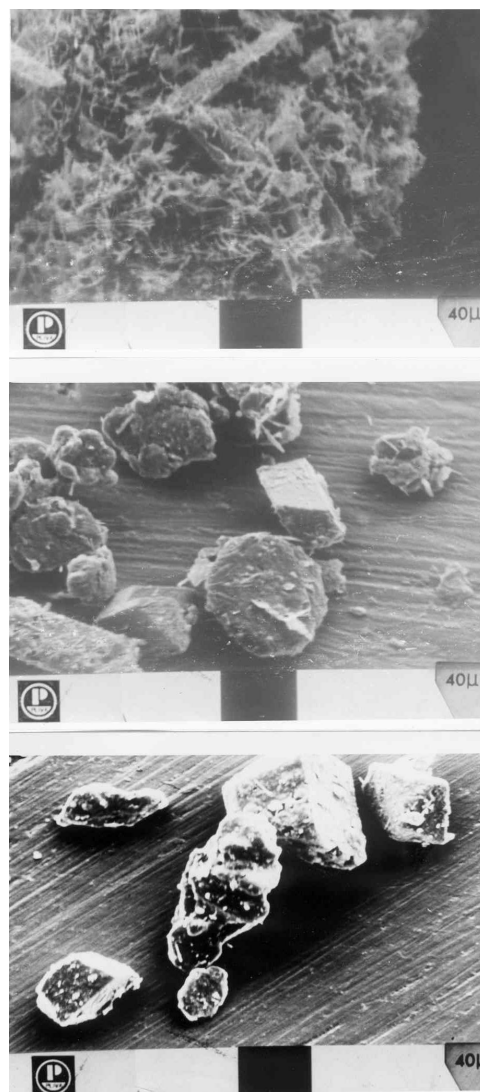
Opis razvoja postupka i postrojenja za polutehničku proizvodnju oktogena

U PLIVI je **Nedjeljko Kujundžić**, tada saborski zastupnik i rukovoditelj Laboratorija za kemijsku sintezu, započeo ljeti 1991. u suradnji s Ministarstvom obrane pokuse za razvoj postupaka za proizvodnju nekih eksploziva. Sve je to bilo na temelju laboratorijskih postupaka opisanih u skriptama za vježbe u vojno-tehničkom fakultetu u Zagrebu. Tijekom rujna 1991. dogovoreno je da će PLIVINI kemičari razviti postupak za pripremu oktogena, najsofisticiranijeg i najskupljeg eksploziva. Odabir osnovnog postupka načinili su Nedjeljko Kujundžić i Mladen Pleše (iz Ministarstva obrane RH) koristeći dostupne literaturne podatke.²¹⁻²³ Laboratorijske pokuse provodio je Nedjeljko Kujundžić uz pomoć Mladena Pleše te Stjepana Mutaka, tada direktora Kemijske sinteze i tehnologije u Istraživačkom institutu. Osnovne zahtjeve za kakvoću i orijentacioni analitički postupak (HPLC) dostavila je Mirjana Gambiroža (iz Ministarstva), koje je u PLIVI dalje razradila Mirela Eškinja. Koordinator svih aktivnosti vezanih uz organizaciju i realizaciju projekta kao i osoba zadužena za kontakt s Ministarstvom obrane bio je tadašnji direktor proizvodnje Plive Željko Brebrić.

Koncepciju polutehničkog proizvodnog postrojenja načinio je listopada 1991. godine Stjepan Mutak u suradnji s Mladenom Pleše te dalje sa strojarskim inženjerom Željkom

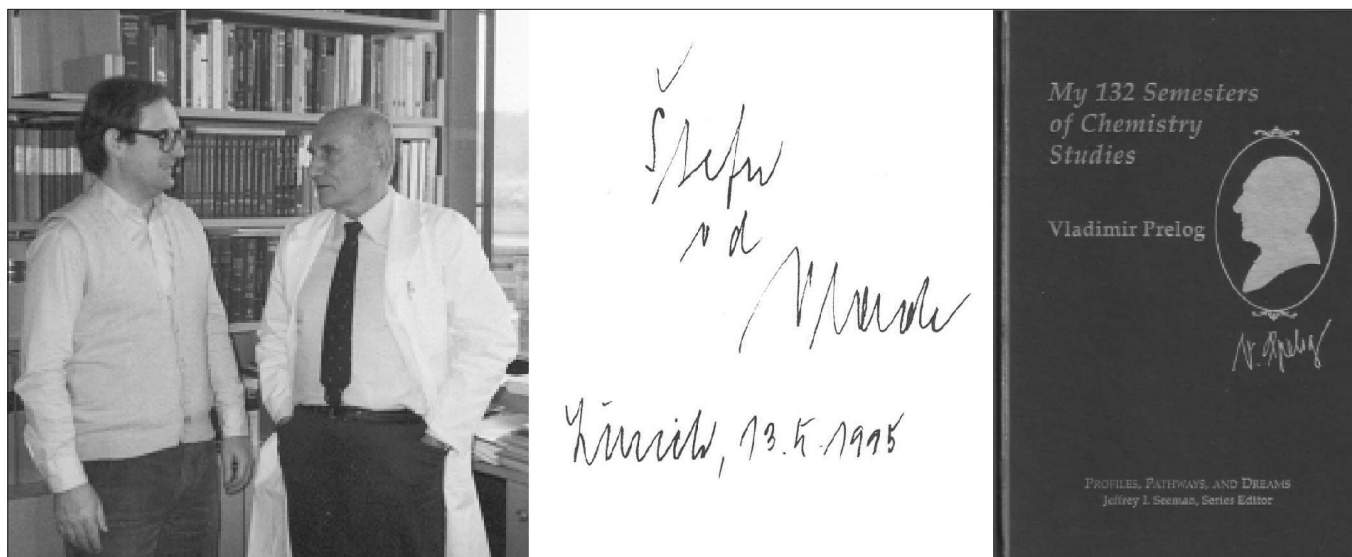
Pratengrazerom. Proizvodni je postupak napisao Stjepan Mutak. Termodinamske proračune za fazu nitiranja načinio je Zoran Gomzi (FKIT).

Preinaka odabrane zgrade na posebnoj lokaciji i izgradnja postrojenja je započeta 18. studenog 1991. godine pod rukovodstvom Željka Pratengratera i grupe iskusnih mehaničara Antona Legina, Drage Bartolića, Vinka Krsnika i Stjepana Večeka. Postrojenje je i uz izradu novih cjevovoda završeno već 14. prosinca 1991. godine. Probna je proizvodnja započela 20. prosinca 1991. godine pod vodstvom Dalmira Grgurića i Stjepana Mutaka, koju su provodili iskusni kemijski tehničari: Anton Astić, Miroslav Kulijer, Stjepan Marceljak, Marko Rukavina, Damir Macan i Mladen Žljebački. Kasnije je vodstvo proizvodnje preuzeo iskusni tehnolog Miro Babić. Tijekom rada načinjena su još neka dodatna poboljšanja osnovnog postupka nitiranja,^{25,26} pri čemu su dobivena konzistentna visoka iskorištenja i kvaliteta produkta. Također je načinjen jednostavniji postupak i na prekristalizaciji sirovog oktogena.



Slika 21 – Prikaz elektronske snimke sirovog, prekristaliziranog i flegmatiziranog oktogena

Fig. 21 – Exhibit of electronic pictures of raw, crystallized and flegmatized octogen



Zuerich, ožujak 1983. g.

Slika 22 – Najdraža posveta

Fig. 22 – Dearest dedication

Svaka šarža oktogena analizirana je tekućinskom kromatografijom, a uzorci odabranih međufaza su radi ilustracije također snimani elektronskim mikroskopom. Kao što je već spomenuto oktogen može biti u četiri različita polimorfna oblika, a samo je β -oblik stabilan (slika 21).

Proizvodnja je kontinuirano tekla, a postupak je dalje do-
rađivan.

- Dodatno je razrađen postupak za regeneraciju octene kiseline.
- Načinjeno je preko 300 šarži zadovoljavajuće kvalitete bez ijednog incidenta.
- Prvih nekoliko šarži oktogena sadržavale su 5–20 % hekso-
gena, dok je kod kasnijih taj udio smanjen na 0–5 %.

Ostali radovi

- Tijekom narednog razdoblja razvijen je i postupak za pri-
pravu pentrita, a taj je uspješno nakon polutehničkog primi-
jenjen i u velikom proizvodnom mjerilu, gostujući tijekom
vikenda u jednom kemijskom postrojenju. Pokusnu pro-
izvodnju je vodio Miro Babić uz pomoć Željka Brebrića,
Nedjeljka Kujundžića i Stjepana Mutaka.
- Istodobno s tim aktivnostima razrađeni su i laboratorijski
postupci te su se jedno vrijeme proizvodili i neki inicijalni
eksplozivi (olovov azid, kalijev pikrat i olovov stifinat) (Ne-
djeljko Kujundžić i Stjepan Mutak).
- Koristeći pripravljeni pentrit ili oktogen, razvijan je i po-
stupak za izradu plastičnog eksploziva (Nedjeljko Kujun-
džić, Stjepan Mutak i Miro Babić).

**Svi proizvodni postupci i podaci proslijeđeni su u Mini-
starstvo obrane RH.**

**Na kraju treba spomenuti da su za ukupni doprinos ke-
mičari PLIVE:**

- Miro Babić
- Željko Brebrić

- Nedjeljko Kujundžić
- Stjepan Mutak

**dobili godine 1996. odlikovanje Predsjednika Republike
Hrvatske**

“RED HRVATSKOG PLETERA”

To je bilo veliko priznanje,

**... ali meni je osobno najdraži ipak bio susret, nauko-
vanje i suradnja s velikim znanstvenikom, a skromnim
čovjekom Vladimirom Prelogom, čiju posvetu na biogra-
fiji čuvam kao sjećanje.**

Popis literature References

1. V. Prelog, *My 132 Semesters of Chemistry Studies. Profiles, Pathways and Dreams.* Am. Chem. Soc., Ed. J. C. Seaman, Washington, DC, 1991.
2. V. Prelog, D. Bedeković, *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 2285.
3. V. Prelog, Ž. Stojanac, K. Kovačević, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 377.
4. B. Domon, K. Hostettmann, K. Kovačević, V. Prelog, *J. Chromatogr.* **250** (1982) 149.
5. V. Prelog, S. Mutak, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 2274.
6. V. Prelog, S. Mutak, K. Kovačević, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 2279.
7. M. Döbler, M. Dumić, M. Egli, V. Prelog, *Angew. Chem.* **97** (1985) 793.
8. V. Prelog, M. Dumić, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 5.
9. V. Prelog, M. Kovačević, M. Egli, *Angew. Chem.* **101** (1989) 1173.
10. S. Mutak, E. Polla, D. Tomljanović, H. Krnjević, *Acta Pharm. Ju-
gosl.* **31** (1) (1981) 17.

11. S. Mutak, E. Polla, D. Tomljanović, H. Krnjević, *Acta Pharm. Jugosl.* **31** (3) (1981) 143.
12. C. E. M. Husbands, J. P. Yadley, E. A. Muth (American Home Products), US 4,535,186, 13. 8. 1985.
13. J. Dogan-Koružnjak, Istraživanje i razvoj lijekova u PLIVI od laboratorija do proizvodnje, Znanstveni skup Vladimir Prelog i hrvatska kemija, Zagreb, 12–13. 10. 2006., sin. str. 46.
14. Kaštel d. d., Dr. Ing. Prelog, (Kaštel) Jug. Pat. 13726, 20. 2. 1937.
15. Kemijsko-sintetski proizvodni postupci razvijeni u Plivi do 2004. godine. 2. izdanje, S. Mutak (ur.) PLIVA-Kemija, Zagreb, 2005.
16. H. Zrnčić, S. Mutak, L. Dvoraček, *Kem. Ind.* **44** (1995) 259–266.
17. M. Dumić, B. Glunčić, K. Kovačević, N. Kujundžić, *Praxis Vet* **37** (1989) 81–106.
18. S. Mutak, K. Ivanišević, Lj. Mirić, *Kem. Ind.* **35** (1986) 523, Jug. Pat. Prij. 7945 P-1076/77.
19. S. Mutak, B. Gašpert, S. Đokić (PLIVA) Jug. Pat. Prij. 12245 P-1534/73. Austr. Pat. 334 345, 10. 1. 1977.
20. G. Karlović, S. Mutak (PLIVA) Jug. Pat. Prij. 4653 P-560/78.
21. D. Maksimović, Tehnologija eksplozivnih materija. VIZ, Beograd, 1972.
22. D. Maksimović, Eksplozivne materije. VIZ, Beograd, 1985.
23. M. Pleše, Nitro derivati kao eksplozivi, Ministarstvo obrane RH, Zagreb, 1993.
24. M. Sućeska, Eksplozije i eksplozivi, Njihova mirnodopska primjena, Brodarski Institut, Zagreb, 2001.
25. Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology. Vol. 13, Interscience Publishers, New York, 1967.
26. Ullmanns Encyklopadie der Technischen Chemie, Band 21, Verlag Chemie, Weinheim, 1982.

SUMMARY

Nitro Compounds as Solvents, Drugs, Intermediates and Explosives

S. Mutak

This report is focused partly on the chemical development of some chemical functional groups, and partly on our own results connected with research by Vladimir Prelog in the last period of his work. The period Vladimir Prelog spent in Zagreb marked the beginning of the development of organic synthetic chemistry at the University of Zagreb and at the pharmaceutical company Kaštel, later PLIVA. One approach he took was the synthesis of new potentially active compounds, but more important was the development of a rational and economical procedure for the synthesis of known active compounds. A start was made with the synthesis of azo dyes and quinine analogs. In the last period of his work on chemistry, Prof. Prelog and visiting collaborators, mostly from PLIVA, studied the enantioselectivity of chiral ionophores, such as lyphophyl tartaric acid esters and spirobifluorene crown ethers towards some biologically active amino alcohols by intramolecular binding.

The first and most successful result of the collaboration between Kaštel and Vladimir Prelog, was the early entry into the market with sulfanylamide. The key intermediate for the synthesis of sulfanylamide and other subsequently discovered sulfonamides was nitrobenzene. Organic nitro compounds now have a broad application in fine chemical production, as solvents, intermediates and final products.

Simple aliphatic and aromatic nitro compounds are used as solvents and reagents; others have been used as intermediates in the synthesis of amino, hydroxy, halogen, sulpho, keto or other functional groups. Some nitro compounds are important active pharmaceuticals, including the Ca-antagonist nifedipine, the anthelmithic metronidazol or the coronary dilator dinitroisosorbide, while others are explosives like hexogen, octogen or trinitrotoluene. It is known that some nitro compounds are both useful drugs and explosives including the nitro esters nitroglycerine or pentrite.

In PLIVA, the nitration process was used in the production of various active pharmaceuticals, such as pyridoxine hydrochloride, metronidazole, methoprolol tartarate, chlortalidone, dinitroisosorbide and lampren. Further synthetic processes were developed in which purchased nitro compounds were used as intermediates for the production of active compounds with nitro or other functional groups.

In 1991 when the war broke out in Croatia, some PLIVA chemists were involved in the development and production of explosives from nitro compounds. Thanks to the broad experience and tradition in organic synthesis, within a short time, a laboratory procedure was developed, a semi-production plant on a separate location was adapted and production of the most powerful brisant explosive, octogen had started. Later, an industrial process for the production of pentrite was developed and its trial production started. During this period, laboratory procedures for some other explosives were developed.

*Consultant for Medicinal Chemistry
and Chemical Process Development
Jagnedje 1, 10090 Zagreb, Croatia*

*Received November 7, 2006
Accepted January 18, 2007*