

Kémiai kutatások a Debrecenben

A *Magyar Kémiai Folyóirat* profiljának egyik – s véleményem szerint igen hasznos – eleme a kémiai kutatóműhelyek bemutatásának immár hagyománnyá vált sorozata. Jelen kettős számban a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Karán (korábban: Kossuth Lajos Tudományegyetem Természettudományi Kar: TTK), illetve – két cikk erejéig – a Gyógyszerésztudományi Karon (GyTK) folyó kutatásokat kíséreljük meg bemutatni. Az áttekintés nem teljes: különböző okokból nem is lehet az. Arra azonban reményeink szerint alkalmas, hogy érzékeltesse azt a szerteágazó tevékenységet, amely a debreceni kutatóműhelyekben a kémia szinte minden ágát felöleli. Erre az itt olvasható 18 cikkben vállalkoztak a szerzők, illetve pontosabban 19-ben: a Somsák László és mtsai. által jegyzett összefoglaló a folyóirat tavalyi évfolyamában (*MKF 2010, 116, 19-30*) teljes joggal számítandó ide. Az itt közölt írások, úgy gondolom, jól illusztrálják a fenti megállapítást. Egy-egy kutatási terület összefoglaló jellegű ismertetése mellett olvashatunk itt rövidebb, újabb kutatási eredményt, vagy módszert bemutató cikkeket ugyanúgy, mint több területet módszertanilag (pl. NMR, tömegspektrometria, röntgendiffrakció) vagy egyéb módon (pl. Doktori Iskola) érintő áttekintéseket. Történeti vonatkozásban is változatos a kép: a skála alig pár éves kutatásoktól, vagy újabb módszerektől kezdve a több évtizede, akár fél évszázada művelt hagyományos témák, módszerek időrendbe szedett, átfogó ismertetéséig terjed.

A kémiai kutatások debreceni történetét – némi egyszerűsítéssel – a TTK 1949-ben történt megalapításától datálhatjuk. *Tankó Béla* biokémikus professzor, a Kar prodékánja nevéhez fűződik a Szerves Kémiai Tanszék létrehozása (amely kezdetben, hely- és pénz hiányában – manapság sem ismeretlen ok! – az ő saját, Simonyi úti villájában működött...). A szervezeti keretek (gyakorlatilag: tanszékek) fejlődéstörténetét itt még vázlatosan sem követhetjük – érthető okból. Hasonló a helyzet azokkal a neves kutatókkal, tanárokkal, akik a debreceni kémia jó hírét öregbítették itthon, és külföldön egyaránt. Az érdeklődő olvasó mindezekről a TTK 60 éves jubileumára kiadott kötetből (DE TTK kiadása, Debrecen, 2009) nyerhet részletes és alapos tájékoztatást. Legyen elég e helyen az alapítóén kívül *Bognár Rezső*, *Imre Lajos*, és *Szarvas Pál* nevét megemlíteni.

Az itt közreadott írások számos kutatócsoport eredményeit tükrözik. Mindezeknek az eddig legstabilisabbnak bizonyult intézményi forma, a tanszékek adtak/adnak szervezeti keretet. A TTK Kémiai Intézetét jelenleg az a következő tanszékek alkotják: Alkalmazott Kémiai-, Fizikai-Kémiai-, Kolloid- és Környezetkémiai-, Szerves Kémiai-, és a Szervetlen és Analitikai Kémiai tanszékek. A Gyógyszerészi Kémiai tanszék is a TTK-ról került át a GyTK-hoz. A Kémiai Intézet részét képezi két, a régió vállalataival nemrég közösen alapított ú.n. kihelyezett tanszék is. Tanszéki keretben működött/működik több, az MTA által támogatott kutatócsoport is, amelyek felsorolásától ideiglenes jellegük miatt e helyen eltekintek.

Úgy vélem, hogy e viszonylag terjedelmes lapszámmal gazdag, és sokoldalú ismertetést kínálunk az Olvasónak a Debreceni Egyetemen folyó kémiai kutatásokról. Jelen összeállítás –értelemszerűen – nem jöhetett volna létre a szerzők készséges és hatékony közreműködése nélkül. Fáradozásaikért, és – nem utolsó sorban! – a kéziratok határidőre történő leadásáért e helyt is szeretnék köszönetet mondani a cikkek szerzőinek. Végezetül, bízom benne, hogy a honi kémikus közösség tagjai érdeklődéssel veszik kézbe a jelen összeállítást és mindenki felfedezhet majd benne számára hasznos, érdekes adatot, információt.

Debrecen, 2011. szeptemberében

Szilágyi László

Átrendeződések a β -laktám antibiotikumok körében.

GUNDA Tamás*

Debreceni Egyetem OEC, Gyógyszerési Kémiai Intézet, Egyetem tér 1, 4010 Debrecen, Pf 70

1. Bevezetés

A penicillinkémia már kb. 70 éves múltra tekint vissza. Már az 1940-es évek elején végzett szerkezetfelfedezések során is a kémiai érzékeny biciklusos alapváz több érdekes reakcióját leírták. A következő két évtizedben főleg az új félszintetikus, módosított oldalláncú származékokra koncentrált a kutatás, azonban a 60-as évek végétől igen fellendült a rész vagy teljes szintézissel előállított új gyűrűrendszerek kutatása. Ez igen sok új ismeretet adott a β -laktám vázas kémiájához és jónéhány új átrendeződési reakciót írtak le.

Az elmúlt évek során a β -laktám antibiotikumok körében végzett vizsgálataink során új penicillin és kefalosporin származékok, valamint különféle enzimgátló hatású β -laktám gyűrűt tartalmazó vegyületeket állítottunk elő. Kiindulási anyagul általában valamilyen könnyen előállítható vagy beszerezhető antibiotikum-származék szolgált. Ezen vizsgálataink során több olyan érdekes reakcióval találkoztunk, amelyek a β -laktám gyűrű új, eddig nem, vagy csak más körülmények között tapasztalt átrendeződéséhez vezettek. A következőkben ezekről adunk egy áttekintő összefoglalást.

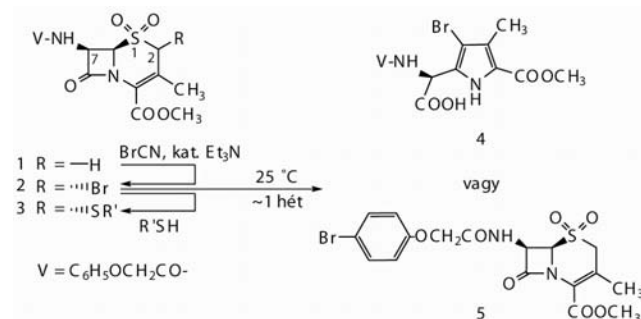
2. Kefalosporin származékok halogénezése a 2-es helyzetben.

2.1. Reakciók brómcíánnal és N-brómszukcinimiddel.

A kefalosporin-szulfonok és szulfonok C-2 helyzetébe különböző szubsztituenseket kívántunk bevinni és kiindulási anyagul ehhez a halogén származékokat választottuk, amelyek feltételezhetően jól reagálnak majd nukleofil partnerekkel. A kefalosporinok C-2 helyzetének halogénezéséről és a halogén származékok továbbalakításáról elég kevés adat volt ismeretes, a 2-halogén származékok korábban többnyire a C-3 metil csoport allilos, gyökös brómozásánál, mint melléktermékek keletkeztek. A kefalosporin-szulfonok brómozását kezdetben irodalmi példák alapján N-brómszukcinimiddel bázis katalízissel (ionos brómozás) próbáltuk eléggé gyenge eredménnyel, később azonban rájöttünk, hogy a brómozásra ritkán használt brómcíán gyorsan és közel kvantitatív hozammal eredményezi a várt 2-bróm származékot.¹ Ez a bomlékony vegyület továbbalakítható 3-típusú anyagokká. megfigyeltük azonban, hogy állás közben az oldószerrel függően lassan átalakul és két különböző átrendeződés játszódik le.^{2,3}

Acetonitrilben állás közben 2 lassan a 4 brómpirrol származékká alakul át, míg THF-ben vagy diklórmetánban 5 az egyetlen termék. Mindkét átrendeződés okaként a

legvalószínűbb a C-2 – Br kötés inverz polaritása, másszóval a brómatom a szénhez képest pozitív polározottságú. Erre mind a saját, mind korábbi irodalmi kísérleti adatok alapján több tény is utal, másrészt kvantumkémiai számításaink is egyértelműen alátámasztják. A C-2 – Br kötés kötés heterolitikus hasadásakor formálisan egy pozitív töltésű bróm kation keletkezik, s ez a benzolgyűrűt egy aromás elektrofil szubsztitúció során megbrómozza 5 képződéséhez vezetve.



1. Ábra.

Nehezebb megmagyarázni 4 keletkezését. A molekula képződéséhez a HBr elimináció mellett egy SO₂ kilépése is szükséges, hasonlóan a Ramberg-Bäcklund átrendeződéshez. Az α -halogenoszulfonok klasszikus Ramberg-Bäcklund átrendeződéséhez kifejezetten bázikus közeg szükséges, amiről esetünkben nincs szó. 5 keletkezését egy „fordított irányú” Ramberg-Bäcklund folyamattal magyarázhatjuk, amikor a reakciót egy formálisan egy 1,3-HBr elimináció indítja. A mechanizmust részletesen taglaljuk a 2. irodalomban.

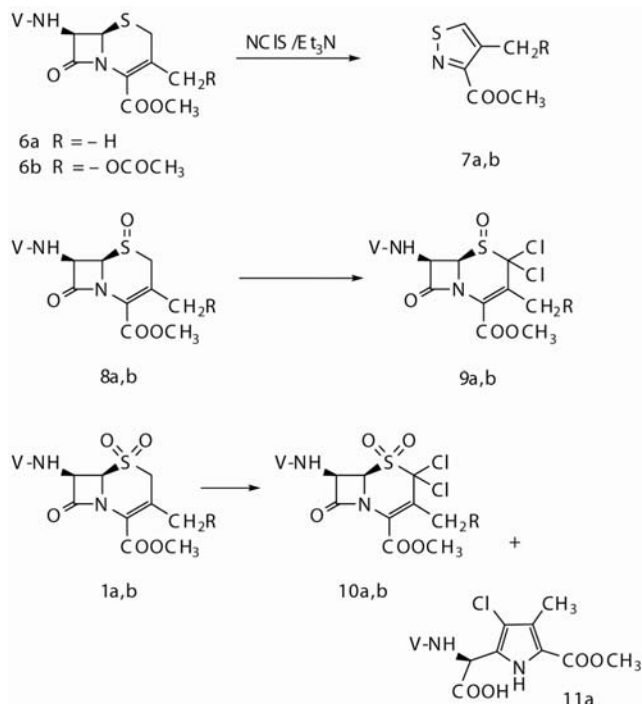
A kefalosporin-szulfonok C-2 atomjának kiemelt reakciókézségét mutatja, hogy például aromás diazovegyületekkel kapcsolási reakcióra hajlamosak.⁴

2.2. Különböző oxidációs állapotú kefalosporinok reakciója N-klórszukcinimiddel.

A 2-brómkefalosporin-szulfonokkal tapasztaltak alapján megnéztük, hogy miként reagálnak a megfelelő szulfidok, szulfonok és szulfonok N-klórszukcinimiddel.

Az irodalomban található néhány példa, hogy a kefalosporinok nem túl jó hozammal, de klórozhatók N-klórszukcinimiddel a 2-klórszármazékot eredményezve több-kevesebb 7-típusú izotiazollal keverten. Ezt a reakciót, legalábbis az általunk használt származékokkal nem sikerült megismételni. Minden esetben az egyetlen termék a 7 izotiazol volt. A 6 szulfidok esetén NCS hatására valószínűleg egy >S⁺-Cl szerkezetű szulfónium ion keletkezik és ez indítja a 7 képződéséhez vezető átrendeződési folyamatot.⁵

*Tel.: (52)512-900 22472; e-mail: tgunda2@puma.unideb.hu

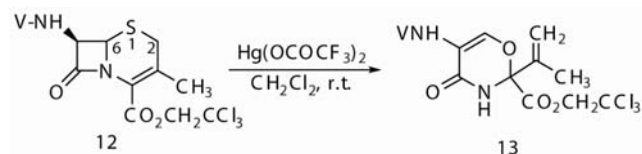


2. **Ábra.** Kefalosporin szulfidok, szulfoxidok és szulfonok reakciója azonos körülmények között N-klórszukcinimiddel.

Ugyanilyen körülmények között a **8** szulfoxidból a **9** 2,2-diklór-származék képződött, izotiazol származékot nem tudtunk kimutatni. Érdekes, hogy a megfelelő monoklór származékot akkor sem lehetett előállítani, ha csak 1 ekvivalens N-klórszukcinimidet adtunk nagyon lassan a reakcióelegyhez. Ez mindig a diklórszármazék és a kiindulási anyag elegyét eredményezte. Kefalosporin-szulfonok esetén a megfelelő és jól izolálható **10** diklórszármazékok keletkeztek, a reakcióelegyben azonban megjelent egy másik termék is (**11**), amelynek a mennyisége oldatban állás közben lassan növekedett. Spektroszkópiai és egyéb analitikai adatok alapján **11** a korábbról megismert **4** brómpirrol származék klór analógja.⁵

3. Kefalosporin és penicillin származékok reakciója higany-(II)-trifluoracetáttal.

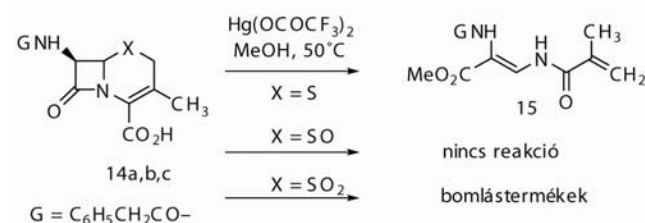
A kefalosporinok allilos helyzetű 3-metil csoportjának funkcionálására már régebben tettünk kísérleteket higany-(II)-trifluoracetát segítségével. A ketonok és olefinek aciloxilezése higany-(II)-sókkal (Treibbs reakció) régen ismert eljárás. Izomer Δ^2 -kefalosporinoknál szintén ismert egy példa az acetoxicsoport illetően bevitelére. Tapasztalataink szerint azonban a várt reakció helyett igen gyorsan, szinte kvantitatív hozammal a **13** dihidro-1,3-oxazin származék keletkezett 2 ekv. Hg-(II)-trifluoracetát használata során (3. ábra).⁶



3. **Ábra.**

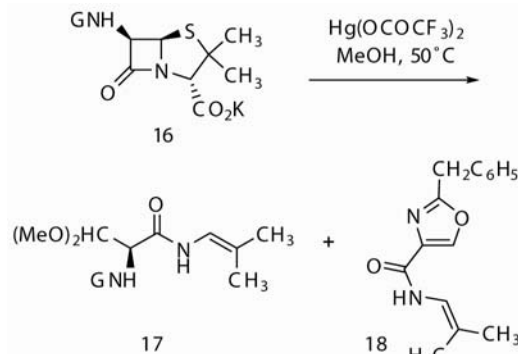
A reakciót egy higany \rightarrow kén támadás vezeti be, ami a dihidrotiazin gyűrű S-C-2 kötésének felnyílásával jár. A képződött intermedier egy -SHOTFA csoportot tartalmaz, ez a továbbiakban -OTFA-vá alakul, majd egy belső Michael-típusú addícióval **13** keletkezik.

A Hg(OCOFCF₃)₂ előidézte átrendeződéseket megvizsgáltuk a kénatom oxidációs fokának függvényében, ezúttal szabad savak felhasználásával. Metanolban végezve a reakciót a **14a** szulfid gyakorlatilag egyetlen terméké, a **15** akrilamid származékká bomlott le.⁷ (Korábban ezt a terméket tévesen a **13** oxazolin metoxi-származékaként azonosítottuk).⁵ Azonos reakciókörülmények között a **14b** szulfoxid egyáltalán nem reagált, míg a **14c** szulfon sok, azonosíthatatlan bomlástermekhez vezetett. Mint fentebb írtuk, a **13**-hoz vezető út az S-C-2 kötés hasadásával indul, azonban **15** kialakulásakor a higany-só hatására az S-C-6 kötés szakad fel.



4. **Ábra.** Kefalosporin szulfidok, szulfoxidok és szulfonok reakciója azonos körülmények között metanolban higany-(II)-trifluoracetáttal.

A kíváncsiság kedvéért megvizsgáltuk, hogy mi történik a **14a**-val analóg **16** penicillinszármazék esetén?⁷

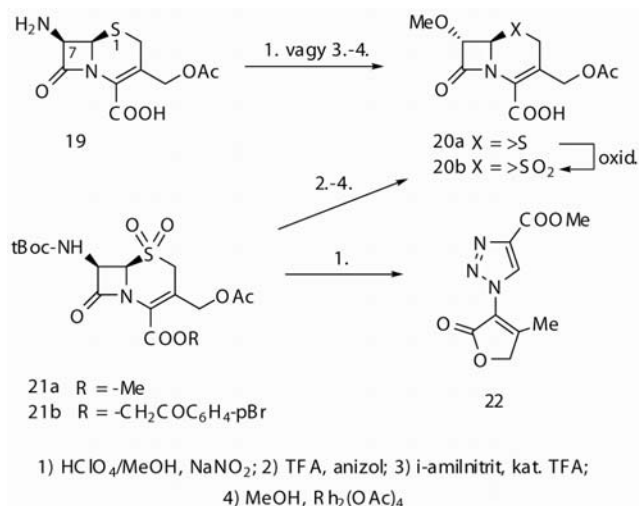


5. **Ábra.** G-Penicillin reakciója metanolban higany-(II)-trifluoracetáttal.

Stodley és mtsai korábban alaposan tanulmányozták penicillineknek azetidín-2-on származékokká való átalakítását higany-(II)-acetáttal.⁸ Bár esetünkben némileg más anyagok keletkeztek, a **17**-hez és **18**-hoz vezető út hasonló az ő általuk is leírtakkal.

4. 7-Diazo-kefalosporánsavak átrendeződése triazolokká.

A humán leukocita elasztáz vagy β -laktamáz enzimgátló 6 α -alkiloxipenicillin-származékok analógiájára több 7 β -alkiloxi-kefalosporin szulfont állítottunk elő.⁹ Sajnos **19** diazotálásával, majd a kapott diazovegyület cserereakciójával **20a** az optimalizálási kísérletek ellenére elég gyenge hozammal állítható elő (6. ábra).



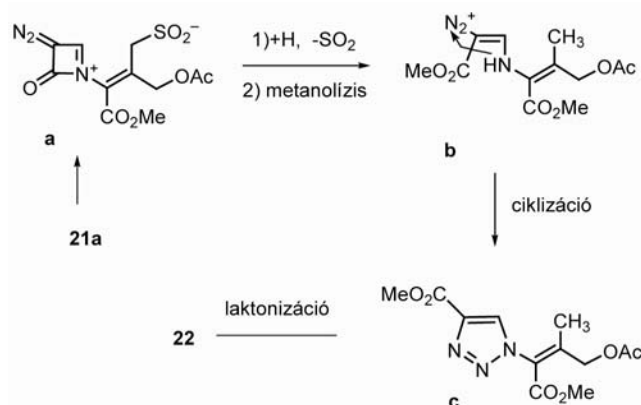
6. Ábra. 7 α -Metoxikefalosporin-szulfon előállítása különféle utakon.

Kézenfekvő volt így a **21a** szulfonból kiindulni mivel a cephalosporin szulfonok általában jóval stabilabbak a megfelelő szulfidoknál. A perklórsav/metanol/Na-nitrit reakcióeleggyel pedig három folyamatot reméltünk elvégezni egy lépésben: a *t*-Boc védőcsoport eltávolítását, a diazotálást és a csere reakciót. A várt **20b** megfelelő észtere helyett azonban a β -laktám gyűrűt nem tartalmazó **22** triazol származék keletkezett jó hozammal.¹⁰ Az először még ismeretlen szerkezetű termék röntgendiffrakciós

Hivatkozások

- Gunda, T. E.; Szőke, G. N. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3395-3404.
- Gunda, T. E.; Szőke, G. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6565-6570.
- Gunda, T. E.; Szőke, G. N.; Tamás, L.; Sályi, S. *Acta Pharm. Hung.* **1998**, *68*, 79-85.
- Gunda, T. E.; Batta, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **2006**, *43*, 183-186.
- Gunda, T. E.; Szőke, G. N. In "Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry '98", Article 105, H. S. Rzepa and O. Kappe, (eds), Imperial College Press, 1998.
- Gunda, T. E.; Eneböck, C. *Acta Chem. Scand. B* **1983**, *37*, 75-76.
- Gunda, T. E.: *Org. Lett.* **2000**, *2*, 103-105.
- Stoodley, R. J.; Whitehorse, N. R. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1.* **1974**, 181-184.
- Sályi, S.; Tamás, L.; Gunda, T. E.; Sztaricskai, F. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 445-452.
- Gunda, T. E.; Tamás, L.; Sályi, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3061-3064

szerkezetmeghatározását megkönnyítendő, elvégeztük ugyanezt a reakciót a **21b** brómtartalmú észterrel is, azonban ekkor is **22**-t kaptuk. Ez utólagosan nem meglepő a laktongyűrűs szerkezet miatt. Az átrendeződés fontosabb lépéseit a 7. ábra mutatja. A *t*-Boc csoport elbomlása és a diazotálás után a szulfon-csoport jó leaving-group karaktere miatt (hasonló gyűrűnyílási folyamatok ismertek a penicillin szulfonok körében) formálisan az **a** közbülső állapot jön létre. Protonálás és SO_2 elimináció, majd a β -laktám gyűrű metanolízise után a **b** diazo intermedier ciklizálódik a triazol gyűrűt eredményezve. A triazolok előállítására aminokból és diazo vagy diazonium vegyületekből jól ismert analóg szerves kémiai reakció.



7. Ábra. A **21** \rightarrow **22** átalakulás fontosabb állomásai.

Some Rearrangement Reactions of the β -Lactam Antibiotics

This review article briefly summarizes several new rearrangement and degradation reactions found during our earlier investigations on the β -lactam antibiotics.

2 α -Bromocephem sulphones exhibit two different rearrangements in acetonitrile solution (Figure 1.): the elimination of the bromine as a bromonium ion leads to its formal movement to the para position of the 7 β -aromatic ring. On the other hand, a bromopyrrole derivative may also form, which can possibly be attributed to an unusual Ramberg-Bäcklund-like rearrangement followed by bromination. The NCIS chlorination reactions of cephem sulfides, sulfoxides and sulfones give rise to very different products, as outlined in Figure 2. The outcome of the reactions with $\text{Hg}(\text{OTFA})_2$ are highly influenced on the solvent used and on the oxidation state of the sulfur atoms: dihydrooxazine, oxazole and open-chain derivatives have been observed (Figures 3.-5.) Finally, the diazotation of 7 β -amino-cephalosporin sulfones in $\text{HClO}_4/\text{MeOH}$ mixture yields to triazoles (Figure 6.).

Elektroforetikus elválasztások kapillárisban és mikrocipben

GÁSPÁR Attila* és ANDRÁSI Melinda

Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

1. Bevezetés

A DE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén folyó elektroforetikus elválasztásokkal kapcsolatos kutatások 1999-ben indultak. Kezdetben a kutatások elsősorban szervetlen komponensek meghatározására, az elektrokinetikus injektálás alkalmazhatóságának tanulmányozására, majd különböző környezeti- és gyógyszeranalitikai alkalmazásokra irányultak. 2006-tól - igazodva az analitikai kémia egyik jelenlegi fő irányvonalához - a tudományos munkánkban egyre meghatározóbbá váltak a mikrocipben végzett analitikai kutatások, elsősorban az elektroforetikus elválasztások.

Kutatócsoportunk nagyban támaszkodik hazai és külföldi együttműködésekre és hallgatóink közreműködésére. Jelen közleményben az elmúlt öt évben elért eredményeinkről számolunk be.

2. Kapilláris elektroforézis

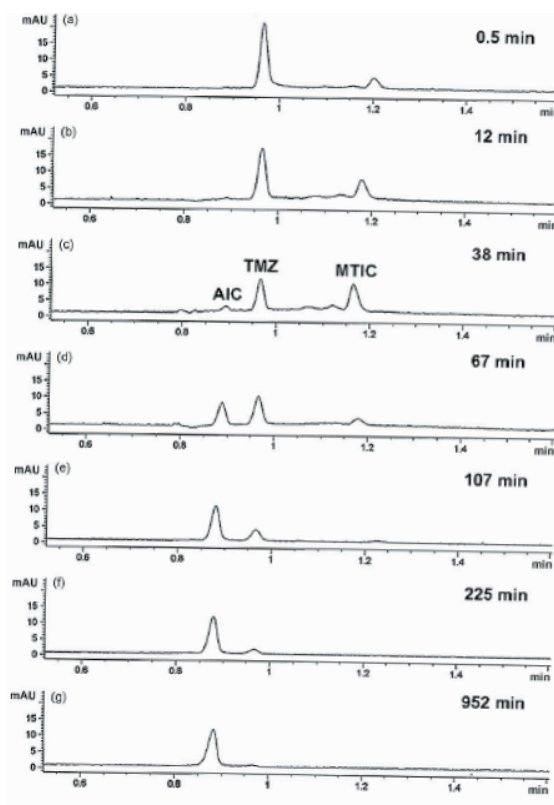
A kapilláris elektroforézis (CE) egy olyan nagyteljesítő-képességű analitikai módszer, mely jól egyesíti a nagy elválasztási hatékonyság, a gyors elemzés, kis mennyiségű minta- és vegyszerfelhasználás, illetve poláros és nem-poláros anyagok elemzésének lehetőségét. A CE sokoldalúsága miatt alkalmas az egyes gyógyszer-vegyületek legkülönbözőbb farmakokinetikai, fizikai-kémiai jellemzőinek meghatározására, gyógyászati hatékonyságának vizsgálatára.¹ A viszonylag új CE jelenleg a nagyteljesítményű kromatográfias módszerek legfontosabb alternatívája, melynek alapkutatása még jelenleg is folyik.

2.1. Gyógyszervegyületek vizsgálata

14 különböző kefalosporin és egyes bomkástermékek meghatározását modelloldatokban és gyógyászati termékekben kapilláris zónaelektroforézis (CZE) módszerrel végeztük.² A kefalosporinok pK meghatározásainál a CZE használatának előnyei (pl. több komponens pK-jának egyidejű meghatározása, bomlékony vagy szennyezett minták elemezhetősége, kis térfogatú, viszonylag kis koncentrációjú minták, automatizált elemzések) jól kihasználhatók.³ A CE-vel történő pK meghatározás különösen hasznosnak bizonyulhat a gyógyszeriparban, mert nem szükséges a vizsgálandó komponens extrakciója és tisztítása.

A gyógyszervegyületek stabilitása a gyógykészítményben, oldatban, biológiai mátrixokban, különböző pH-kon és hőmérsékleteken eltérő, ennek vizsgálata CE módszerrel viszonylag egyszerű és gyors. Például a temozolomid (TMZ, daganatellenes gyógyszer) először gyors kémiai reakcióval monometil-triazenoimidazol-karboxamiddá

(MTIC), majd ebből 5-amino-imidazol-4-karboxamiddá (AIC) alakul át. A kidolgozott micelláris elektrokinetikus kapilláris kromatográfias (MEKC) módszerrel a TMZ és bomlástermékei 1,4 percen belül meghatározhatók voltak, így a viszonylag gyors bomlás követhető volt modelloldatokban és klinikai mintákban (1. ábra).⁴



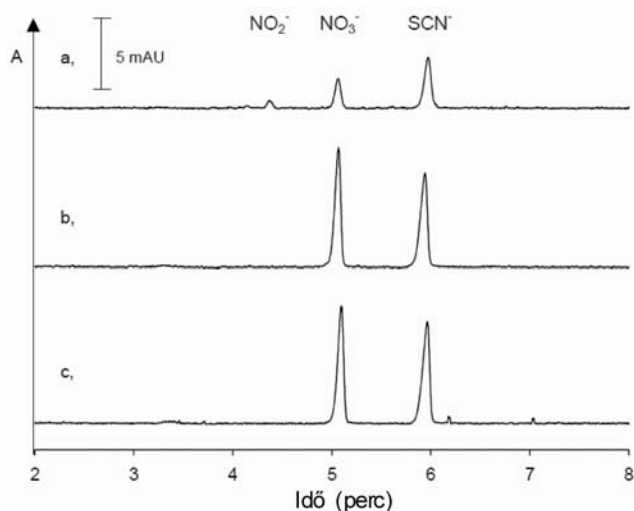
1. Ábra. TMZ vízben való oldását követően (0,5-952 perc) kapott MEKC elektroferogramok (Körülmények: 25 mM foszfát, 45 mM SDS, pH: 6,8, $U=25$ kV, $l_{\text{eff}}=8,5$ cm, 100 mbars, $\lambda=214$ nm, $c_{0,\text{TMZ}}=180$ $\mu\text{g/mL}$).⁴

2.2. Klinikai és környezeti minták elemzése

A klinikai minták elemzésekor a cél az, hogy megadjuk az egyes vegyületek koncentrációját a biológiai mintákban (pl. szérum, vizelet, liquor, nyál, könny) és gyógykészítményekben, és ezáltal a vegyületek hatékonyságát, metabolizmusát tanulmányozhassuk annak érdekében, hogy megfelelő módon és mennyiségben történjen a gyógyszerek adagolása. A CE módszer előnye más elválasztástechnikai módszerekkel szemben az, hogy itt lehetőség van a nagy fehérje- és szervesanyag-tartalmú klinikai minták közvetlen (minta-előkészítés nélküli) kapillárisba juttatására és elemzésére.⁵ A nagy viszkozitású, inhomogén minták (sputum, tumorok) minta-előkészítéséhez liofilizálást alkalmaztunk.⁶

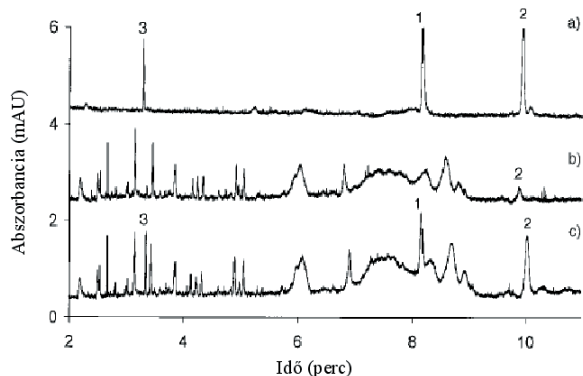
*G.A. Tel.: 52-512900 ; fax: 52-518660; e-mail: gaspar@science.unideb.hu; web: inorg.unideb.hu/gaspara

A nyálban található nitrit- és nitrátionok mennyiségének ismerete nagy fontosságú az orvosdiagnosztikában. A kidolgozott CZE módszerrel különböző betegektől, dohányos és nem dohányos személyektől, a szájüreg különböző helyeiről, illetve nyálmirigyekből (pl. a Wharton-vezetékéből, illetve a Stenon-vezetékéből) vett mintákat elemeztünk.⁷ A módszer nemcsak gyors és olcsó, hanem a mintaelőkészítés is minimális, hiszen a nyálminta közvetlenül a kapillárisba injektálható. Dohányos és nem dohányos személyektől vett nyálminták elemzésekor azt kaptuk, hogy a tiocianát koncentrációja átlagosan 5,4-szer volt nagyobb a dohányosokénál (dohányosoknál átlagosan 63,1 µg/mL, nem dohányosoknál átlagosan 11,7 µg/mL).



2. **Ábra.** A szájüregből (a), a fültömrigyből (b), és a submandibuláris nyálmirigyből (c) vett nyálminták CZE elektroferogramjai. (Körülmények: 50 mM foszfát puffer, pH: 6,8, -25 kV, l_{eff} : 40 cm, $\lambda=214$ nm).⁷

CZE és MEKC módszert alkalmaztunk felszínivizek vízvirágzásából származó cianobaktérium extraktumok toxintartalmának meghatározására. A kimutatási határok spektrofotometriás detektálást alkalmazva a mikrocisztin, a cilindrospermopszin és az anatoxin esetében 1-4 µg/mL között alakultak.⁸

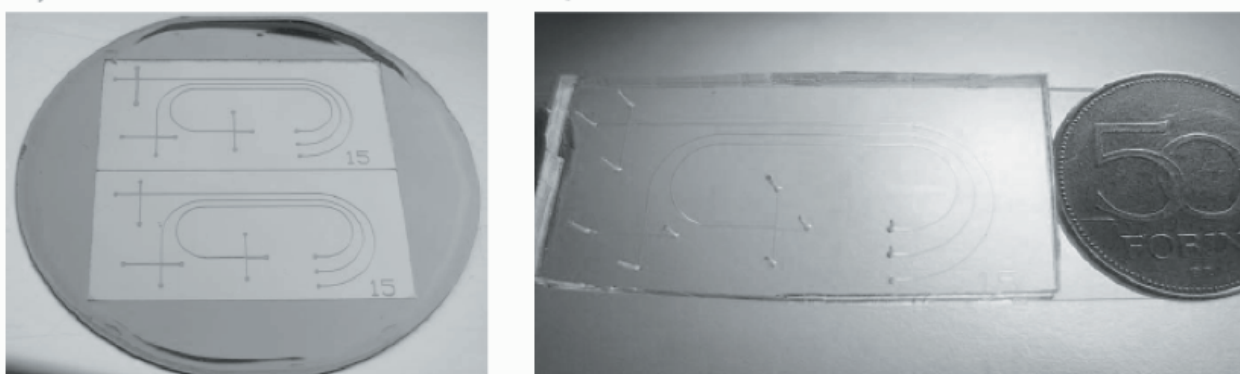


3. **Ábra.** Az anatoxin-a (1), a mikrocisztin-LR (2) és a cilindrospermopszin (3) standardok keveréke (a), egy tavi vízvirágzás minta (b) és 10 µg/mL toxin standardokkal adalékolt vízvirágzás minta (c) MEKC elektroferogramjai (Körülmények: 25 mM borát, 100 mM SDS, pH: 9,3, $\lambda = 230$ nm).⁸

3. Mikrocsip elektroforézis

Az utóbbi években a „lab-on-a-chip” technológia forradalmasítani látszik a laboratóriumi kísérleteket és analitikai vizsgálatokat. Az analitikai mérőrendszerek miniatürizálása nem csupán a jelenlegi technológia összenyomását jelenti, de egyúttal egészen újfajta analitikai rendszerek megszületését is lehetővé teszi. A mikrocsipekben végzett vizsgálatok sokkal gyorsabbak, pikoliternyi mintaoldatot, illetve szubmikroliternyi reagens oldatot igényelnek. Ezek a kutatások - elsősorban biotechnológiai, klinikai és analitikai kémiai területeken - intenzíven folynak a fejlett országok egyetemlein és a különböző fejlesztő cégekben.¹

A mikrofluidikai kutatásainkhoz az alapvető infrastruktúrát tanszékünkön nemrégiben alakítottuk ki. A saját tervezésű mikrocsipjeinket magunk készítjük polidimetilsziloxán (PDMS) műanyagból egy ún. lágy litográfias eljárás⁹ segítségével (4. ábra). Az elektroforetikus elválasztásokhoz újfajta, hidrodinamikus elvű injektálási módszert dolgoztunk ki. Munkánk során olyan mikrofluidikai



4. **Ábra.** Mikrocsipek előállításához készített öntőforma (Si lap, melyből 30 µm magasságban emelkedik ki a csatornamintázat) és az elektroforetikus elválasztásokhoz alkalmas, egy üveglaphoz irreverzibilisen kötött PDMS csip.

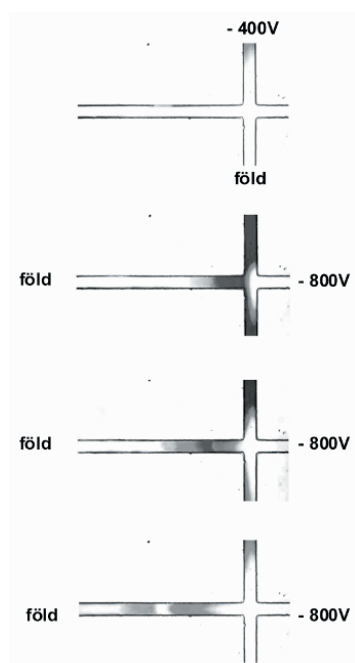
csipek kifejlesztéséről számoltunk be, melybe fordított fázisú kromatográfias (C18-szilika) töltetet,^{10,11} illetve porított szilika aerogél monolitot¹² egyszerű módon integráltunk. A kromatográfias tölteteken a nanoliternyi

térfogatú mintaoldatot és a mobilfázist nyomással (1-3 bar) vagy feszültséggel (0,5-2 kV) áramoltatjuk keresztül, így ugyanazon csipen folyadékkromatográfias (LC) vagy elektrokromatográfias (CEC) elválasztásokat is

végrehajthatunk. A komponenseknek az átlátszó csipen való detektálását vagy a CCD kamerával ellátott mikroszkóp segítségével (festékek, fluoreszcens anyagok esetében) vagy száloptikás spektrofotometriával végeztük.

3.1. Elektroforetikus elválasztások

A mikrofluidikai kutatásaink egyik célja az volt, hogy injektálási módszert dolgozzunk ki a néhány száz pikoliternyi térfogatú folyadékminták csipbe való injektálásához, hogy ily módon érthessünk el hatékony zónaelektroforetikus elválasztást. Ellentétben az irodalomban található nagyszámú, elektrokinetikus elven történő injektálási módszerrel (5. ábra), munkánk során olyan új, nyomással történő injektálási eljárás kidolgozását tűztük ki célul, melynél nem jelentkeznek az elektrokinetikus injektálásokra jellemző, mennyiségi meghatározások pontosságát csökkentő hibák (*sampling bias*, *injection bias*).¹³

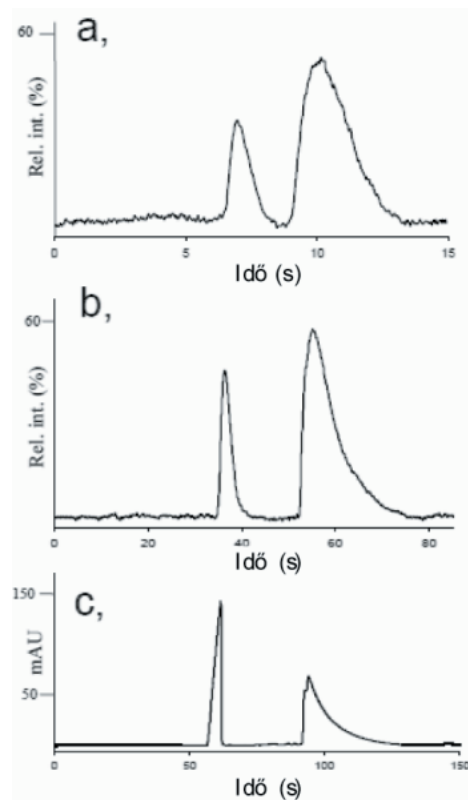


5. Ábra. Két komponensű festékeverék elektrokinetikus injektálásának és CZE elválasztásának lépései.

Az általunk tervezett és elkészített csipekben néhányszor száz pikoliternyi minta szeparációs csatornába történő bejuttatására sikeresen alkalmaztuk a hidrodinamikus megosztott (split) injektálást. Tanulmányoztuk a csipekben történő zónaelektroforetikus elválasztásokat a hidrodinamikus megosztott injektálást követően. Az eljárással gyors meghatározásra nyílik lehetőség, az elektroforézis kevesebb, mint 15 másodpercet vesz igénybe (6. ábra).

3.2. Kromatográfias töltetek kialakítása csipben

A mikrofluidikai analitikai kutatások egyik iránya a kromatográfias elválasztási technikák miniaturizálása, a különféle kromatográfias töltetek csipben való kialakítása és alkalmazása. Nemrégiben olyan eljárásról számoltunk be, ahol a hagyományos kromatográfias állófázis (pl. C18) PDMS-ből készült csipbe történő integrálása frit kialakítása nélkül lehetséges.¹⁰

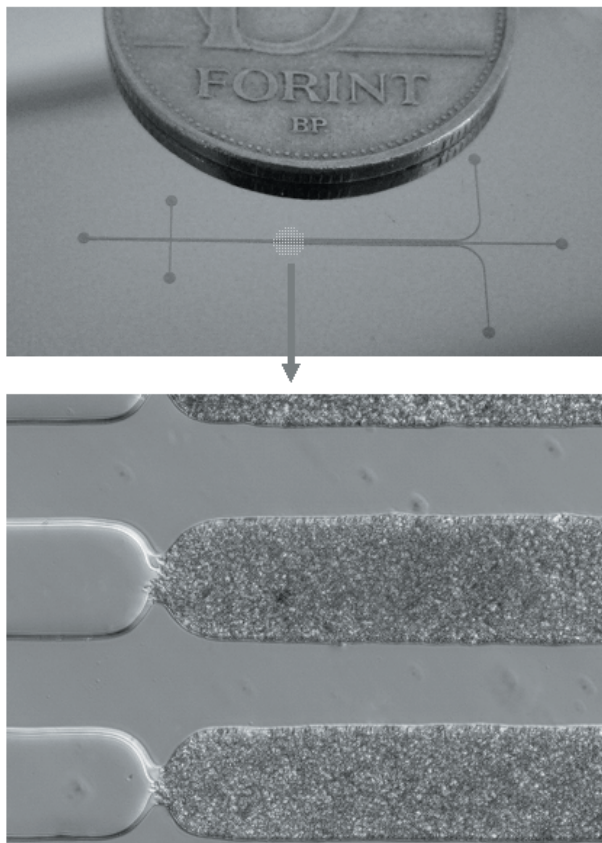


6. Ábra. PDMS mikroszipben 10 mm (a), és 45 mm (b), szeparációs hosszúságnál, illetve kapilláris elektroforézis készülékben („short-end” mód, 85 mm effektív hossz) (c.) azonos elválasztási körülmények mellett (25 mM foszfát, pH: 6,8; E=200 V/cm) kapott elektroferogramok.

A kialakított tölteten elektrochromatográfias elválasztásra is lehetőség van.¹¹ A töltés során a csip felületén történő nyomás hatására a csatornában szűkület alakul ki, emiatt megakadnak a részecskék a csatornában. Az elkészült töltet esetén különböző stabilizáló hatásokat figyelhetünk meg (pl. az ún. zárókő-hatást, ahol a szűkület felé áramoltatott részecskék közül az elülső részecskék megszorulnak a csatornában és ezek tartják vissza a mögöttük jövő részecskéket). A későbbiekben az öntőforma speciális kialakításával értünk el megfelelő, állandó szűkületet, az így elkészített csipbe porított aerogélt töltöttünk.¹² A csip csatornájában kialakult szűkület esetén nem csak a csatorna szélessége, de a mélysége is csökkent. Ez a szűkület egyáltalán nem engedte át a részecskéket, de a folyadék könnyedén át tudott rajta jutni. Ezen szűkületek segítségével egy csipben akár több aerogéltöltet is kialakítható volt (7. ábra).

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük, hogy a bemutatott munkáinkban együttműködött velünk Kilar Ferenc (PTE), Klekner Álmos, Vasas Gábor, Lázár István, Bágyi Kinga, Buglyó Péter és Zékány László (DE), Frank A. Gomez (CSU Los Angeles). Az elvégzett kísérleti munkában elengedhetetlen segítséget nyújtottak hallgatóink (Páger Csilla, Juhász Péter, Nagy Andrea, Koczka Péter, Törzsök Brigitta, Kovács Otília). Köszönjük az OTKA (K75286), a TÁMOP (4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007), illetve a Cetox Kft. támogatását.



7. **Ábra.** Három, egymással kapcsolatban lévő, párhuzamos csatornából álló mintázatot tartalmazó öntőforma fényképe (felső kép), és az öntőforma segítségével készített PDMS mikrocsip csatornáiban kialakított különböző kromatográfias töltetek egy részletének mikroszkópos felvétele (a csatornák szélessége 100 μm) (alsó kép). Az 1 nL-nyi térfogatú mintadugó kialakítása a baloldali keresztződésben történik, mely a töltetek felé áramoltatva 3 kisebb mintadugóra oszlik, ezek jutnak a töltetekre. Az elvált komponensek detektálása magán a tölteten vagy a töltet után a csatornában lehetséges.

Hivatkozások

- Landers, J. P. *Capillary and microchip electrophoresis and associated microtechniques*; CRC Press: Boca Raton, **2008**.
- Gáspár, A.; András, M.; Kardos, S. *J.Chromatogr.B.*, **2002**, *775*, 239-246.
- András, M.; Buglyó, P.; Zékány, L.; Gáspár, A. *J. Pharmac. Biomed. Anal.* **2007**, *44*, 1040-1047.
- András, M.; Bustos, R.; Gáspár, A.; Gomez, F.A.; Klekner, Á. *J.Chromatogr. B*, **2010**, *878*, 1801-1808.
- Petersen, J.R.; Mohammad, A.A. *Clinical and Forensic Applications of Capillary Electrophoresis*, Humana Press Totowa, **2001**.
- András, M.; Gáspár, A.; Klekner, Á. *J.Chromatogr. B*, **2007**, *846*, 355-358.
- Gáspár, A.; Juhász, P.; Bágyi, K. *J.Chromatogr. A*, **2005**, *1065*, 327-331.
- Vasas, G.; Gáspár, A.; Páger, C.; Surányi, G.; Máthé, C.; Hamvas, M.M.; Borbély, G. *Electrophoresis*, **2004**, *25*, 108-115.
- Duffy, D.C.; McDonald, J.C.; Schueller, O.J.A.; Whitesides, G.M. *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 4974-4984.
- Gáspár, A.; Piyasena, M.E.; Gomez, F.A. *Anal. Chem.*, **2007**, *79*, 7906-7909.
- Gáspár, A.; Hernandez, L. Stevens, S.; Gomez, F.A. *Electrophoresis*, **2008**, *29*, 1638-1642.
- Gáspár, A.; Nagy, A.; Lázár I. *J.Chromatogr.A.*, **2011**, *1218*, 1011-1015.
- Alarie, J.P.; Jacobson, S.C.; Ramsey, J.M., *Electrophoresis* **2001**, *22*, 312-317.

Electrophoretic separations in capillary and microchip

The capillary electrophoresis is a high performance analytical method, which combines the high separation efficiency, the rapid analysis, the small consumption of samples/reagents with the possibility to analyze polar and non-polar compounds. Due to the versatility of the method it can be useful for the determination of the different (physiological, pharmacokinetic and physicochemical) parameters of pharmaceuticals and the study of their effectiveness. In the Department of Inorganic and Analytical Chemistry at University of Debrecen the research of electrophoretic separations started in 1999. At the beginning the research topics were focused on the separation of inorganic components (nitrite,⁷ nitrate,⁷ thiocyanate,⁷ different arsenic and mercury compounds), the study of the applicability of electrokinetic injection, then the analysis of environmental and pharmaceutical components (cyanobacterial toxins,⁸ cephalosporins,² benzodiazepines, temozolomide).⁴

The capillary electrophoresis was applied to determine the dissociation constant of several antibiotics.³ Since CZE is a separation method, it is not necessary for the samples to be of high purity and known concentration because only the mobilities are measured. The applicability of CZE for the analysis of cephalosporin antibiotics has been studied in bronchial secretion as highly viscous, thick and non-homogeneous samples⁶ and in other clinical samples such as serum, wound drainage, cerebrospinal fluid, urine or serum. The obtained results offer possibility for evaluating actual effectiveness of antibiotics that can promote optimization of individual drug therapy.

From 2006, following one of the main trend in analytical chemistry, the separation systems have been designed, constructed and studied in a microchip more and more often. For the electrophoretic separations the subnanoliter volume of samples were transported to the separation channel by a new hydrodynamic sample injection: split-injection mode. This injection method based on a simple patterning of the crossing of channels that does not require sophisticated instrumentation. The sample volume injected into the separation channel is dependent on the ratio of the widths of the crossing channels. This injection technique is tested for zone electrophoresis in native and surface modified poly(dimethylsiloxane) (PDMS) chips.

Chromatographic packings created from conventional C18 modified silica particles^{10,11} and grounded silica aerogel¹² have been integrated into the microscopic channels without the use of frits. The packing of the chromatographic particles into the microfluidic channels is made possible by the hydrophobic nature and excellent elasticity of PDMS. Keystone-, clamping-, and anchor-effects provide the stability and the compactness of the packing and the attenuated wall-effects were observed.^{10,12}

Új, antibakteriális és influenzavírus-ellenes lipofil teikoplanin- és risztocetin-aglikonszármazékok szintézise

PINTÉR Gábor,^a BEREZKI Ilona,^a ÖTVÖS Réka,^a BATTÁ Gyula,^b KÉKI Sándor,^c MÁNDI Attila,^d KOMÁROMI István,^e TAKÁCS-NOVÁK Krisztina,^f SZTARICKAI Ferenc,^a RÓTH Erzsébet,^a OSTORHÁZI Eszter,^g ROZGONYI Ferenc,^g LIEVE Naesens^h és HERCZEGH Pál^{a,*}

^aDebreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország

^bDebreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország

^cDebreceni Egyetem, Alkalmazott Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország

^dMagyar Tudományos Akadémia Debreceni Egyetem, Szénhidrátkémiai Kutatócsoport, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország

^eMagyar Tudományos Akadémia Debreceni Egyetem, Haemostasis, Thrombosis és Vascularis Biológiai Kutató Csoport, Nagyerdei krt. 98., Debrecen, Magyarország

^fSemmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék, Hoogyes E. u. 9., 1092 Budapest, Magyarország

^gSemmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Mária u. 41., 1085 Budapest, Magyarország

^hRega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit, B-3000-Leuven, Belgium

1. Bevezetés

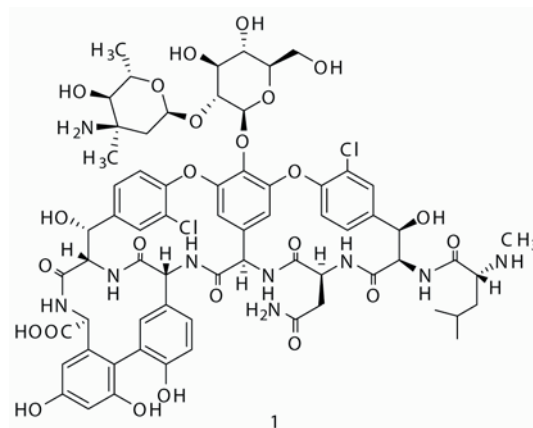
A glikopeptid típusú antibiotikumok sorába tartozó vankomicint (1) (1. ábra), valamint a teikoplanint (2) (5. ábra) elterjedten használják más antibiotikumokkal szemben rezisztens Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzések kezelésére. Az A-risztocetin (3) (4. ábra) is e szerkezeti családba tartozó antibiotikum, azonban kiváló antibakteriális aktivitása ellenére a terápiában nem használják trombocita-aggregáló tulajdonsága miatt. Az 1980-as évek második felében megjelentek a glikopeptid-rezisztens enterokokkusok és sztafilokokkusok, melyek elleni antibakteriális kemoterápia szükséges volta e vegyületcsalád intenzív kutatását indukálta az utóbbi 20 évben, számos félszintetikus származék előállítását eredményezvén.¹⁻³

E munkánk célja is hasonló származékok szintézise volt. Mivel a risztocetin vérlemezke-aggregációs képessége főként a molekula 1-ramnóz szubsztituensének jelenléte miatt jelentkezik, nemrégiben több risztocetin-aglikonszármazékot állítottunk elő négyszógsav-bisamidokovalens kapcsolással.⁴ Az így kapott származékokról kiderült, hogy igen jó influenzavírus-ellenes hatással rendelkeznek. Folytatván a glikopeptid antibiotikum-aglikonok szisztematikus vizsgálatát,^{5,6} jelen munkánkban új típusú, lipofil aglikonszármazékok szintézisét céloztuk meg, feltételezve, hogy a szacharidmentes risztocetin-aglikonszármazékok elvesztik káros véraggregációs hatásukat, s esetleg jó antibakteriális és antivirális vegyületekhez jutunk.

A glikopeptid típusú antibiotikumok kémiai módosításával először Nagarajan és mtsai⁸ állítottak elő vankomicin *N*-alkil-származékokat, melyek hatásosnak bizonyultak vankomicin-rezisztens baktériumok ellen. Ezen úttörő jellegű munka megjelenése óta számos, lipofil szubsztituenset tartalmazó vankomicin-, eremomicin- és teikoplaninszármazékot

*Tel.: 36-52-316-666; fax: 36-52-512-914; e-mail: herczegh.pal@pharm.unideb.hu

szintetizáltak és vizsgáltak meg. Ezen hosszas kutatás során született meg oritavancin,⁹ telavancin¹⁰ és dalbavancin¹¹ néven a klinikai bevezetés előtt álló három lipofil származék. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy e vegyületek közül csak az oritavancin rendelkezik kiváló bakteriosztatikus hatással a vanA gént hordozó, vankomicinnal és teikoplaninnal szemben egyaránt ellenálló enterococcusok ellen.

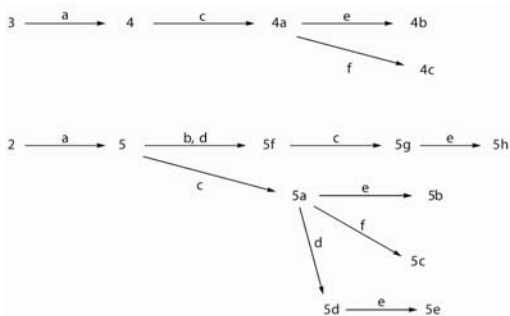


1. Ábra. A vankomicin.

2. Szerkezetmódosítások

Munkánk egyik kiindulási anyagát, az aglikorisztocetint (4) Boger és mtsai módszerével,¹² 3 vízmentes hidrogénfluoridos kezeléssel állítottuk elő. Mivel meg kívántuk vizsgálni a teikoplanin-aglikon származékainak előállítását is, a 2-t hasonló reakciókörülmények között reagáltattuk HF-dal. Meglepetésünkre kizárólagos terméként az 5 *N*-acetil-D-glükózaminil-aglikont kaptuk, még hosszas kezelés után is. E származékot korábban munkai igényes hidrolitikus és tisztítási módszerek alkalmazásával nyerték.¹³

Az alkinek és szerves azidovegyületek Cu(I)-sók által katalizált 1,3-dipoláris cikloaddíciója széles körben elterjedt reakció két vegyület – gyakran biológiailag aktív vegyületek – egyszerű, kovalens kapcsolására.¹⁴ E regioszelektív 1,2,3-triazolképződésen alapuló ligációt hatékonysága, reakciókörülményeinek egyszerűsége és sokféle lehetséges oldószere folytán az angol nyelvű irodalomban „click” („katt”) reakció elnevezéssel illetik.

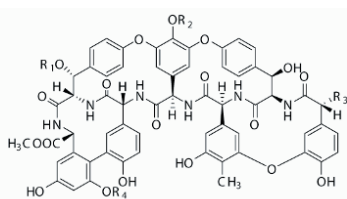


2. **Ábra.** (a) HF/anizol; (b) 90% TFA; (c) TfN₃/piridin/CuSO₄/Et₃N; (d) HCl/MeOH; (e) 6/CuI/Et₃N/DMF; (f) 7/CuI/Et₃N/DMF.

Esetünkben az azidocsoportot a **4**, illetve **5** vegyület primer amino-csoportjának diazotranszfer reakciójának¹⁵ alkalmazásával alakítottuk ki, azaz a vegyületeket piridines oldatban trifluormetánszulfonil-aziddal reagáltattuk, így nyervén a **4a**, ill. az **5a** azidovegyületeket (2. ábra). A tervezett lipofil oldallánc bevitele céljából *n*-decil-propargilétert (**6**) és 4-propargiloxibifenilt (**7**) állítottunk elő a megfelelő alkoholok propargilezésével (3. ábra). A **4a** és **5a** azidovegyületek réz(I)-jodid által katalizált cikloaddíciós reakciója a **6**, ill. **7** propargiléterekkel a **4b**, **4c**, illetve **5b**, **5c** triazolszármazékokat eredményezték (4.-5. ábra).

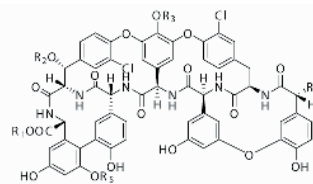


3. **Ábra.** Az *n*-decil-propargiléter és a 4-propargiloxibifenil.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3			NH ₂	
4	H	H	NH ₂	H
4a	H	H	N ₃	H
4b	H	H		H
4c	H	H		H

4. **Ábra.** A ristocetin származékai.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
2	H			NH ₂	
5	H		H	NH ₂	H
5a	H		H	N ₃	H
5b	H		H		H
5c	H		H		H
5d	CH ₃		H	N ₃	H
5e	CH ₃		H		H
5f	CH ₃	H	H	NH ₂	H
5g	CH ₃	H	H	N ₃	H
5h	CH ₃	H	H		H

5. **Ábra.** A teikoplanin származékai.

A teikoplanin-származékok szerkezet-hatás közötti tanulmányozása céljából az **5** észterezésével, majd diazotranszfer reakciójával az **5d** azid-származékot nyertük, melynek „click” reakciója az **5e** lipofil oldalláncot tartalmazó pseudoagliko-vegyületet eredményezte. Az *N*-acetil-D-glükózaminnak a biológiai hatáshoz való hozzájárulásának vizsgálatára az **5f** aglikoteikoplanin-metilészterből kiindulva diazotranszfer reakcióval az **5g** azidoszármazékot állítottuk elő, melyből a szokásos módon az **5h** származékot nyertük (5. ábra). Ezek után minden új vegyületünknek megvizsgáltuk az antibakteriális és influenza-ellenes hatását.

3. Biológiai aktivitás

A ristocetin- és teikoplanin-aglikon molekulái több szerkezeti különbséget mutatnak. A teikoplaninhoz képest a ristocetin-aglikon egy alifás hidroxil-csoportot és egy aromás C-metil-csoportot tartalmaz, valamint utóbbi metil-észter, s a teikoplanin aglikonjával ellentétben nem tartalmaz klór szubsztituenseket. Ugyanakkor, az *N*-acetil-D-glükózamint tartalmazó teikoplanin ψ -aglikont is derivatizáltuk. Vegyületeink biológiai aktivitásában mutatkozó különbségek a felsorolt szerkezeti differenciáknak tulajdoníthatók.

A **4a** és **5a** azidovegyületek közepes bakteriosztatikus és baktericid hatást mutattak (1. táblázat), de inaktívnak bizonyultak rezisztens enterococcusok ellen. A **4b** és **4c** lipofil oldalláncú ristocetin-származékok nem mutattak

antibakteriális aktivitást. A hasonló oldalláncú teikoplanin ψ -aglikonszármazékok (**5b**, **5c**) ugyanakkor igen kiváló bakteriosztatikus és baktericid hatással rendelkeznek, felülmúlva mind a vankomicin, mind a teikoplanin értékeit, s különösen figyelemreméltó az említett glikopeptid antibiotikumokkal szemben ellenálló enterokokkusok ellen mutatott kitűnő aktivitásuk. Ezt még a karboxilcsoport

észterezése (**5e**) sem szüntette meg, ellenben az **5h**, *N*-acetil-D-glükózamint nem tartalmazó származék nem mutatott antibakteriális aktivitást, jelezvén a cukromolekula fontos szerepét az antibiotikumban. A **4a** risztocetin azidoaglikonszármazék influenza-ellenes hatásának bizonyult A/H1N1, illetve A/H3N2 törzs ellen, de nem hatott a B törzsrre. A **4b** *n*-decilszármazék ugyanakkor mindhárom vírustörzs ellen kitűnő hatást mutatott (2. táblázat).

1. Táblázat. A risztocetin és a teikoplanin származékok antibakteriális aktivitásai.

Mikroorganizmus	MIC / MBC ($\mu\text{g/mL}$)											
	1	2	4a	4b	4c	5a	5b	5c	5d	5e	5g	5h
ATCC 6633 <i>B. subtilis</i>	1 / 4	0.5 / 8	4 / 1	> 256	> 256	64 / 32	2 / 0.25	0.5 / 0.25	8 / 8	2 / 4	2 / 4	0.5 / 0.5
ATCC 33591 MSSA	1 / 4	1 / 4	2 / 1	> 256	> 256	4 / 2	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	4 / 8	0.5 / 0.5	64 / 256	64 / 256
ATCC 29213 MRSA	2 / 4	8 / 32	2 / 2	> 256	> 256	8 / 8	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	4 / 8	1 / 1	64 / 256	128 / 256
ATCC 35984 <i>S. epidermidis</i> Biofilm-positive	2 / 4	1 / 4	16 / 8	> 256	> 256	16 / 16	0.5 / 0.25	0.5	8 / 8	1 / 1	64 / 256	256 / 256
<i>S. epidermidis</i>	2 / 4	32 / 32	16 / 16	> 256	> 256	4 / 4	0.5 / 0.5	0.5	4 / 4	1 / 1	64 / 256	16 / 64
ATCC 29212 <i>E. faecalis</i> Vanco: S Teico: S	4 / 16	4 / 16	16 / 8	> 256	> 256	32 / 32	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	16 / 256	2 / 256	128 / 256	32 / 128
ATCC 51299 <i>E. faecalis</i> Vanco: R Teico: S VanB +	16 / 16	16 / 64	128 / 64	> 256	> 256	64 / 32	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	16 / 256	2 / 128	128 / 256	64 / 256
15376 ^c <i>E. faecalis</i> Vanco: R Teico: R VanA +	> 256	> 256	> 256	> 256	> 256	> 256	0.5 / 0.25	0.5 / 0.25	16 / 256	2 / 256	128 / 256	128 / 256

MIC: minimális gátló koncentráció, MBC: minimális baktericid koncentráció, ATCC: American Typed Culture Collection, MSSA: Meticillin Szenzitív *Staphylococcus aureus*, MRSA: Meticillin Rezisztens *Staphylococcus aureus*, Vanco/Teico R: Vankomicin/Teikoplanin Rezisztens, Vanco/Teico S: Vankomicin/Teikoplanin Szenzitív, vanA +: vanA gén pozitív, vanB +: vanB gén pozitív. ^aRef. 25.

2. Táblázat. A risztocetin származékainak influenzavírus-ellenes hatása.

Származék	Citotoxicitás (μM)		Antivirális EC_{50}^c (μM)					
	CC_{50}^a	Minimum citotoxikus koncentráció ^b	Influenza A/H1N1		Influenza A/H3N2		Influenza B	
			CPE	MTS	CPE	MTS	CPE	MTS
4a	>100	100	10	8.9	20	9.2	N.A.	N.A.
	53.2	100	9	8.8	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
4b	11.4	20	0.8	0.7	2	2.8	0.5	0.5
	8.5	4	0.1	0.1	0.2	0.5	0.2	0.2
Oszeltamivir-karboxilát	>100	>100	2.0	8.6	0.8	1.1	12	6.4
Ribavirin	>100	>100	9.0	9.7	9	6.0	9	3.6
Amantadin	>500	>500	45	35	0.8	0.4	N.A.	N.A.
Rimantadin	241	500	10	13	0.1	0.2	N.A.	N.A.

^a 50 %-os citotoxikus koncentráció: kalorimetriás formazán-alapú méréssel meghatározva.

^b Az a legkisebb koncentráció, mely a normális sejthalakok mikroszkóppal detektálható változását okozza.

^c 50 %-os effektív koncentráció: az a koncentráció, mely a vírus okozta citopátiás hatás 50%-os gátlását eredményezi.

CPE: citopatógen hatás, MTS: metiltetrazólium só.

4. Szerkezet-hatás összefüggés

Aglikopeptid típusú antibiotikumok antibakteriális hatásának célpontja a baktérium sejtfal peptidoglikánja.³ E biopolimer ismétlődő egysége egy *N*-acetil-D-glükózaminil- β (1 \rightarrow 4)-*N*-acetilmuraminsav diszacharid, melynek muraminsav része

pentapeptidet acilez. Ennek C-terminális dipeptid része a D-alanil-D-alanin szekvencia. A glikopeptid antibiotikumok ezen – az eukariótákból hiányzó – dipeptiddel képeznek komplexet hidrogén-kötéseken keresztül, megakadályozva

a peptidoglikán továbbépülését. A vankomicinre és teikoplaninra egyaránt rezisztens enterococcusok a D-Ala-D-Ala részlet helyett D-alanil-D-tejsav részletet tartalmaznak.¹⁶ Ezáltal az antibiotikum és a peptid között létesülő 5 hidrogén-kötés helyett csak négy alakulhat ki. Mindez a komplexképződés erősségének ezredrésztére való csökkenését, a baktérium ellenállóképességének hasonló arányban való megnövekedését jelenti.

Lipofil antibiotikum-származékok, mint az oritavancin, képesek a rezisztencia leküzdésére. Feltételezték, hogy e származékok molekulái vizes oldatban dimerizálnak, s ezzel megkönnyítik a D-Ala-D-Lac molekuláris részlethez kötődést.¹⁷ Ha az antibiotikumokból kovalens dimereket,^{18,19} trimereket,²⁰ sőt metatézis-polimerizációval multivalens polimert képeztek,²¹ ezek aktivitása a rezisztens baktériumok ellen jelentősen megjavult. E hatás lehetséges magyarázata az, hogy multivalens ligandumok és receptorok kölcsönhatásának átlagos szabadenergia-változása gyakran nagyobb, mint a monomerek közötti kölcsönhatás mértéke, azaz szinergizmus lép fel a megsokszorozott molekulafajták között.

A lipofil oldalláncot tartalmazó aglikonszármazékaink esetében, vizes oldatban feltételezhetjük azok aggregációját amfilil sajátságuk alapján. Megvizsgáltuk az **5c** lipofil teikoplanin- ψ -aglikonszármazékunk ilyen viselkedését, mivel hasonló, jó antibakteriális hatású glikopeptid antibiotikumok micellaképződését mindeztáig nem vizsgálták, és ezért hatásmechanizmusuk magyarázatára sem ígyekeztek azt felhasználni.

Az **5c** nátrium-sójának vizes oldatának dinamikus fényszórásfotometriai vizsgálata kb. 10 nm átmérőjű aggregátumok jelenlétéről tanúskodott, monomodális eloszlásban. NMR(DOSY) vizsgálatokat is folytattunk hasonló célból, DSS-t ($m = 196$) alkalmazva belső referenciaként. Ily módon 350 \pm 60 kDa méretű aggregátumok jelenlétét detektáltuk. A két fizikai módszerrel kapott eredmények összevetése céljából a móltérfogatra irányuló számításokat végeztünk Gaussian 03²² és MOPAC 2007²³ programcsomagok segítségével a molekuladinamikai számítások²⁴ eredményeképpen kapott legalacsonyabb energiájú sztereoszférákra. Így 1,0 dm³/mol számított móltérfogatot kaptunk. Felhasználva ezt az értéket, valamint a fényszórásfotometriai mérésből kapott 10 nm aggregátum-átmérőt, egy aggregátumra 240 molekulaszám adódott, melynek számított móltömege 390 kDa. Ez az érték jó egyezést mutatott a DOSY mérések 350 \pm 60 kDa-os eredményével.

4.1. Összefoglalás

Megállapíthatjuk tehát, hogy a teikoplanin- ψ -pseudoaglikon 1,2,3-triazolgyűrűs csatlakoztatással történő, lipofil oldalláncú szerkezetmódosítása igen jó antibakteriális hatású származékokat eredményez. E hatásjavulást az antibiotikumszármazékok aggregációjával, s az így kialakuló multivalens ligandumoknak a bakteriális sejtfal peptidoglikánjának ismétlődő egységével történő kölcsönhatásával magyarázhatjuk. Megjegyzendő, hogy a karboxilcsoport észterezése nem változtatta meg az antibakteriális aktivitást, míg az *N*-acetyl-D-

glükózamin szubsztituens eltávolítása inaktív származékot eredményezett. Figyelemre méltó ugyanakkor az *n*-decil-triazolil risztocetin-aglikon influenza-ellenes aktivitása.

Ez a folyóiratcikk a 26-os angol nyelvű közlemény alapján készült.

További vizsgálatokat fogunk folytatni még nagyobb lipofilitású oldalláncokat tartalmazó glikopeptid típusú antibiotikumok szintézise céljából.

5. Köszönetnyilvánítás

Ezt a kutatást egyrészt az OTKA támogatta a 79126, T-46186, OTKA-NKTH CK 77515 és NK 68578 számú pályázatokkal, másrészt a TÁMOP 4.2.1/B09/1/KONV-2010-0007 számú projektum támogatásában is részesült. A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. Mindeztért a szerzők köszönetüket fejezik ki.

Hivatkozások

1. Malabarba, A.; Nicas, T. I.; Thompson, R. S. *Med. Res. Rev.* **1997**, *17*, 69-137.
2. Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152.
3. Kahne, D.; Leimkuhler, C.; Lu, W.; Walsh, C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 425-448.
4. Naesens, L.; Vanderlinden, E.; Röth, E.; Jekő, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Panneconque, C.; Illyés, E.; Batta, G.; Herczegh, P.; Sztaricskai, F. *Antiviral Res.* **2009**, *82*, 89-94.
5. Sztaricskai, F.; Batta, G.; Herczegh, P.; Balázs, A.; Jekő, J.; Röth, E.; Szabó, P. T.; Kardos, S.; Rozgonyi, F.; Boda, Z. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 564-582.
6. Sztaricskai, F.; Pintér, G.; Röth, E.; Herczegh, P.; Kardos, S.; Rozgonyi, F.; Boda, Z. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 529-533.
7. Pintér, G.; Batta, Gy.; Kéki, S.; Mándi, A.; Komáromi, I.; Takács-Novák, K.; Sztaricskai, F.; Röth, E.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Naesens, L.; Herczegh, P. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52* (19), 6053-6061.
8. Nagarajan, R.; Schabel, A. A.; Occolowitz, J. L.; Counter, F. T.; Ott, J. L.; Felty-Duckworth, A. M. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 63-72.
9. Cooper, R. D.; Snyder, N. J.; Zweifel, M. J.; Staszak, M. A.; Wilkie, S. C.; Nicas, T. I.; Mullen, D. L.; Butler, T. F.; Rodriguez, M. J.; Huff, B. E.; Thompson, R. C. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 575-581.
10. Judice, J. K.; Pace, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4165-4168.
11. a) Malabarba, A.; Ciabatti, R. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1759-1773.
b) Van Bambeke, F. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, *4*, 471-478.
12. Wanner, J.; Tang, D.; McComas, C. C.; Crowley, B. M.; Jiang, W.; Moss, J.; Boger, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1169-1173.
13. Malabarba, A.; Strazzolini, P.; Depaoli, A.; Landi, M.; Berti, M.; Cavalleri, B. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 988-999.
14. a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
c) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.

15. a) Vasella, A.; Witzig, C.; Chiara, J.L.; Martinlomas, M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2073-2077. b) Yan, R. B.; Yang, F.; Wu, Y.; Zhang, L. H.; Ye, X. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8993-8995.
16. Walsh, C. T.; Fisher, S. L.; Park, I. S.; Prahalad, M.; Wu, Z. *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 21-28.
17. Sharman, G. J.; Try, A. C.; Dancer, R. J.; Cho, Y. R.; Staroske, T.; Bardsley, B.; Maguire, A. J.; Cooper, M. A.; O'Brien, D. P.; Williams, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12041-12047.
18. Sundram, U. N.; Griffin, J. H.; Nicas, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13107-13108.
19. Nicolaou, K. C.; Hughes, R.; Cho, S. Y.; Winssinger, H.; Labischinski, H.; Endermann, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3824-3843.
20. Rao, J.; Lahiri, J.; Weis, R. M.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2698-2710.
21. Arimoto, H.; Nishimura, K.; Kinumi, T.; Hayakawa, I.; Uemura, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1361-1362.
22. Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A. Jr.; Vreven, T.; Kudín, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
23. MOPAC 2007, Stewart Computational Chemistry (SCC), Paddington Circle Colorado Springs, CO 80921, USA.
24. a) Prowse, W. G., Kline, A. D., Skelton, M. A., Loncharich, R. J. *Biochemistry* **1995**, *34*, 9632-9644. (RCSB PDB ID #: 1gac).
b) Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157-1174.
c) Case, D. A.; Cheatham, T.; Darden, T.; Gohlke, H.; Luo, R.; Merz, K. M. Jr., Onufriev, A.; Simmerling, C.; Wang, B.; Woods, R. *J. Computat. Chem.* **2005**, *26*, 1668-1688.
25. Ghidán, Á.; Jeney, Cs.; Maródi, L. Cs.; Csiszár, K.; Rozgonyi, F. *J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, *46*, 325-327
26. Pintér, G.; Batta, Gy.; Kéki, S.; Mándi, A.; Komáromi, I.; Takács-Novák, K.; Sztaricskai, F.; Róth, E.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Lieve, N.; Herczegh, P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6053-6061.

Synthesis of New, Lipophilic Teicoplanin and Ristocetin Aglycon Derivatives possessing Antibacterial and Anti-Infuenza Activity

Semisynthetic, lipophilic ristocetin and teicoplanin derivatives were prepared starting from ristocetin aglycon and teicoplanin ψ -aglycon (*N*-acetyl-D-glucosaminyl aglycoteicoplanin). The terminal amino functions of the aglycons were converted into azido form by triflic azide. Copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction with lipophilic alkynes resulted in the title compounds. Structural modifications of the teicoplanin ψ -aglycon with lipophilic side-chains linked through a 1,2,3-triazole ring result in derivatives possessing excellent antibacterial activity. Two of the teicoplanin derivatives showed very good MIC and MBC values against

various Gram-positive bacteria, including vanA enterococci. This improvement in the antibacterial effect can be explained by the aggregation of the antibiotic derivatives and the interaction between the multivalent, aggregated ligands and the repeating unit of the bacterial cell-wall peptidoglycan. The aggregation was studied using dynamic light scattering measurements and NMR (DOSY). It is to be mentioned that esterification of the carboxyl group does not modify the antibacterial activity, but removal of the *N*-acetyl-D-glucosamine moiety results in inactive derivatives. Whereas, the *n*-decyl-triazolyl derivative of the ristocetin aglycon possess a remarkable anti-influenza virus effect.

Polimerkémiai Kutatások A Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén

NAGY Miklós,^a DEÁK György,^a RÁCZ Dávid,^a KUKI Ákos,^a NAGY Lajos,^a
ZSUGA Miklós^a és KÉKI Sándor^{a*}

^aDebreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszék, Egyetem Tér 1., 4010, Debrecen, Magyarország

Bevezetés

A Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai tanszéke immár több, mint két évtizede foglalkozik polimerkémiai kutatásokkal. A korábbi, flavanoid kémiában szerzett szerves szintézis tapasztalatokat felhasználva, a szűkebb régió érdekeit is figyelembe véve történt meg az átállás a polimerkémiai területre. Kutatóink közvetlen részesei lehettek az újonnan felfedezett élő kationos polimerizáció tanulmányozásának és külföldi tanulmányutak során a téma legjelentősebb nemzetközi szakértőitől tanulhatták el a tudományterület fortélyait. A kutatási témák között a kationos polimerizáció mechanizmusának tanulmányozása, új polimerek előállítása dry-boxos, alacsony hőmérsékletű polimerizációval, illetve polimer kompozitok előállítása és tulajdonság vizsgálata szerepelt. Az utóbbi időben megvalósítottuk a Tanszéken a műanyag kompozitok előállításának és vizsgálatának feltételeit, valamint egy világszínvonalú tömegspektrometriás laboratórium kiépítését is.

A Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszéke az ipari problémák megoldása kapcsán rendszeresen foglalkozik különböző típusú technológiák kidolgozásával. A laboratóriumi és kísérleti üzemi gyártási előíratok fontos része a gyártás során keletkező melléktermékek és hulladékok kezelésére vonatkozó technológiák kidolgozása. A folyamatos fejlesztések eredményeként mára kialakultak azok a tárgyi és személyi feltételek, amelyek a polimerkémia és a környezeti kémia magas színvonalú, nemzetközileg is elismert műveléséhez szükségesek.

Telekelikus polimerek

Az élő kationos polimerizációval előállított polimerek különösen alkalmasak arra, hogy funkciós csoportokat alakítsunk ki rajtuk. A végfunkcionalizálást „in-situ” a polimerizáció során vagy utólag úgynevezett polimeranalóg reakciókkal végezhetjük, miáltal telekelikus polimerekhez juthatunk. A telekelikus polimerek, különösen a funkcionizált poliizobutilén származékok fontos szerepet játszanak, mind a kutatásban, mind az iparban.¹ Ipari fontosságukat nagyrészt könnyű feldolgozhatóságuknak köszönhetik. Általában kis molekulatömegű ($M_n \approx 500-10000$ g/mol) folyadékok így alacsony költségek mellett dolgozhatók fel. A kvantitatív végfunkcionalizálás elengedhetetlen a felhasználás szempontjából.² Reakcióik során könnyen nagyobb molekulatömegű termékek, blokk kopolimerek,³ ionomer⁴ és amfilikus hálózatok,⁵ gyógyszeralapanyagok,⁶ gyanták,⁷ makromonomerek⁸

állíthatók elő belőlük. A kereskedelemben kapható telekelikus folyadékok (hidroxil-végű politetrahydrofuránok, -butadiének és -sziloxánok) kapcsolási reakcióban gumiszerű végterméket adnak, amelyek melegítés hatására kis, vagy elhanyagolható mértékben zsugorodnak, tehát kiválóan alkalmasak fröccsöntési alkalmazásokra.

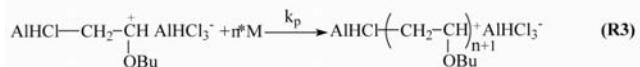
Tudományos értékük abban rejlik, hogy kiindulási anyagként szolgálnak tökéletes, vagy modellhálózatok (azaz olyan hálózatok, melyekben a kapcsolódási pontok közötti láncrészek azonos tömegűek és nem tartalmaznak „lógó” láncvéget) előállításához. Az ilyen szerkezetek fontosak a hálózatok tanulmányozása és a gumi elaszticitás elméletének vizsgálata során.

Kutatásaink során vizsgáltuk a nbutil-vinil-éter (nBVE) diklór-alán által iniciált polimerizációjának kinetikáját és a képződött polimerek szerkezetét⁹⁻¹⁰ (1.képletábra). A polimerizáció élőnek bizonyult viszonylag magas hőmérsékleten is (0 °C).

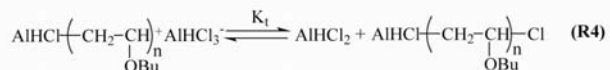
Iniciálás



Láncnövekedés



Lánczáródás-tújrainiciálás

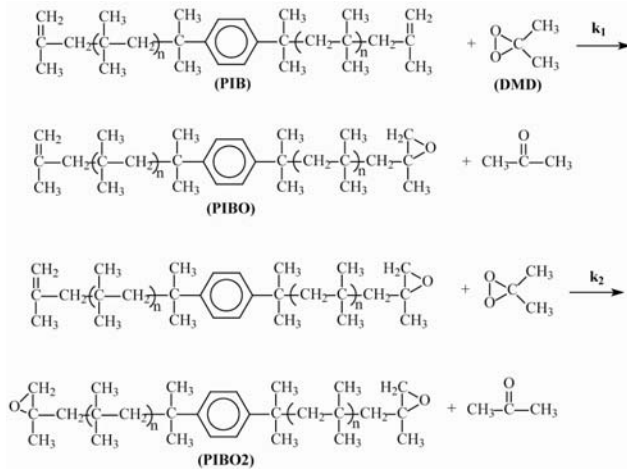


1. Képletábra. A BVE AlHCl_2 által iniciált polimerizációjának javasolt mechanizmusa.

A reakciókörülmények optimalizálásával sikerült megvalósítanunk a BVE sztereoreguláris polimerizációját is. A gyakorlatban elterjedten alkalmazott hidrobórálás/oxidációs eljárás alternatívájaként új egyszerű módszert dolgoztunk ki primer hidroxil végű poliizobutilén előállítására.¹¹ A módszer molekulatömegtől függetlenül alkalmazható, mert a polimer kicsapódását okozó vizes fázist sikerült kizárnunk a folyamatból. Első lépéseként kidolgoztuk az α,ω -di(2-metil-2,3-epoxipropil)poliizobutilén új szintézismódját α,ω -

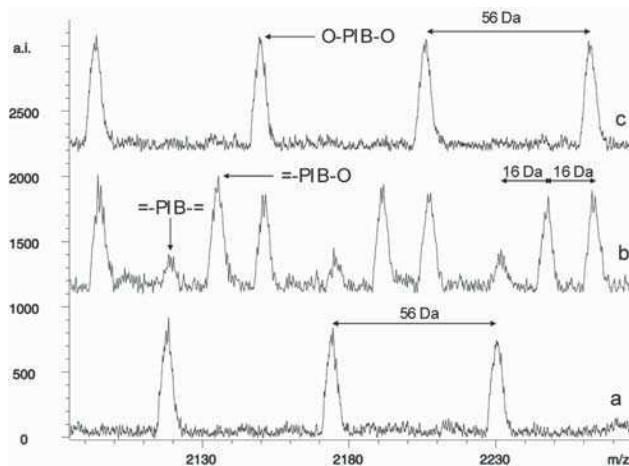
*K.S., Tel: 06-52-512-900/22455; Fax: 06-52-518-662; e-mail: keki@tigris.unideb.hu

di(izobutenil)poliizobutilén-ből kiindulva dimetil-dioxiránt használva oxidálószerként (2. képletábra).



2. Képletábra. Az α,ω -di(izobutenil)poliizobutilén reakciója DMD-vel.

Ez a reakciót nagyon hatékonyan és kényelmesnek bizonyult, mert az epoxidálási reakció rendkívül gyors, már 30 perc alatt teljes átalakulás érhető el és a képződő termék tisztítása rendkívül egyszerű. Részletesen vizsgáltuk az epoxidálási reakció kinetikáját és bebizonyítottuk két olefin végcsoport egyforma reaktivitását. Párhuzamos méréseket végeztünk ¹H NMR és MALDI TOF MS módszerrel a reakció követésére, a két módszerrel kapott eredmények nagyon jó egyezést mutattak. Ugyanakkor a vizsgálat nagyon jól rámutat a MALDI TOF MS alkalmazhatóságára kinetikai vizsgálatoknál. Az NMR-el szemben, ahol a funkciós csoportokhoz tartozó jelek átlaga jelenik meg, a MALDI MS-ben lehetőség van a félig elreagált láncok megkülönböztetésére is a tömegspektrumban (1. ábra). A 1a. ábrán bemutatott csúcsok az ¹H-NMR méréseknek megfelelően olefin végcsoportú PIB-hez rendelhetők. A 2b. ábrán további két sorozatot figyelhetünk meg, melyek tömege 16 Da-nal tér el egymástól. Ezen sorozatok közül az, amelyik 16 Da-nal nagyobb tömegű, mint a diolefin végű PIB egyik végén epoxi a másikon olefin csoportot tartalmazó PIB-hez rendelhető, a másik sorozat pedig a mindkét láncvégen epoxi csoportot tartalmazó PIB-hez. A 1b. ábrából nyilvánvaló továbbá, hogy három különböző végcsoportot tartalmazó PIB-ek vannak jelen egyidejűleg.



1. Ábra. Az α,ω -di(izobutenil)poliizobutilén (a) és a DMD-vel való reakcióban keletkezett termékek (b, c) nagyított MALDI MS spektruma.

Az epoxi láncvégeket cink-bromiddal aldehid funkcióvá alakítottuk, majd lítium-alumínium-hidrides redukcióval primer hidroxil csoporthoz jutottunk. A módszer nagy molekulatömegű PIB-ek esetén is alkalmazható és az egyes lépések között nem szükséges a polimert tisztítani miáltal jelentősen csökkenthetjük a polimervesztést.

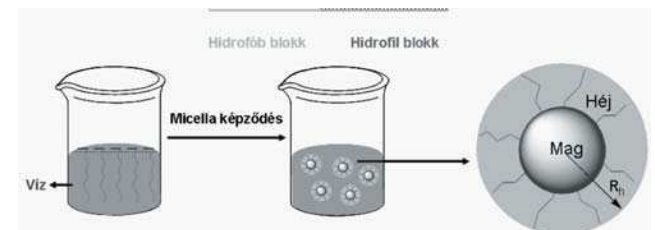
Megvalósítottuk primer amino láncvég egyszerű és kényelmes kialakítását három különböző polaritású polimerre (PEG, PPG, PIB) hidroxil végcsoportból kiindulva.^{12,13} Fontos kiindulási anyagai lehetnek blokk-kopolimerek és hálózatok kialakításának, mert N-nukleofilekkel könnyen reakcióba vihetők.

Új és egyszerű módszert dolgoztunk ki a karboxil-telekelikus poliizobutilének egy csoportjának szintézisére.¹⁴ Az α,ω -dikarboxil-telekelikus poliizobutilént az α,ω -dialdehid-telekelikus poliizobutilénből állítottuk elő, dimetil-dioxiránt (DMD) használva oxidálószerként. A reakció egyetlen mellékterméke az aceton, mely desztillációval könnyen eltávolítható a rendszerből.

Az α,ω - bisz(β -hidroxil-karboxil)-telekelikus poliizobutilént az ecetsav és BuLi reakciójából -70 °C-on képződő dilítium-acetát és az α,ω -dialdehid-telekelikus poliizobutilén reakciójával állítottuk elő. A képződött polimer dimetildioxirános oxidációjával az α,ω -bisz(β -oxo-karboxil)-telekelikus poliizobutilént szintetizáltuk. Léptéknövelhető szintetikus eljárást dolgozunk ki tercier-klór, exo-propenil és primer-OH telekelikus polimer előállítására. A primer-OH telekelikus polimerből észteressítéssel metakril-észter telekelikus makromonomert állítunk elő, amely gyökös polimerizációval, kontrollált szegmens hosszúságú, amfilikus, megfelelő szemcseméretű térhálós anyagot eredményez. Ez az anyag az előzetesen elvégzett „in vivo” (kutya) kísérletek alapján biológiailag kompatibilis és uncsontcement egyik komponensként felhasználható.

Önszerveződő polimer rendszerek

A Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékének fő kutatási területei közé tartozik a különleges tulajdonságú polimer előállítása és vizsgálata. Ha egy láncon belül két eltérő tulajdonságú polimer részt kapcsolunk össze (pl. hidrofil és hidrofób, ahol a hidrofil csoport lehet, valamilyen poláris makromolekula vagy poláris polimer lánc), akkor a polimer láncok önszerveződésére van lehetőség. A környezeti paraméterek megfelelő megválasztásával szabályozott szerkezetű struktúrák, micellák, vezikulák, rétegek és hálózatok állíthatók elő. (2. ábra)

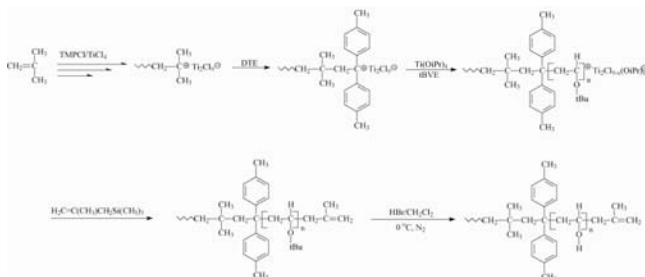


2. Ábra. Micellaképződés amfilikus diblokk-kopolimerből.

Az önszerveződés fizikai vagy kémiai paraméterekkel történő szabályozása alapvető fontosságú a kívánt szerkezetű

anyagok előállításához a nano vagy mikrométeres mérettartományban. Ezek az anyagok az ipar szinte valamennyi területén egyre nagyobb jelentőséggel bírnak. Önszerveződésre hajlamosak a csillagalakú polimerek, melyek szintézisét új megközelítésben valósítottuk meg. Lágy-kemény-lágy triblokk (poliizobutilén-polisztirol-poliizobutilén) és lágy-kemény (poliizobutilén-polisztirol) diblokk-kopolimereket szintetizáltunk,¹⁵⁻¹⁸ melyek kemény szegmense, megfelelő oldószerben, oldatfázisban és mikrofázisban szeparációra képes a kemény szegmens üvegesedési hőmérséklete alatt. A kemény szegmenst kémiai módszerekkel is térhálóítottuk. A mikrofázis szeparációt oldatban dinamikus lézer fényszórásos mérésekkel is igazoltuk

A gyógyszeripar és gyógyszerkutatás is felismerte, hogy az önszerveződő rendszerekkel megvalósítható a gyógyszerhatóanyagok „szállítás”, és az élő szervezeten belüli irányított „célba” juttatása. Ezt az irányelvet követve ez a technológia az elmúlt 20 évben nagyon gyorsan fejlődött, mivel alapjaiban változtatja meg a hagyományos terápiás módszereket, és nyit meg új lehetőséget a jelenlegi és a jövőbeni gyógyszerhatóanyagok alkalmazásában. Ha egy hatóanyagot egy micellába „csomagolunk”, akkor maga a szállító molekula juttatja a kívánt helyre az élő szervezeten belül, valamint további nagy előnye, hogy javítja a hatóanyag fizikai karakterisztikáját, beleértve a stabilitást és az oldhatóságot is. Változó hosszúságú hidrofíl láncokat tartalmazó amfilikus PIB-b-PVA kopolimereket szintetizáltunk és karakterizáltunk¹⁹ (3. képletábra).

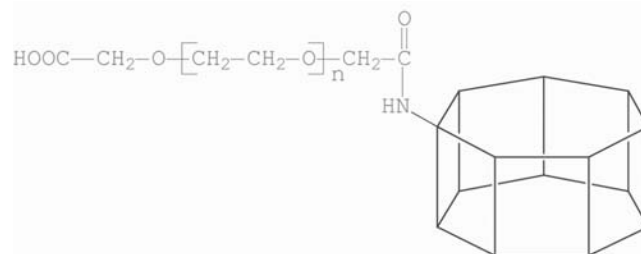


3. Képletábra. A PIB-b-PVA blokk-kopolimerek előállítása.

Fényszórás fotometriás módszerekkel vizsgáltuk a kopolimerek önszerveződő tulajdonságait. A szilárd anyagból közvetlen oldással pontos koncentrációjú oldat nem állítható elő ezért dialízis módszert javasoltunk az oldatkészítéshez. Azt találtuk, hogy a hidrofób micella mag alkalmas vízben rosszul oldódó gyógyszerhatóanyag oldhatóságának javítására. A kopolimer oldatot vízben Indometacinnal dópoltuk. Valamennyi esetben nőtt a vízben gyengén oldódó Indometacin oldhatósága, azonban nagymértékű függést mutatott a hidrofíl és hidrofób részek arányától.

Hasonló jelenségre számíthatunk, ha az egyik blokkot nagyméretű szubsztituensre cseréljük. A természetben is megtalálható molekulák és származékaik, mint a ciklodextrinek (CD) olcsó alternatívát jelentenek mindkét típusú blokk helyettesítésére. A ciklodextrin gyűrű egy kivételével minden hidroxil csoportjának metilezésével egy hidrofób gyűrűt kapunk. A nem metilezett csoport lehetőséget biztosít, hogy a CD gyűrűt más molekulákkal összekapcsoljuk. A hidrofíl polimer lánc és a módosított

hidrofób ciklodextrin gyűrű kombinációjának legnagyobb előnye, hogy szupramolekuláris szerkezeteket hoznak létre, miközben megmaradnak jó komplexképző tulajdonságaik is. A micella/vezikula magja alkalmas más molekulák szállítására vagy oldatba vitelére (dópolható), függetlenül a ciklodextrin gyűrű üregétől, ezért megteremt a lehetőségét új típusú multifunkcionális gyógyszerek előállítására is (3. ábra).

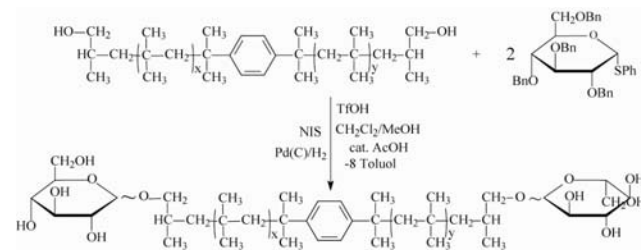


3. Ábra. A permeal-6-amino-6-deoxy- β -ciklodextrin (PMe- β -CD) szerkezete.

Poli(etilén-glikol) és permeal-amino- β -ciklodextrin összekapcsolásával új amfilikus makromolekulát szintetizáltunk²⁰ (PMe- β -CD-PEG), melyet részletesen karakterizáltunk. Önszerveződést mutattunk ki vizes közegben fényszórás méréseink alapján és vizsgáltuk a kialakuló aggregátumok szerkezetét. Flexibilis, pálcika alakú micellák képződését feltételeztük.

A képződött molekula szabad ciklodextrin gyűrűt tartalmaz, valamint a molekula blokk szelektív oldószerben micellákat képez, ezért a képződött molekula felhasználható gyógyszerhatóanyagok szállítására. Mind a ciklodextrin gyűrű, mind a vizes közegben képződött micella magja dópolható. A molekula jó kiindulási anyaga lehet grafit amfilikus kopolimereknek, melyek felhasználhatók speciális rotaxán szerkezeteket kialakító polimerek előállításához.

Hidrofób poliizobutilén alaplánchoz, természetes hidrofíl végcsoportként a glükózt kapcsolva előállítottuk a telekelikus polimerek egy új családjának egyik tagját, a bisz(α,β -D-glükopiranozil) poliizobutilént.²¹ A szintézishez élő kationos polimerizációval előállított dihidroxil-telekelikus poliizobutilént és fenil-2,3,4,6-tetra-O-benzil-1-tio- α -D-glükopiranozt használtunk, N-jód-szukcinimid és trifluorometán-szulfonsav jelenlétében (4. képletábra).



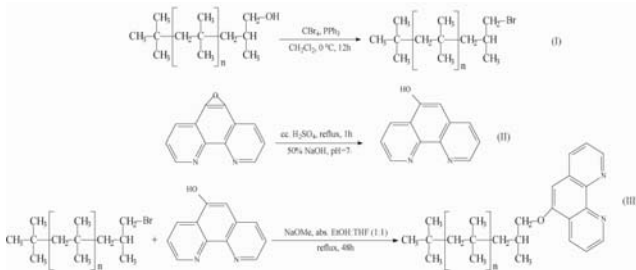
4. Képletábra. A bisz(α,β -D-glükopiranozil) poliizobutilén előállítása.

A bisz(α,β -D-glükopiranozil) poliizobutilén az amfilikus polimerekre jellemző sajátságokat mutatott. A tetrahydrofuran jó oldószere a poliizobutilén szegmensnek, viszont a glükopiranoz egységet rosszul oldja; ez az oldékonyságbeli különbség a polimerláncok aggregációját²² eredményezi. Az önasszociációs viselkedést vizes és tetrahydrofurános

közegben dinamikus fényszórás fotometriával tanulmányoztuk. NMR mérési eredmények egyértelműen azt mutatták, hogy a micella magjában a viszonylag merev glükopiranozil gyűrűk helyezkednek el, míg a poliizobutilén láncok még nagy aggregációs szám esetén is flexibilisek. A kialakuló aggregátumok vizsgálataink szerint virág-alakú vagy laza, elágazó szerkezetűek, melyben a glükopiranozil gyűrűk alkotják a magot, míg a héj a poliizobutilén láncokból épül fel.

A mágneses nanostruktúrák kutatása és előállítása világszerte a legjobban kutatott területek közé tartozik a gyógyszerészatban az utóbbi években. A mágneses részek jelentősége abban rejlik, hogy könnyen detektálhatók, transzportjuk nyomon követhető például a szervezetben, ráadásul külső mágneses tér segítségével adott helyen koncentrálhatók, így lehetőség nyílna arra, hogy a szervezetbe bárhova eljussanak a gyógyszerhatóanyaggal. Az adott helyen koncentrált mágneses részecskék erős külső mágneses tér hatására felhevülnek, így lehetővé válik rosszindulatú, rákos szövetek szelektív elpusztítása anélkül, hogy a környező szövet károsodna.

Megfelelő komplexképző felvitelével a polimerlánc végére egyszerre valósíthatjuk meg a nanorészecskék szolubilizációját és a szabályozott szerkezetek létrehozását. Komplexképzőként a fenantrolint választottunk (5. képletábra), mivel közismerten erős komplexet képez vassal és alkalmazásának további előnye lehet, hogy fényemittáló hatása is, ezért a vele funkcionizált polimerláncok egyszerre lehetnek mágneses és fényemittáló polimerkompozitok kiindulási anyagai.²³



5. Képletábra. Fenantrolin funkcionizált PEG és PIB előállítása.

Környezetbarát polimerek előállítása

A XXI. század alapvető környezetvédelmi problémáját jelentik a le nem bomló műanyagok, melyeket óriási mennyiségben állítanak elő a világon, hiszen olcsó árúak és könnyű kezelhetőségük miatt megkönnyítik életünket. Napjaink polimer-kutatásainak egyik alapvető célja olyan új típusú polimerek előállítása, melyek környezetvédelmi szempontból megfelelnek korunk elvárásainak, azaz biológiailag lebonthatók és szövetbarátok. A politejsav (PLA), mint ezen elvárásoknak megfelelő anyag, már évtizedek óta a kutatások középpontjában áll, és reakcióinak vizsgálata a szakirodalomban alapvető fontosságú. Az utóbbi évtized kutatásai alapján az uretán típusú vegyületek biodegradabilitását is igazolták, melyre maga az uretánkötés ad lehetőséget.

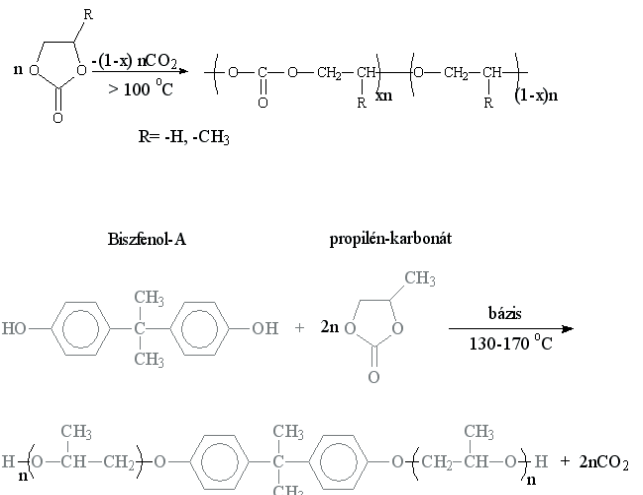
A kiindulási anyag, a politejsav önmagában polimerkémiai szempontból kemény anyag és a kiépítendő láncban mint kemény szegmens szerepel. Ezért elsődleges célunk e szegmens lágyítása volt úgy, hogy lineáris láncú polimereket kapjunk, melyektől elasztikus tulajdonságokat várhatunk. Láncnövelés céljából polietilén- és polipropilén-glikolokat (PEG és PPG) használtunk, melyek széles molekulatömeg-tartományban álltak rendelkezésünkre

($M=400-8000$ g/mol). Láncösszekötőként diizocianátok (difenilmétán-diizocianát (MDI) és toluilén-diizocianát (TDI)) alkalmazása uretán-típusú blokk kopolimerek előállítását teszi lehetővé. A fenti alapanyagok segítségével főliaszertű anyagokat nyertünk. Ehhez megtaláltuk az optimális reakciókörülményeket, melyek betartása mellett a tervezett polimerek előállíthatóak²⁴⁻²⁶.

Biológiailag lebontható tejsav és tejsav-kaprolakton random kopolimerek szintézisét valósítottuk meg termikusan és mikrohullámú aktiválással.²⁷⁻²⁹ Uretán típusú vegyületek előállítása céljából toluilén-diizocianáttal, mint láncnövelővel, majd poli(etilén-glikol), valamint poli(propilén-glikol) felhasználásával új típusú, termoplasztikus multiblokk kopolimereket szintetizáltunk és igazoltuk ezek szerkezetét. A termékek felhasználhatósága széleskörű, papírragasztótól, a vízhatlan papírfelületbevonó-anyagon át a csomagolóipari fóliáig terjed.

A természetes forrásból származó, optikailag aktív tejsavból kiindulva, laktidot (ciklikus dimert) állítunk elő. A ciklusos dimer anionos polimerizációját a primer-OH telekelikus poliizobutilén K-alkoholátjával iniciáltuk. A kapott új anyag, biológiailag részben lebontható (politejsav-poliizobutilén politejsav) termoplasztikus elasztomer.

Az etilén-karbonát (EC) és propilén-karbonát oligomerizációja Biszfenol-A katalizátor jelenlétében ipari szempontból értékes oligo-étereket eredményez. A megfelelő karbonát alkalmazásával az etilén-oxid és a propilén-oxid kiváltható, így a megfelelő oligo-éter állítható elő. Az öttagú gyűrűs karbonátok (etilén- és propilén-karbonát) gyűrűfelfnyílásos polimerizációja magas hőmérsékleten (>100 °C) játszódik le Lewis-sav, bázis vagy átészterezési katalizátor jelenlétében. A folyamatot széndioxid kilépés kíséri és poli(éter-karbonát)-ok keletkeznek. (6. képletábra)



6. Képletábra. A propilén karbonát gyűrűfelfnyílásos polimerizációja.

Korábbi kromatográfias méréseink alapján a propilén-karbonát Biszfenol-A rendszerben di- és trimer termékek képződtek.³⁰ A Biszfenol-A-val szerzett tapasztalatok után megvizsgáltuk a propilénkarbonát oligomerizációját különböző monofunkciós, szubsztituált fenol származékok (fenol, p-tercbutil-fenol, p-krezol, p-klór-fenol) jelenlétében és heterotelekelikus oligomereket állítottunk elő.³¹ A különböző tulajdonságú monomeregységet tartalmazó kooligomerek speciális tulajdonságú gyanták értékes kiindulási anyagai lehetnek. Ilyen tulajdonság lehet például a hidrofil/hidrofób viselkedés (etilén-oxid és propilénoxid esetében), vagy a széles tartományban változtatható mechanikai tulajdonságok (például a propilén-oxid és kaprolakton esetében). Megvizsgáltuk a kopolimerizáció lehetőségét úgy, hogy random biner (PO-EO, PO-CL és EO-CL) kopolimereket állítottunk elő tömbpolimerizációban.³² A propilén-karbonát eliminációs oligomerizációját tanulmányoztuk biszfenol-A/ KHCO_3 iniciátorrendszer jelenlétében. A kapott reakcióelegyet mátrix segített lézer deszorpció/ionizációs tömegspektrometriával (MALDI-TOF MS) vizsgáltuk. Méréseink alapján öt oligomersorozatot azonosítottunk.

Poliuretánok

Évek óta vizsgáljuk az uretán típusú ragasztókat és ezek alkalmazásával mezőgazdasági melléktermékek és hulladékok összeragasztását. Foglalkozunk különböző poliuretán hulladékok glikolízisével, hidrolízisével; s a képződő termékek szétválasztásával és hasznosításával is. Újabban eredményes kísérletek történtek biodegradábilis, termoplasztikus poliuretánok előállítására is.

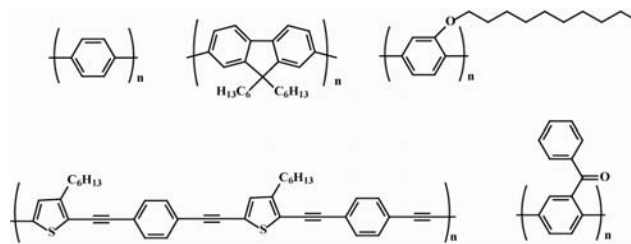
A tanszék kiterjedten foglalkozik a poliuretán hab- és elasztomer hulladékok glikolízisével, illetve hidrolízisével is. A kutatások eredményeként sikeresen megoldottuk a poliuretánok lebontását, azonosítottuk a képződött termékeket. Környezetbarát eljárásokat dolgoztunk ki a hidrolízis termékek poliuretán típusú, ipari ragasztóként való hasznosítására.

A poliuretán kémiai tapasztalataink felhasználásával a mezőgazdaságban évente nagy mennyiségben képződő szalmából, formadehid mentes, poliuretán mátrixú szalmalemezeket is előállítottunk, amelyek mechanikai tulajdonságai a szálerősítés következtében lényegesen jobbak, mint a formadehid-bázisú gyantákkal készült farostlemezeké.

Fényemittáló polimerek

A polimerkémiai kutatások legújabb vonalát követve, tanszékünk bekapcsolódott a félvezető polimerek kutatásába, melynek fő iránya a LED-ek (fényemittáló diódák) fejlesztése, de egyre többen vizsgálják szenzorokként és fényelektromos eszközökben való alkalmazhatóságát is.

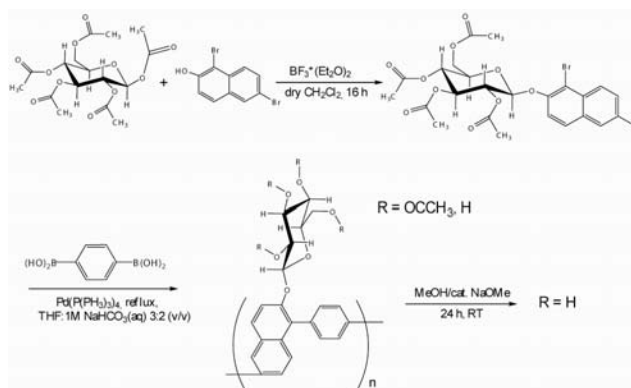
A fényemittáló polimerek konjugált szerkezetűek, a lánc mentén delokalizált π -elektronok mozgékonyága miatt félvezetőkhöz hasonló tulajdonságokkal rendelkeznek (7. képletábra).



7. Képletábra. Néhány kék fényt emittáló polimer szerkezete.

Az aromás vagy heteroaromás egységeket tartalmazó polimerek általában 300-500 nm közötti hullámhosszúságú fény elnyelésével gerjesztett állapotba kerülnek (exciton), melyet π - π^* átmenet tesz lehetővé. Az energiafelesleget sugárzás formájában bocsátják ki, vagy más, sugárzás nélküli módon kerülnek vissza alapállapotba. Számunkra az a kedvező, ha az excitonok sugárzás közbeni bomlása látható fény emisszióját eredményezi.

Az ipar számára olyan fényemittáló polimer kifejlesztése a cél, mely magas hatásfokkal rendelkezik, hosszú élettartamú, a teljes látható spektrumban képes fénykibocsátásra, flexibilis, megfelelő színhűséggel és fényerősséggel bír, nagy szögterületben látható. Előállítás egyszerű, csupán egy transzparens anyagot kell a polimer filmmel bevonni, amely akár nyomdai eljárással is megvalósítható. Ezen kedvező tulajdonságok miatt egyre inkább az LCD kijelzők ellenfelévé válik, ugyanis nem igényel háttérvilágítást (így kisebb a fogyasztása), élesebb, valóságosabb képet ad. Ezenkívül felhasználják gépjármű műszerfalakban, közúti jelzőlámpák és táblák fényforrásaként, fényreklámokban, és számtalan egyéb területen.



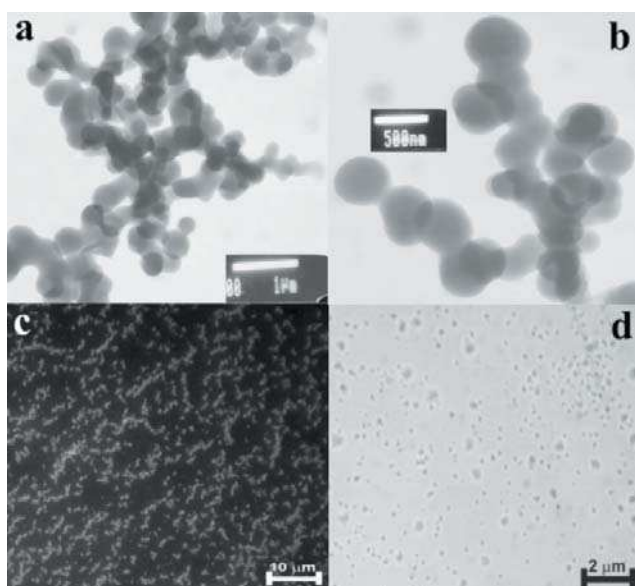
8. Képletábra. A Poli(2-glükopiranozil-1,6-naftalén-1,4-fenilén) előállítása.

Felfedezésük óta igen sokféle szerkezetű fényemittáló polimert állítottak elő, homo- és kopolimereket egyaránt. Kék szín emissziójára képesek a fenilént, a fluorént, vagy tiofén, piridin, furán heterociklust tartalmazó vegyületek. Ezek a csoportok a polimerláncban és oldalláncokban is helyet foglalhatnak. A fluoroforokra alkil, alkoxi, esetleg aromás szubsztituenseket kapcsolva befolyásolható a polimerlánc planaritása, az emissziós spektrum alakja, az emissziós maximum helye, és a polimer oldhatósága is. Kutatásaink célja olyan, kék fény emissziójára képes, polinaftalin- és poli(fenilén-vinilén)-típusú vegyületek előállítása volt, melyek megfelelő polimer láncal szubsztituálva szerves

oldószerekben jól oldódnak, és elasztomer tulajdonságuk révén flexibilis hordozóra felvihetők.

Kutatásaink során oldalláncként glükopiranoz egységeket tartalmazó poli(naftalén-fenilén) típusú kopolimer állítottunk elő³³ (8. képletábra).

A kopolimer konjugált π -elektronrendszere eredményeként fotolumineszcens tulajdonságokat mutatott. 275 nm-en gerjesztve intenzív kék fényemissziót tapasztaltunk 400 nm körüli emissziós maximummal. A glükóz egységeknek köszönhetően a kopolimer oldhatóvá vált metanolban és vízben is, mely oldószernek egyébként túl polárosak a polinaftalin típusú alapláncok esetében. A kopolimer önszerveződést mutatott mind oldat, mind szilárd fázisban. Tetrahydrofuran/metanol elegyből beszárítva azonos méretű 500 nm körüli átmérőjű gömbök képződését tapasztaltuk (4. ábra).



4. Ábra. A Poli(2-glükopiranozil-1,6-naftalén-1,4-fenilén)-ből képződött aggregátumok elektronmikroszkópos felvétele MeOH/THF (1:1 v/v)-ből beszárítva (a); az a nagyított részlete (b); Az aggregátumok optikai mikroszkópos felvétele $\lambda=320-360$ nm-en gerjesztve (c); A vízben képződött aggregátumok látható fényben (d).

A gömbök szilárd fázisban is élénk fluoreszcenciát mutattak, mint a 4.c. ábrán is jól látható. Vízben kisebb méretű aggregátumok kialakulását tapasztaltuk. Az átlagos átmérő itt 160 nm körül mozgott. A szabályozott fényemittáló nanoszerkezetek kialakítása nagy szerepet játszhat a LEP alapú kijelzők fejlesztésében.

Kísérleti eszközök és műszerek

Az élő kationos polimerizáció kriogén és vízmentes körülményeket igényel, ezért a polimerizációs kísérleteket dry-box-ban (5. ábra) végezzük. A dry-box egy zárt terű berendezés, amely lehetővé teszi számunkra, hogy száraz inertgáz atmoszférában dolgozzunk. A saválló acélból készült, "doboz"-t két oldalról plexiüveg-lapok határolják, melyeken keresztül egymással szemben egy-egy pár gumikesztyű teszi lehetővé a munkát. A készülék enyhe nitrogén túlnyomás alatt működik. A nagytisztaságú nitrogén Erszorb-4 típusú

molekulaszűrőn keresztül jut be a dry-boxba. Az anyagok és eszközök be- és kivételére vákuumozható zsilibkamra szolgál. A berendezés alján található fürdő különleges minőségű benzint tartalmaz, melynek hűtését cseppfolyós nitrogén elpárologtatásával oldjuk meg. A szabályozás pontossága -80 °C-on ± 1 °C. A készülék lehetővé teszi, mind a kinetikai, mind az egyensúlyi méréseket. A dry-boxot felszereltük egy adatgyűjtővel kiegészített, látható spektrum tartományban mérő, száloptikás fotométerrel. A száloptikás technikát egészíti ki a Hewlett-Packard 8453 diódasoros fotométer.



5. Ábra. A dry-box.

A molekulatömeget és a molekulatömeg eloszlást GPC (Shimadzu, Waters) berendezésekkel határozzuk meg. A Tanszék 1995-ben FEFA pályázat útján jutott korszerű, nagyteljesítményű fényszórás fotométerhez. Így lehetővé vált az általunk előállított különleges szerkezetű polimerek ilyen típusú vizsgálata. Az előállított polimerek mechanikai és termikus tulajdonságainak tanulmányozására, Brabender gyúrókamra, klímakamrával felszerelt INSTRON 4300 szakító-hajlító gép, Fontyne típusú présgép, Mettler DSC készülék állnak rendelkezésre.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki az alábbi pályázatoknak és forrásoknak, kutatásaink pénzügyi támogatásáért: OTKA K-72524 és TÁMOP-4.2.1/B-09/KONV-2010-0007.

Hivatkozások

1. Kennedy, J. P.; Iván, B. *Designed Polymers by Carbocationic Macromolecular Engineering: Theory and Practice*, Hanser Publishers: Munich, New York, **1992**.
2. Goethals, E. J. *Telechelic Polymers*, CRC Press: Boca Raton, FL, **1989**.
3. Lochmann, L.; Janata, M.; Holler, P.; Tuzar, Z.; Kratochvil, P. *Macromolecules* **1996**, *29* (25), 8092-8095.
4. Deanin, R. D.; Ciulla, R. S. *Abstr. Paper. Am. Chem. Soc.* **1996**, *211* 336-POLY Part 2
5. Higashimura, T.; Sawamoto, M. *Adv. Polym. Sci.* **1984**, *62*, 49-94.
6. Miyamoto, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1984**, *17*, 265-268.
7. Faust, R.; Kennedy, J. P. *Polym. Bull.* **1986**, *15*, 317-323.
8. Enoki, T.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1986**, *24* (9), 2261-2270.

9. Kéki, S.; Nagy, M.; Deák, G.; Zsuga, M. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 9896-9901.
10. Nagy, M.; Kéki, S.; Deák, G.; Zsuga, M. *Polym. Adv. Technol.* **2003**, *14*, 807-812.
11. Kéki, S.; Nagy, M.; Deák, G.; Lévai, A.; Zsuga, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2002**, *40*, 3974-3986.
12. Kéki, S.; Nagy, M.; Deák, G.; Herczegh, P.; Zsuga, M. *J. Polym. Sci. Part A* **2004**, *42*, 587-596.
13. Kéki, S.; Nagy, M.; Deák, G.; Herczegh, P.; Zsuga, M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, *14*, 117-123.
14. Nagy, M.; Kéki, S.; Orosz, L.; Deák, G.; Herczegh, P.; Lévai, A.; Zsuga, M. *Macromolecules* **2005**, *38*, 4043-4046.
15. Kéki, S.; Bogács, L.; Bogács, Cs.; Daróczi, L.; Zsuga, M. *Angew. Makromol. Chem.* **1997**, *245*, 183-191.
16. Kéki, S.; Deák, G.; Kuki, Á.; Zsuga, M. *Polymer* **1998**, *39*, 6053-6055.
17. Yun, J.; Faust, R.; Szilágyi, L. Sz.; Kéki, S.; Zsuga, M. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **2004**, *A41*, 613-627.
18. Yun, J.; Faust, R.; Szilágyi, L. Sz.; Kéki, S.; Zsuga, M. *Macromolecules* **2003**, *36*, 1717-1723.
19. Nagy, M.; Szöllösi, L.; Kéki, S.; Faust, R.; Zsuga, M. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **2009**, *41*, 331-338.
20. Nagy, M.; Szöllösi, L.; Kéki, S.; Herczegh, P.; Batta, G.; Jicsinszky, L.; Zsuga, M. *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **2007**, *45*, 5149-5155.
21. Nagy, M.; Orosz, L.; Kéki, S.; Deák, G.; Herczegh, P.; Zsuga, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1073-1077.
22. Orosz, L.; Batta, G.; Kéki, S.; Nagy, M.; Deák, G.; Zsuga, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1323-1328.
23. Nagy, M.; Zsuga, M.; Rácz, D.; Kéki, S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48* (12), 2709-2715.
24. Borda, J.; Kéki, S.; Bodnár, I.; Németh, N.; Zsuga, M. *Polym. Adv. Technol.* **2006**, *17*, 945-953.
25. Borda, J.; Bodnár, I.; Kéki, S.; Sipos, L.; Zsuga, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 2925-2933.
26. Kéki, S.; Bodnár, I.; Borda, J.; Deák, G.; Batta, G.; Zsuga, M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 7288-7293.
27. Kéki, S.; Bodnár, I.; Borda, J.; Deák, G.; Zsuga, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, *22*, 1063-1065.
28. Borda, J.; Kéki, S.; Ráthy, I.né; Bodnár, I.; Zsuga, M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *103*, 287-292.
29. Kéki, S.; Bodnár, I.; Borda, J.; Deák, G.; Zsuga, M. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 2833-2836.
30. Soós, L.; Deák, G.; Kéki, S.; Zsuga, M. *J. Polym. Sci.* **1999**, *37*, 545-550.
31. Kéki, S.; Török, J.; Deák, G.; Zsuga, M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 6850-6857.
32. Kéki, S.; Török, J.; Deák, G.; Zsuga, M. *Eur. Polym. J.* **2005**, *41*, 1478-1483.
33. Nagy, M.; Rácz, D.; Daróczi, L.; Lukács, B.; Jóna, I.; Zsuga, M.; Kéki, S. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, Közlésre beküldve

Polymer Research at the Department of Applied Chemistry, University of Debrecen

The main activity of the Department of Applied Chemistry is polymer chemistry and has been practiced for more than two decades. Since the start of the field, both the instrumental and personal conditions of world standard polymer chemistry have been established. Several lecturers of the Department could spend some years in the United States while gaining expertise in the field of cationic polymerization. By the help of the so called dry box technique we are able to study the mechanism of cationic polymerization, to prepare polyisobutylenes and polyisobutylene based copolymers of exact molecular weight and low polydispersity. The polymers prepared are quantitatively functionalized by polymer analogue techniques. Using telechelic polymers special polymer systems like linear or star shaped amphiphilic copolymers and polymer networks with controlled segment length and particle size can be prepared. Polymers of special structure are able to self-assemble under proper conditions. By the careful selection of the environmental parameters the synthesis of well defined structures such as micelles, vesicles, layers and networks becomes within reach. The well defined structures can be doped by drug molecules/nanoparticles in aqueous media enabling treatment through special targeting (cancer treatment).

Semiconductive polymers are in the focus of today's polymer chemistry. Under proper conditions they are capable of emitting visible light therefore are suitable for building displays. The main problem of light emitting polymers (LEPs) is their poor solubility in organic solvents that can be increased by block formation with well characterized functional polymers like polyisobutylene (PIB) and poly(ethylene glycol) (PEG). Our aim is to prepare well defined blue light emitting polymers of good solubility in a wide range of common solvents.

Nowadays there is a constant demand for "green" materials. Copolymerization with biodegradable polymers like polylactide,

polycaprolactone or polysaccharides will result in biodegradable polymers with good mechanical and chemical properties.

Special polymers can also be produced through composite preparation with a wide range of additives. The composite preparation and characterizing facilities were built up gradually at the Department. We are able to prepare different nanocomposites and fibre reinforced materials.

At the Department a complex material testing laboratory was established in 1999 for the structure determination of complex and special synthetic and/or natural macromolecules and for the mechanical testing of plastics as well as composite structural materials.

Using the instrumentation of the laboratory we are able to carry out the following measurements: - Molecular weight determination of high molecular weight natural compounds (peptides, oligosaccharides, flavanoides) in the 100-1,000,000 Da range. Characterization of synthetic polymers, endgroup determination, following of polymer-analogous reactions. Detection and identification of low molecular weight compounds from complex matrices (i.e. flavoglycosides, softeners). Recording of fragmentation spectra (100-3000 Da), structure determination based on fragmentation. HPLC-MS and/or HPLC-MS² measurements using off-line or in-line sample introduction methods for the investigation of peptides, oligosaccharides, synthetic polymers, low molecular weight (<1000 Da) organic molecules, drugs, side products and metabolites. Weight average molecular weight (M_w), molecular size and shape (R_g , A_z) determination as well as the determination of size and size distribution of colloidal systems using light scattering methods. Enrichment and isolation of impurities, purity check, molecular weight and molecular weight determination of synthetic polymers by chromatographic methods.

A Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszék tömegspektrometriás laboratóriumának újabb eredményei

KUKI Ákos, NAGY Lajos, DEÁK György, NAGY Miklós, ZSUGA Miklós és KÉKI Sándor*

**Debreceni Egyetem, Alkalmazott Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4010 Debrecen, Magyarország*

1. Bevezetés

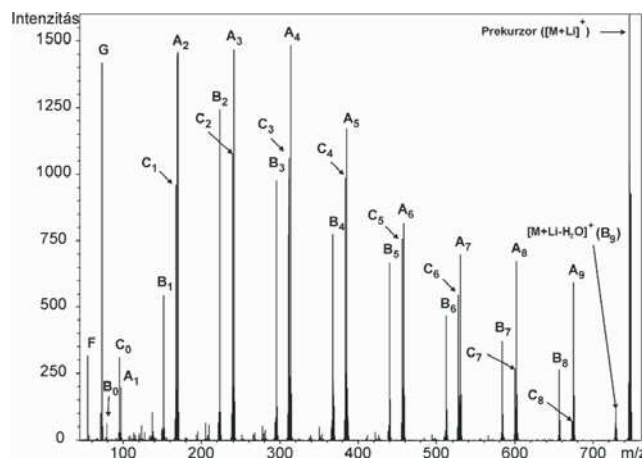
A Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén 1999-ben szerveződött tömegspektrometriás laboratórium bonyolult szerkezetű, különleges tulajdonságú, szintetikus, illetve természetben előforduló makromolekulák szerkezetének felderítésére. A laboratórium rövidesen kiterjesztette kutatási területét az élettani, farmakológiai jelentőséggel bíró kistömegű szerves molekulák vizsgálatára is. Mivel a tömegspektrometria ionok tömeg/töltés hányadosának (m/z) meghatározását jelenti, ezért lényeges a megfelelő ionizációs technika megválasztása, amely a vizsgálandó anyag kémiai szerkezetétől, összetételétől és móltömegétől függ. Laboratóriumunk folyamatos fejlesztésének köszönhetően mára öt lágyionizációs módszer közül választhatjuk ki az adott szerkezetazonosítási feladatra a legmegfelelőbbet. Az ESI (ElectroSpray Ionization), APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization), APPI (Atmospheric Pressure Photoionization) és DART (Direct Analysis in Real Time) ionforrással rendelkező quadropole-time-of-flight (QTOF) tömegspektrométerrel nagy felbontású, MS és MS/MS méréseket végezhetünk. A tömegspektrométert HPLC eszközzel összekapcsolva LC-MS vizsgálatra is lehetőségünk van. A MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization) TOF tömegspektrométerünk alapvető eszköz a bio- és polimerkémiai szerkezetkutatásban. Vizsgálati lehetőségeinket egy GC-MS műszer terjeszti ki. A komplex vizsgálatokhoz további hat nagy értékű szerkezetvizsgáló berendezés áll rendelkezésre (gázkromatográf, 2 db gélpemeációs kromatográf, fényszórás fotométer, diódasoros UV-VIS fotométer, mechanikai vizsgálóberendezések). A Nemzeti Innovációs Hivatal Nemzeti Kutatási Infrastruktúra Felmérés és Útiterv (NEKIFUT) Irányító Testülete döntése alapján laboratóriumunk „Komplex anyag- és szerkezetvizsgáló laboratórium, DE Alkalmazott Kémiai Tanszék” elnevezéssel megkapta a stratégiai jelentőségű kutatási infrastruktúra (SKI) minősítést.

Jelen közlemény a különböző ionizációs módszerek alkalmazására mutat be példákat, és ezáltal keresztmetszetet nyújt a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén működő tömegspektrometriás laboratórium kutatási területeiről és eredményeiről.

2. Politetrahydrofurán (PTHF) ütközés kiváltotta disszociációjának vizsgálata

A poliéterek családjába tartozó politetrahydrofuránnak számos jelentős ipari alkalmazása van (textilipar, poliuretán gyártás).¹ Mivel a PTHF felhasználása a jövőben várhatóan tovább növekszik, fontos olyan analitikai módszerek

kidolgozása, amelyek alkalmasak a PTHF szerkezetének egyértelmű felderítésére. Az elektroprolasztásos ionizációs ionforrású tömegspektrometriás (ESI MS) vizsgálatok alkalmasak a poliéterek ismétlődő egysége és végcsoportja tömegének, valamint átlag molekulatömegeinek meghatározására.² Továbbá a laboratóriumunkban rendelkezésre álló kvadrupól-repülési idő (QTOF) készülékkel tandem tömegspektrometriás (MS/MS) vizsgálatokat is végezhetünk, amelyekkel az ütközés kiváltotta disszociáción (fragmentáción) keresztül további szerkezeti információkat nyerhetünk a polimerekről.^{3,4}



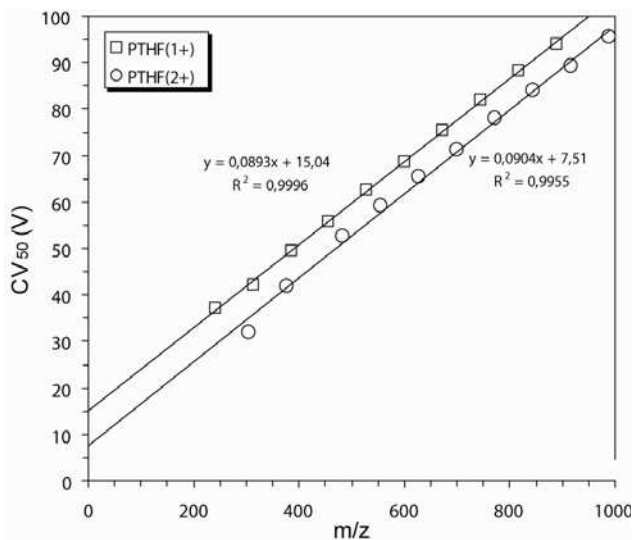
1. Ábra. 10 ismétlődő egységből álló lítiummal egyszeresen ionizált politetrahydrofurán ([PTHF₁₀ + Li]⁺) ESI-MS/MS spektruma 95 eV ütközési energiánál. Az ismétlődő egységek számát indexben tüntetettük fel. A megjelölt tömegcsúcsok m/z értékei az egyes sorozatok esetén: A = 25 + 72x, B = 79 + 72x, C = 95 + 72x (x = az ismétlődő egységek száma), illetve 55, 73, 745 és 727 az F, G, [M + Li]⁺ és [M + Li-H₂O]⁺ ionok esetén.

Célunk volt lítiummal ionizált, egyszeresen és kétszeresen töltött politetrahydrofurán fragmentációs tulajdonságainak vizsgálata, valamint annak tanulmányozása, hogy milyen hatással van az ütközési energia változtatása az MS/MS spektrumra.⁵ Az 1. ábrán a 10 ismétlődő egységből álló [PTHF+Li]⁺ MS/MS spektruma látható. A termékionok között három sorozatot azonosítottunk (A, B és C), melyek megfeleltethetők sorrendben a hidroxil, vinil és aldehid végcsoportoknak. Érdekes, hogy két további termékion tudtunk azonosítani az MS/MS spektrumban C₄H₉O⁺, illetve C₄H₇⁺ elemi összetétellel (G, illetve F).

Kétszeresen töltésű politetrahydrofurán [PTHF+2Li]²⁺ MS/MS vizsgálatok hasonló egyszeresen töltésű termékion sorozatok képződését tapasztaltuk, mint egyszeresen töltésű PTHF

*K.S. Tel.: +36 52 512900/22455; fax: +36 52 518662; e-mail: keki@tigris.unideb.hu

esetén, azonban megjelentek a kétszeres töltésű termékionok, valamint az egyszeres töltésű prekursor ion is.



2. Ábra. A CV_{50} értékek m/z függése egyszeres (PTHF(1+)) és kétszeres töltésű (PTHF(2+)) politetrahidrofuran esetén.

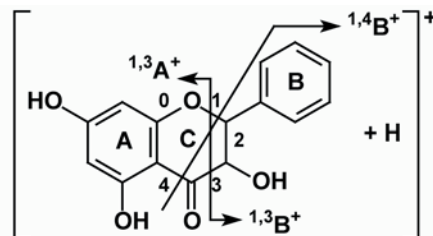
Különböző lánchosszúságú PTHF molekulák esetén tanulmányoztuk a prekursor ion disszociálatlan hányadának (Survival Yield) ütközési energia függését.⁶ A 2. ábrán az 50%-os fragmentációhoz tartozó ütközési energiát / ütközési feszültséget (CV_{50}) ábrázoltuk az m/z függvényében egyszeres, illetve kétszeres töltésű PTHF esetén. A 2. ábrán látható, hogy mind egyszeres, mind kétszeres töltésű PTHF esetén lineáris korrelációt találtunk a CV_{50} és az m/z értékek között. A lineáris CV_{50} vs. m/z függés gyakorlati jelentősége az, hogy lehetővé teszi olyan ütközési feszültséget, illetve ütközési energia egyszerű meghatározását és beállítását, amely ahhoz szükséges, hogy a szerkezeti azonosításhoz megfelelő fragmentációt kapjunk. A 2. ábrán megfigyelhető továbbá, hogy az egyszeres töltésű PTHF esetén a CV_{50} értékek kissé nagyobbak, mint a kétszeres töltésűek esetén, jelezve ezzel, hogy azonos m/z értéknél a kétszeres töltésű PTHF azonos mértékű fragmentálásához kevesebb energia szükséges.

3. A máriatövisben megtalálható, farmakológiai szempontból jelentős, (+)-Szilibin fragmentációjának vizsgálata atmoszférikus nyomású kémiai ionizációs (APCI) körülmények között

A gyógyászatban egyre nagyobb jelentősége van a különböző flavanolinánoknak, amelyeket elterjedten használnak különböző májbetegségek kezelésére, valamint rákos megbetegedések megelőzésére kiváló gyökfogyó és antioxidáns hatásuknak köszönhetően.⁷⁻⁹ A flavanolinánok előfordulnak különböző növényekben, amelyekből extrakcióval kinyerhetők. Az egyik, gyógyászati szempontból egyre jelentősebb, növény a máriatövis, amelynek az extraktumában, a szilimariban, a fő hatóanyag a (+)-szilibin [(2R, 3R)-3,5,7-trihidroxi-2-[(2R, 3R)-3-(4-hidroxi-3-metoxi)-2-hidroxi-1,4-benzodioxán-6-il]-4-kromanon]. A szilibin flavanon-3-ol,

valamint 1,4-benzodioxán gyűrűt tartalmaz, és megtalálható a forgalomban lévő készítményekben is. A máriatövisből kinyert szilimarín extraktum mintegy 30 %-a azonban nem ismert. Ezeknek, az anyagoknak az azonosításával új hatóanyagok, gyógyszerek kifejlesztése valósulhat meg, azonban ehhez pontosan ismerni kell a szilibin analitikáját, mivel az azonosításra váró anyagok, várhatóan, a szilibinhez hasonló szerkezettel rendelkeznek.

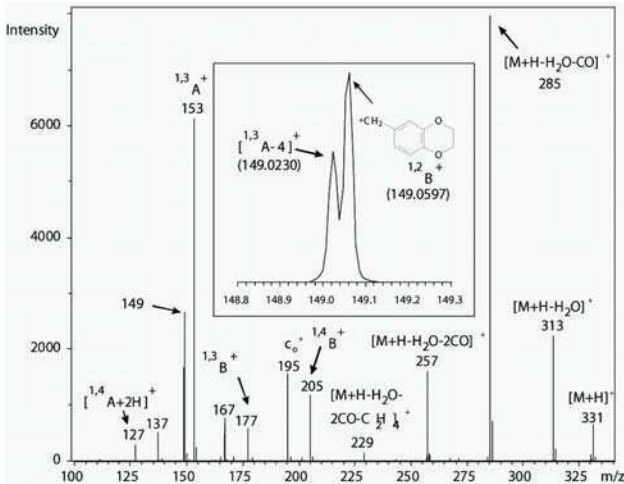
Munkánk során a szilibin (1), deuteró-szilibin (2), (1,4-benzodioxolánil)-3,5,7-trihidroxi-4-kromanon (3), 3,5,7-trihidroxi-2-fenil-4-kromanon (4) és krizin (5) fragmentációját vizsgáltuk atmoszférikus nyomású kémiai ionizációs (APCI) körülmények között. A vizsgált minták APCI-MS tömegspektrumában protonnal képzett addukt ionok jelentek meg, amelyek könnyen fragmentálódtak. A kapott MS/MS spektrumokban víz és CO molekulák lehasadása mellett, a 3. ábrán szereplő nomenklatura^{10, 11} szerinti, fragmenseket is azonosítottuk.



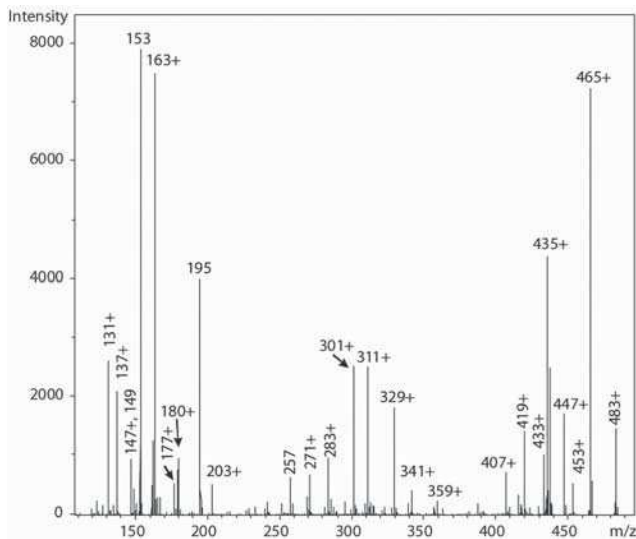
3. Ábra. A C-gyűrű hasadásával képződő fragmensek nomenklaturája.

A 3. minta MS/MS tömegspektrumában (4. ábra) a víz (m/z 313), illetve két CO molekula egymást követő lehasadása (m/z 285 és 257) mellett a 3. ábrán szereplő fragmensek is megjelennek. Megfigyelhető C_2H_4 molekula kihaladása is (m/z 229), amely valószínűleg a benzodioxán gyűrű fragmentációjából származik. Az MS/MS spektrumok alapján megállapítottuk, hogy az $^{1,3}B^+$, $^{1,4}B^+$ és $^{1,2}B^+$ fragmens ionok a 3. minta esetében jóval nagyobb intenzitásúak voltak, mint a 4. minta esetében. Ez azt mutatja, hogy előbbi esetben az említett fragmensek stabilitása nagyobb. Megjelent az MS/MS tömegspektrumban m/z 195 értéknél a c_0^+ fragmens ion, amely a 2-es szénatomon lévő szubsztituens fragmentációjával (3-as mintánál benzodioxán, 4-es mintánál benzol) keletkezik. A 4. ábra kinagyított részletén az m/z 149-nél megjelenő duplacsúcs látható. A megjelenő két fragmens egyértelmű azonosítására és a fragmentációs útvonalak feltérképezésére pszeudo-MS³ méréseket végeztünk.

Az m/z 285 termékion pszeudo-MS³ spektrumában megjelentek az m/z 257, valamint az m/z 149 termékionok, ugyanakkor nem jelentkezett duplacsúcs, a tömegspektrumban csak az $[^{1,3}A-4]^+$ termékion jelent meg. Másrészt az m/z 257 pszeudo-MS³ tömegspektrumában nem jelent meg az m/z 149-es csúcs, ez azt mutatja, hogy az m/z 285-ből az m/z 149 és az m/z 257 termékionok párhuzamosan képződnek. Az m/z 205-nél megjelenő ion fragmentációja során m/z 149-nél kimutattuk a $^{1,2}B^+$ iont, valamint bizonyítottuk, hogy a C-gyűrű fragmentációja során a $^{1,4}B^+ \rightarrow ^{1,3}B^+ \rightarrow ^{1,2}B^+$ sorozatos fragmentáció következik be.



4. Ábra. A 3. minta APCI-TOF MS/MS tömegspektruma.



5. Ábra. Szilibin APCI-TOF MS/MS tömegspektruma.

A szilibin fragmentációja során nagyszámú termékion jelent meg a tömegspektrumban (5. ábra). A + jellel ellátott ionok esetén a deuterio-szilibin tömegspektrumában egy m/z értékkel nagyobb értéket kaptunk, ami arra utal, hogy ezek az ionok a benzodioxán gyűrűt tartalmazzák, vagy annak a fragmentációjából származnak.

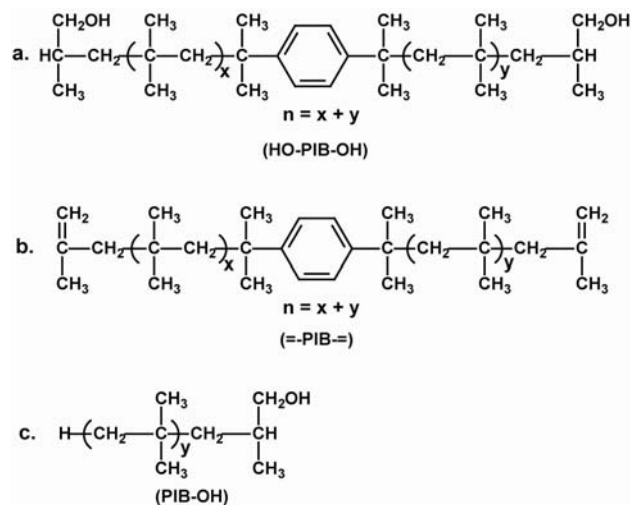
A spektrum három részre osztható, a nagyobb m/z értékeknél víz, szén-monoxid és formaldehid tömegvesztések, illetve ezek együttes előfordulása figyelhető meg. A tömegspektrum középső részében az $^{1,2}B^+$ ionokat, illetve a 2-metoxi-fenol lehasadásával keletkező ionokat azonosítottuk. A kisebb m/z értékeknél megjelenő ionok a C-gyűrű hasadásához, illetve a 2-metoxi-fenol egységet tartalmazó termékionokhoz rendelhetőek. Az 5. ábrán m/z 180 értéknél gyök ion jelentkezik, amely a szilibin C-gyűrűjének retro-Diels-Alder (RDA) hasadásával keletkezik és a 2-metoxi-fenol egységet is tartalmazza. A mérési eredmények alapján, a szilibin esetében, közel 30 termékiont azonosítottunk, meghatároztuk a fragmentáció mechanizmusát és feltérképeztük a fragmentációs útvonalakat.¹²

4. Atmoszférikus nyomású fotoionizációs tömegspektrometria (APPI-MS) alkalmazása apoláros polimerekre

Az apoláros polimerek, például poliizobutilén és polietilén, nem vizsgálhatók az előző fejezetekben ismertetett lágyionizációs módszerekkel (ESI, APCI). A 2000-es évek elején kifejlesztett atmoszférikus nyomású fotoionizációs technikával (APPI, Atmospheric Pressure PhotoIonization) lehetővé vált az apoláros molekulák lágy ionizációs tömegspektrometriás analízise.^{13,14} Tömegspektrometriás laboratóriumunkban kiterjedt kutatásokat folytattunk az APPI alkalmazási lehetőségeire, különös tekintettel az apoláros polimerek vizsgálatára.¹⁵⁻¹⁸ Különböző poliizobutilén és polietilén származékok APPI tömegspektrometriás vizsgálati lehetőségeit tanulmányoztuk. Atmoszférikus nyomású fotoionizációs ionforrású kvadrupól-repülési idő tömegspektrometriás (APPI-Qq-TOF MS) méréseket végeztünk pozitív és negatív ion módban egy MicroTOF-Q (Bruker Daltonik, Németország, Bréma) típusú Qq-TOF tandem MS készüléken. Az APPI ionforrás egy PhotoMate, kripton kisüléssel lámpával van felszerelve (Syagen Technology, Kanada, Tustin), amely 4:1 intenzitásarányban 10,0 és 10,6 eV energiájú UV-fotonokat bocsát ki. A fejezet további részében néhány eredményünket ismertetjük.

APPI MS mérések pozitív ion módban (APPI(+)-MS)

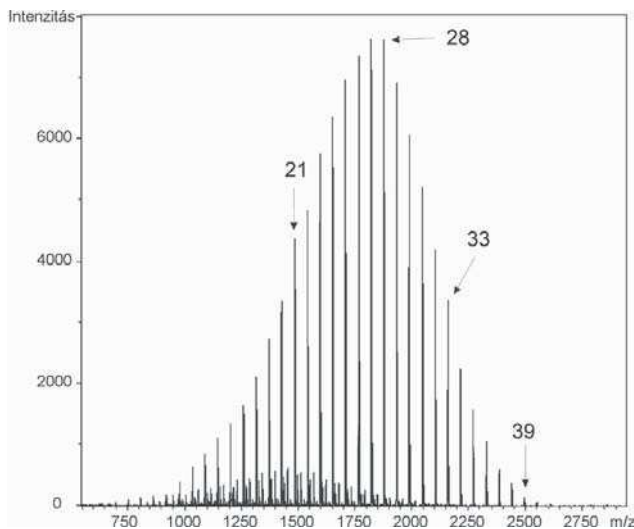
Különböző poliizobutilén (PIB) származékokat (6. ábra) vizsgáltunk oldószerként tetrahydrofuránt, hexánt, illetve klórtartalmú oldószereket alkalmazva. A pozitív APPI MS spektrumok alapján megállapítottuk, hogy az ionizáció során a polimer molekulák protonálódtak, azaz $[M+H]^+$ ionok képződtek. Azonban a spektrumban a legvalószínűbb csúcs jelentősen kisebb m/z értéknél jelent meg, mint ahogy az a GPC-vel (gélpermeációs kromatográfia) mért átlag molekulatömeg alapján várható volt. Továbbá az APPI(+)-MS intenzitás eloszlása is torzult, a kisebb m/z értékek irányába. Ezek az eltérések PIB fragmensek jelenlétét jelzik. Mindezekből következik, hogy bár az APPI(+)-MS nem a legkedvezőbb módszer az intakt PIB láncok vizsgálatára, de nagyon hasznos lehet MS/MS mérések esetén, mivel a protonált adduktok jól fragmentálhatók.



6. Ábra. Poliizobutilén származékok szerkezete: a, dihidroxil telekelikus poliizobutilén; b, diolefin telekelikus poliizobutilén; c, hidroxil telekelikus poliizobutilén.

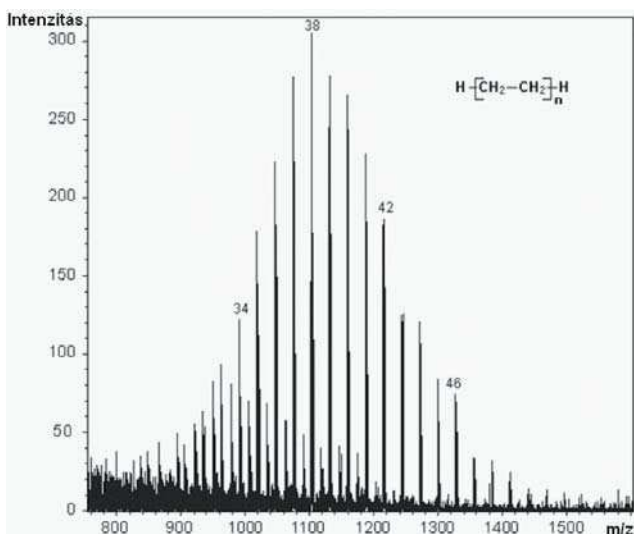
APPI MS mérések negatív ion módban (APPI(-)-MS)

Negatív ion módban klórozott oldószerek (CCl_4 , CHCl_3 , és CH_2Cl_2) esetén mindhárom PIB származéknál kitűnő tömegspektrumot kaptunk. Az APPI(-)-MS spektrumok alapján megállapítottuk, hogy a PIB származékok a klorid ionnal adduktot képeztek, azaz $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ ionok képződtek.



7. Ábra. A diolefin telekelikus poliizobutilén (=PIB=) negatív ion módu atmoszférikus nyomású fotoionizációs tömegspektruma (APPI(-)-MS). Oldószer CCl_4 0,067 v/v toluol dopant tartalommal. A =PIB= koncentrációja a mintaáramban 0,5 mM, a teljes mintaáram 225 $\mu\text{l}/\text{min}$. Az egyes csúcsok felett lévő számok az izobutilén ismétlődő egységek számát jelentik.

A 7. ábrán a =PIB= APPI(-)-MS tömegspektruma látható CCl_4 vivőárammal, toluol jelenlétében. A tömegspektrumban szomszédos csúcsok távolsága megfelel a 6. ábrán jelölt ismétlődő egység tömegének, az egyes csúcsok felett lévő számok pedig az ismétlődő egységek számát jelentik. A 7. ábrán látható PIB oligomer eloszlás 700-tól 2600 m/z értékig terjed, amely két határ megfelel a 7, illetve 41 izobutilén egységet tartalmazó oligomernek.



8. Ábra. Polietilén standard $[\text{H}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{H}]$ APPI(-)-MS spektruma. Mérési körülmények: PE koncentráció: 0,2 mg/ml toluolban oldva, mintaáram: 25 $\mu\text{l}/\text{min}$ (toluol), CCl_4 áram: 200 $\mu\text{l}/\text{min}$. Az egyes csúcsok felett lévő számok az ismétlődő egységek számát jelentik.

Hasonló eredményeket kaptunk kis molekulatömegű polietilén (LP-PE) negatív ion módu APPI MS mérésekor. A 8. ábrán példaként egy polietilén standard CCl_4 vivőárammal, toluol jelenlétében felvett APPI(-)-MS tömegspektruma látható, ahol szintén megfigyelhetők az egymástól azonos, a monomeregység tömegének megfelelő távolságra lévő jellegzetes polimer csúcsok. Hangsúlyozzuk, hogy a vizsgált polietilén nem tartalmazott telítetlen kötést, illetve heteroatomokat, igazolva ezzel, hogy az APPI módszer alkalmas apoláros polimerek vizsgálatára is.

5. Valós idejű közvetlen analízis ionizációs tömegspektrometria (DART-MS) alkalmazásai

A MALDI és a klasszikus atmoszférikus nyomású porlasztásos módszerek (ESI, APCI, APPI) esetén az analit általában csak hosszadalmas mintaelőkészítés után vezethető be az ionforrásba. Az utóbbi 5-6 évben kifejlesztett környezeti (ambient) ionizációs technikák alkalmazásával a minták természetes állapotukban, a mintaelőkészítési lépések kihagyásával vizsgálhatók. A deszorpciós elektroporlasztásos ionizáció (DESI, Desorption ElectroSpray Ionization, 2004)¹⁹ és a valós idejű közvetlen analízis (DART, Direct Analysis in Real Time, 2005)²⁰ kifejlesztése óta a tömegspektrometria ez a területe rohamosan fejlődik. A valós idejű közvetlen analízis ionizációs mechanizmusa az APCI-hoz hasonló, a plazmából kinyert metastabil gázrészecskék – általában gerjesztett hélium atomok – reagálnak a levegőben lévő vízzel, oxigénnel vagy egyéb vegyületekkel létrehozva ezáltal a reaktív ionizáló részecskéket.

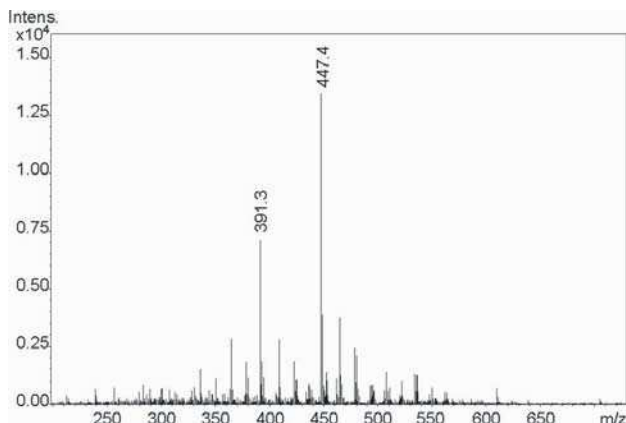
Laboratóriumunkban valós idejű közvetlen analízis ionforrású kvadrupól – repülési idő tömegspektrometriás (DART-Qq-TOF MS) méréseket végeztünk pozitív ion módban egy DART SVP (IonSense, USA, Massachusetts, Saugus) ionforráshoz kapcsolt MicroTOF-Q (Bruker Daltonik, Németország, Bréma) típusú Qq-TOF tandem MS készülékkel. A továbbiakban két példát mutatunk a DART-MS és DART-MS/MS alkalmazására.

PVC használati tárgyak ftálsav-észter lágyító tartalmának meghatározása DART-MS/MS vizsgálatokkal

A ftálsav észter lágyítókat a PVC mechanikai tulajdonságainak javítására használják. Sajnos ezen anyagoknak az emberi szervezetre kifejtett hatása nem tisztázott, így felhasználásukat az Európai Unió és az Amerikai Kongresszus is korlátozta^{21,22}. Tömegspektrometriás laboratóriumunkban a valós idejű közvetlen analízis ionizációs tömegspektrometria (DART-MS), illetve tandem tömegspektrometria (DART-MS/MS) alkalmazásával gyors és hatékony módszert fejlesztettünk ki a különböző ftalát lágyítók kimutatására és azonosítására.

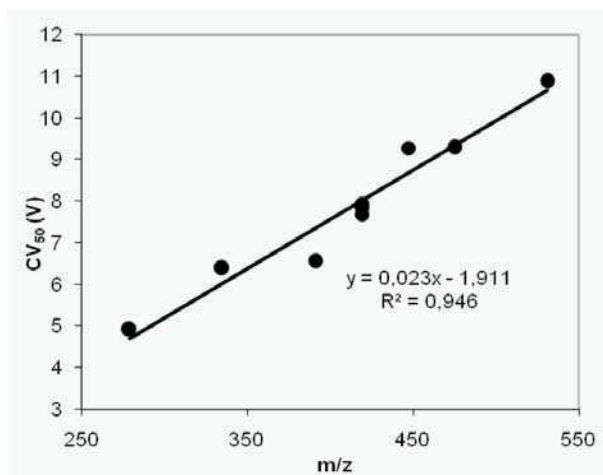
9. ábrán példaként bemutatjuk egy PVC igazolványtok DART-MS spektrumát. A mintát az ionforrás gázáramába helyezve néhány másodperc elteltével megjelennek a spektrumban a ftálsav-észter lágyítókhöz tartozó – a 9. ábrán m/z értékkel megjelölt – tömegcsúcsok. A lágyítók egyértelmű azonosításához MS/MS mérés is szükséges, hiszen például az $m/z=447$ értéknél megjelenő tömegcsúcs tartozhat a didecil-ftaláthoz és nonil-undecil-ftaláthoz is. A 9.

ábrán megjelölt csúcsokat MS/MS mérésel beazonosítottuk, így $m/z=391$ értéknél di(2-ethylhexil)-ftalátot, illetve $m/z=447$ értéknél didecil-ftalátot detektáltunk.



9. Ábra. A műanyag igazolványtok DART MS spektruma. Pozitív mód, 250 °C, He ionizáló gáz.

A DART-MS és DART-MS/MS mérést, illetve az adatok kiértékelését szinte teljes mértékben automatizáltuk, és így mintánként egy percnél rövidebb analízisidőt értünk el. Az automatizálást egy saját fejlesztésű szoftvermodullal valósítottuk meg, melynek működése két kulcstényezőn alapul: egyrészt a ftálsav-észter lágyítók azonosításán, amely a protonált prekursor ionból képződött karakterisztikus fragmens ionok alapján történik, másrészt az MS/MS vizsgálathoz a megfelelő ütközési energia kiválasztásán. Az egyes lágyítók esetén az ütközési energia egy egyszerű kétpontos kalibrációval beállítható, hiszen – ahogy az a 10. ábrán is látható – lineáris összefüggést találtunk az 50%-os fragmentációhoz szükséges ütközési energia^{5,6} és a ftálsav-észter lágyítók tömege között.



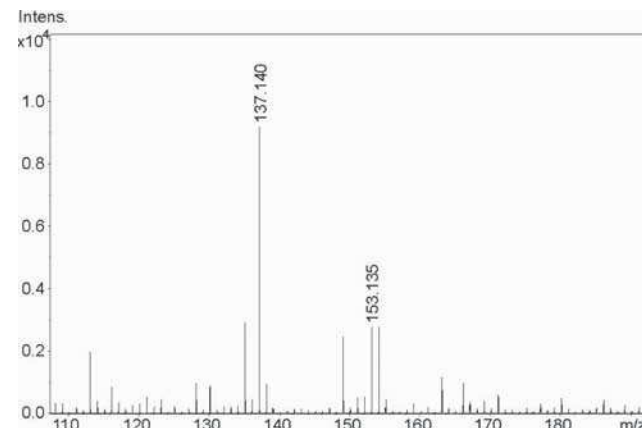
10. Ábra. A CV_{50} értékek m/z függése ftalát-észter lágyítók esetén.

Összetett biológiai rendszerek DART MS analízise

A 11. ábrán bemutatott tömegspektrumot kaptuk, amikor egy citrom héjának egy darabkáját helyeztük az DART ionforrás kilépő nyílása és a tömegspektrométer bemenet közé. A bejelölt két csúcs a jó tömegegyezés alapján két illóolaj komponensnek, a limonénnek és a citrálnek felel

meg. A protonált limonén számított tömege 137,132 Da, mért tömege 137,140 Da, míg protonált citrál számított tömege 153,127 Da, mért tömege 153,135 Da.

A DART MS alkalmas vékonyréteg kromatogramok mintaelőkészítés nélküli, közvetlen analízisére is.



11. Ábra. Citromhéj DART MS spektruma. Pozitív mód, 250 °C, He ionizáló gáz.

6. Összegzés

Folyamatosan fejlődő műszeres infrastruktúrájának, tudományos eredményeinek, valamint az alap, mester és doktori képzésben betöltött szerepének köszönhetően a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén működő tömegspektrometriás laboratórium az utóbbi évtizedben a magyarországi polimerkutató egyik vezető műhelyévé vált. Kiterjedt kutatásokat végeztünk olyan tandem tömegspektrometriás analitikai módszerek kidolgozására, amelyek alkalmasak a poliéterek szerkezetének egyértelmű felderítésére. Tömegspektrometriás módszert dolgoztunk ki az apoláros poliizobutilén és polietilén vizsgálatára. Eredményeink alapján a módszer alkalmazható egyéb apoláros polimer pl. a polipropilén vizsgálatára is. Ezen módszer kidolgozásának ipari jelentősége is van, hiszen a legnagyobb mennyiségben előállított polietilén és polipropilén kismolekula tömegű frakciói fragmentáció nélkül vizsgálhatók. DART-MS/MS technika alkalmazásával gyors analitikai módszert dolgoztunk ki a PVC használati tárgyak ftálsav-észter lágyító tartalmának meghatározására. Laboratóriumunkban jelentős eredményeket értünk el továbbá a kistömegű szerves, illetve biológiai eredetű molekulák tömegspektrometriás vizsgálata területén is, különböző gyógynövények hatóanyag tartalmát vizsgáltuk tömegspektrometriás módszerekkel, valamint a gyógyszerkémiai fontos szerepet játszó molekulák fragmentációját tanulmányoztuk.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az OTKA K-72524 és HURO/0901/058/2.2.2., illetve TAMOP-4.2.1./B-09/KONV-2010-0007 pályázatok által nyújtott anyagi segítségért.

Hivatkozások

- Dreyfuss, P. *Polytetrahydrofuran*. in *Handbook of Elastomers*; Bhowmick, A.K.; Stephens, L.H. Eds. Marcel Dekker: New York, **2000**; Chapter 27, p. 723-734.
- Wong, S. F.; Meng, C. K.; Fenn, J. B. *J. Phys. Chem.* **1998**, *92*, 546–550.
- Lattimer, R.P. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1992**, *3*, 225-234.
- Memboeuf, A.; Nasioudis, A.; Indelicato, S.; Pollreisz, F.; Kuki, Á.; Kéki, S.; van den Brink, O., F.; Vékey, K.; Drahos, L. *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 2294-2302.
- Kuki, Á.; Nagy, L.; Memboeuf, A.; Drahos, L.; Vékey, K.; Zsuga, M.; Kéki, S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, *21*, 1753-1761.
- Derwa, F.; Pauw, E. D.; Natalis, P. *Org. Mass Spectrom.* **1991**, *26*, 117-118.
- Fehér, J.; Láng, I.; Nékám, K.; Müzes, Gy.; Deák, Gy. *Acta Med. Hung.* **1988**, *45*, 265-276.
- Láng, I.; Deák, Gy.; Nékám, K.; Müzes, Gy.; Gonzalez-Cabello, R.; Gergely, P.; Fehér, J. *Acta Med. Hung.*, **1988**, *45*, 287-296.
- Sharma, D.K.; Hall, H.I. *J. Nat. Prod.*, **1991**, *54*, 1298-1302.
- Fabre, N.; Rustan, I.; Hoffmann, Ed.; Quetin-Leclercq J. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2001**, *12*, 707-715.
- Ma, Y.L.; Li, Q.M.; Heuvel, H.V.; Claeys, M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 1357-1364.
- Kéki, S.; Tóth, K.; Zsuga, M.; Ferenczi, R.; Antus, S. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21*, 2255-2262.
- Syage, J. A.; Evans, M. D.; Hanold, K. A. *Am. Lab.* **2000**, *32*, 24–29
- Robb, D.; Covey, T.; Bruins, A. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 3653–3659.
- Kéki, S.; Deák, G.; Mayer-Posner, F. J.; Zsuga, M. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 770-774.
- Kéki, S.; Török, J.; Nagy, L.; Zsuga, M. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2008**, *19*, 656-665.
- Kéki, S.; Nagy, L.; Kuki, Á.; Zsuga, M. *Macromolecules* **2008**, *41*, 3772-3774.
- Nagy, L.; Pálfi, V.; Narmandakh, M.; Kuki, Á.; Nyíri, A.; Iván, B.; Zsuga, M.; Kéki, S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2009**, *20*, 2342-2351.
- Takats, Z.; Wiseman, J.M.; Gologan, B.; Cooks, R.G. *Science (Washington, D. C.)*, **2004**, *306*, 471-473.
- Cody, R.B.; Laramée, J.A.; Durst, H.D., *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 2297-2302.
- European Communities. Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council. *Off. J. Eur. Union* **2005**, L 344:40.
- 110th United States Congress. Consumer Product Safety Improvement Act (CPSIA) **2008**, Available: <http://www.cpsc.gov/cpsia.pdf>

Novel Results of the Mass Spectrometric Laboratory at Department of Applied Chemistry, University of Debrecen

At the Department of Applied Chemistry, University of Debrecen a mass spectrometric laboratory was established in 1999 for the structure determination of synthetic and natural macromolecules having complex structure and unique properties. The laboratory extended its research activities into the examination of small organic compounds having biological and pharmacological importance. As mass spectrometry is an analytical technique that measures the mass-to-charge ratio (m/z) of charged particles, it's very important to apply an appropriate ionization technique. In our laboratory we have five soft ionization technique available. The quadrupole-time-of-flight (QTOF) mass spectrometer equipped with ESI (ElectroSpray Ionization), APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization), APPI (Atmospheric Pressure Photoionization) and DART (Direct Analysis in Real Time) ion sources is capable of carrying out high resolution MS and MS/MS measurements. Linked to an HPLC, LC-MS experiments can also be performed. The MALDI TOF mass spectrometer is essential in biological and polymer-chemical structure determination. The scope of mass spectrometric studies was extended by the recent purchase of a GC-MS instrument. In addition, for complex structure determination studies we have six high value instruments (2 pcs. gas chromatograph, gel permeation chromatograph, light scattering photometer, fiber optic diode array spectrophotometer, mechanical testing machine). Our laboratory was certified as a strategic research infrastructure by the National Innovation Office of the Hungarian Government and became a part of the national R&D infrastructure network.

This report shows examples for the applications of the different ionization techniques and thus summarizes the latest scientific results of our research team.

The MS/MS behaviors of polytetrahydrofuranes (PTHF) have been extensively studied. It was found that the collision energy/voltage necessary to obtain 50% fragmentation (CV_{50}) was dependent linearly on the number of the repeat units, i.e., on the size, or the number of degrees of freedom (DOF).

The fragmentation behavior of (+)-silybin, (+)-deuteriosilybin, and some of their flavanone-3-ol-type building blocks were investigated by atmospheric pressure chemical ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry in the positive ion mode (APCI(+)-QqTOF MS/MS). Silybin is one of the flavonolignans which can be derived from the milk thistle plant, *Silbum marianum*, and has hepatoprotective and anti-cancer properties. Based on the experimental results, a fragmentation mechanism as well as fragmentation pathways are proposed.

Atmospheric pressure photoionization mass spectrometric (APPI-MS) study on different types of polyisobutylene and polyethylene derivatives is reported. Analytical methods were developed for the mass spectrometric examination of these highly nonpolar polymers.

With a new ionization technique called direct analysis in real time (DART) ordinary objects can be analyzed in their native condition without time-consuming sample preparation steps. We successfully used DART-MS and DART-MS/MS to rapidly characterize e.g. plant parts, plastics, thin layer chromatography samples.

Az elegykristály-képződéstől a radioaktív hulladékok elhelyezéséig

M. NAGY* Noémi és KÓNYA József

Debreceni Egyetem, Kolloid- és Környezatkémiai Tanszék, Izotóplaboratórium, Egyetem tér 1. 4032 Debrecen, Magyarország

1. Előzmények

A Debreceni Egyetemen a radiokémiai kutatások 1949-ben Imre Lajos munkásságával kezdődtek. Imre kutatásait a harmincas évek elején Berlin-Dahlemben Otto Hahn irányításával végezte, ahol a radioaktív izotópok dúsításának, elválasztásának határfelületi problémáival foglalkozott. Kutatásainak fő irányát a kristálynövekedés és az adszorpció kapcsolatának vizsgálata jelentette. A radioaktív izotópok elválasztásának egyik klasszikus módszere az elegykristály-képződés, amikor az igen kis mennyiségben jelenlevő radioaktív elemet, izotópot (mikrokomponenset) egy nagyobb mennyiségben jelenlevő más elemmel (makrokomponenssel) együtt kristályosítjuk ki vagy csapjuk le. Ez akkor lehetséges, ha a mikro- és makrokomponens azonos kristályszerkezetű, vagyis izomorf vegyületet képez.

Az elegykristályok képződésével kapcsolatos kutatások a Hahn-féle¹⁻⁶ berlin-dahlemi laboratóriumon kívül Leningrádban folytak Vitalij Hlopin⁷ vezetésével. A két iskola között élénk vita folyt a jelenségek termodinamikai értelmezéséről. Imre megállapította, hogy a makro- ill. mikrokomponenseket tartalmazó elegykristályok kialakulása során az egymásra épülő rétegekben beálló adszorpciós egyensúlyok határozzák meg a komponensek térbeli eloszlását a kristályfázisban. Értelmezte, hogy milyen adszorpciós mechanizmusok játszódnak le akkor, ha a komponensek eloszlása az elegykristály teljes térfogatában egyenletes, vagy ha a mikro- és makrokomponens eloszlása logaritmikus a csapadék különböző rétegeiben.

Imre kísérletei alátámasztását adták azoknak a ma már Hahn-féle szabályokként ismert tételeknek (leválasztási és adszorpciós szabály), amelyeket a radiokémikusok ma is használnak a nagyon híg oldatokból történő leválasztások tervezésénél és értékelésénél.⁸

Az Imre által felismert törvényszerűségeket Hahn igen nagyra értékelte és ennek segítségével határozta meg 1939-ben, hogy az urán neutronokkal végbemenő reakciójában báriumizotóp keletkezik, ami maghasadás eredménye. Imre Lajos munkája tehát közvetve hozzájárult a neutronokkal kiváltott maghasadás felismeréséhez.^{9,10}

2. Radiokémiai kutatások a Debreceni Egyetem Természettudományi Karán

Debrecenbe kerülve, 1949 után Imre Lajos a szorpciós folyamatok kinetikáját és mechanizmusát vizsgálta.¹¹⁻¹⁴ Munkatársai közreműködésével foglalkozott a

nehezen oldódó fém sók határfelületi reakcióival,¹⁵⁻¹⁷ valamint új irányként az elektródfolyamatokkal^{18,19} és a korróziós jelenségekkel,²⁰⁻²² ill. a radioaktív anyagok standardizálásával.²³⁻²⁴ Innen ágaztak el a kutatások a fizikai kémia, a kolloidkémia ill. a radiokémia irányába, amely később szervezeti változásokat is magába foglalt.

A radiokémiai kutatási területek közül hosszabb ideig folytak:

- a standardizálási vizsgálatok, melyek eredményeként egészen a kilencvenes évekig folyt radioaktív etalonok gyártása
- a korróziós kutatások,²⁵⁻²⁸ amelyek a kilencvenes évek közepén létszámhiány miatt szűntek meg
- a nehezen oldódó fém sók vizsgálata a hetvenes évektől a természetes anyagok (ásványok, kőzetek, talajok) határfelületi reakcióinak kutatásával bővült, és amely jelenleg is fő kutatási témája a radiokémiai kutatásokat végző csoportnak.

A kutatások infrastrukturális és technikai feltételei nagymértékben javultak 1960-tól kezdve, amikor felépült egy új, a radioaktív kutatások minden szükséges feltételét biztosító B-szintű izotóplaboratórium,²⁹ amely 2010-ig működött. Ez volt az ország első, közvetlenül izotóplaboratórium céljaira készült építménye.

3. Radiokémiai kutatások jelene

A radiokémiai kutatások jelenleg a Kolloid- és Környezatkémiai Tanszék keretein belül, annak izotóplaboratóriumaiban folynak. Rendelkezünk egy C-szintű izotóplaboratóriummal a Kémiai Épületben, ill. egy B-szintű izotóplaboratóriummal a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumában.

Elsősorban a földtani képződmények határfelületi reakcióit vizsgáljuk radioizotópos nyomjelzős módszerrel. A Föld szilárd kérgét alkotó talajok és kőzetek természeti környezetünk meghatározó részét képezik. A bennük, illetve felületeiken lejátszódó folyamatok alapvető hatással vannak életünk, környezetünk minőségére. Minden spontán folyamat, illetve mesterséges beavatkozás hosszú távú hatásokat válthat ki. Annak érdekében, hogy ezek a hatások lehetőség szerint kedvezőek, de legalábbis semlegesek legyenek, fontos ismerni a földtani képződmények alapvető kölcsönhatásait a velük kapcsolatba kerülő anyagokkal. E kölcsönhatások egyik csoportját képezik a talajok és agyagásványok határfelületi reakciói a legkülönbözőbb

*tel/fax: 52 512900/22263, nagy.noemi@science.unideb.hu

anyagokkal. E kölcsönhatásokban a talaj, az ásványok szerkezete többnyire nem változik meg alapvetően, a folyamatok a határfelületeken játszódnak le, viszont ezek a folyamatok az első lépései a kőzetek és a talajok bármilyen átalakulásának.

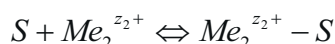
A kőzetek és talajok a környezetből sokféle anyagot megköthetnek. A megkötődés mechanizmusát és erősségét, valamint a szorpciót követő kémiai átalakulásokat alapvetően befolyásolja a szorbens (kőzet, talaj) kémiai és ásványos összetétele, szerkezete, a határfelületi erők, a kémiai környezet, és a mindezen tényezők kölcsönhatásaként kialakuló kémiai formák. A kölcsönhatások igen összetettek a sokféle jelenlevő anyag miatt. Számos faktor, a talajoldat, ill. felszín alatti víz jelenléte, összetétele, az oldott ásványok, a pH, a redoxpotenciál, gázhalmazállapotú anyagok (pl. szén-dioxid) jelenléte, a szerves anyagok, élő szervezetek, stb. egyaránt hatással lehetnek a határfelületi reakciókra.

A folyamatok korrekt tudományos leírásához a szilárd és a folyadék fázist, határfelületet, valamint ezek kölcsönhatásait egyaránt vizsgálni kell. Az irodalomban nagyon gyakran azt tapasztaljuk, hogy a kutatók ezen összetett rendszer egy-egy aspektusára koncentrálnak, például csak a kőzetek és talajok tulajdonságait vizsgálják a többi összetevő hatását elhanyagolva vagy állandónak tekintve, vagy kiválasztott anyagoknak, pl. egy-egy környezetszennyező fémionnak, vegyületnek a hatásait tanulmányozzák. Munkánk során minden esetben arra törekszünk, hogy átfogóan kezeljük a szilárd-folyadék-határfelület rendszert és hangsúlyozzuk azoknak a kémiai formáknak a jelentőségét, amelyek a földtani képződmények, az oldatok és a határfelületek kölcsönhatásaiban kialakulhatnak.

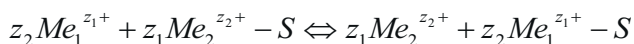
A szilárd fázisok (beleértve a kőzeteket és talajokat) és az elektrolit-oldatok határfelületén az oldott anyagok különböző folyamatok révén halmozódhatnak fel. A legfontosabbak az adszorpció, az ioncsere és a kicsapódás. Ezek termodinamikája eltérő, amelyet az irodalomban gyakran figyelmen kívül hagynak, ami téves következtetésekre vezet. Ezért nagyon fontosnak tartjuk, hogy megismerjük a felhalmozódási folyamat mechanizmusát és annak fogalmi tisztázását. Adszorpciónak nevezzük egy adott anyag felhalmozódását a még borítatlan felületen annak érdekében, hogy a felületi energia csökkenjen, például z_1+ pozitív töltésű Me_1 cation esetén:



ahol S a felületi kötőhelyeket jelenti. Ha két vagy több anyag kötődik meg ilyen módon, kompetitív adszorpcióról beszélünk. Ilyen esetben a z_2+ töltésű Me_2 ion is adszorbeálódhat:



Ioncsere a felületen már jelenlevő ionok ekvivalens kicserélődése más, de ugyanolyan töltésű ionokra. Kationokra például:



A jelölések megegyeznek a korábbiakkal. A kicsapódásnak különböző típusai lehetnek. Az egyik az, amikor az oldatbeli komponensek koncentrációja eléri az oldékonysági

szorzatnak megfelelő értéket, új szilárd fázis keletkezik, függetlenül más szilárd fázis jelenlététől. Ha azonban valamilyen szilárd fázis már kezdetben jelen van, az új fázis kicsapódása ennek felületén történik, így az eredeti szilárd fázis összetétele megváltozik. Ha a kicsapódási folyamat kolloid méretű részecskéket eredményez, különösen híg oldatokban, azok adszorbeálódhatnak a jelenlevő szilárd felületeken. Ez a folyamat a kolloid-adszorpció.^{6,7}

A kicsapódás másik formája a felületi kicsapódás, amely már eleve szilárd fázis jelenlétét kívánja. Ilyenkor három lehetséges eset van. Az egyik, amikor a csapadék monoréteget képez. A második lehetőség az együttelecsapás, vagy elegykristály-képződés, amikor a kis mennyiségben levő komponens beépül a nagy mennyiségben levő komponens kristályrácsába. Harmadik esetben a felület bizonyos helyein kémiai erők következtében újabb kristályfázis növekedése megy végbe és diszkrét kolloid részecskék képződnek.

4. Vizsgált rendszerek és kísérleti módszerek

Munkánk lényegében két részre osztható: az egyik részét elvi kutatások képezik. Ilyenkor a természetből vett anyagok a maguk összetettségében nem megfelelőek, mivel a sok komponens miatt a jelenségek túlságosan bonyolulttá, nehezen értelmezhetővé válnak, egyik komponens hatása a másikat elfedi. Ezért az ilyen irányú vizsgálatokhoz célszerű olyan modellanyagot választani, amely alapvető tulajdonságai hasonlítanak a földtani közegekhez, de azoknál lényegesen egyszerűbbek, a zavaró hatások nagyrészt kiküszöbölhetők. Ilyen agyagásvány a rétegrácsos szerkezetű szmektitek közé tartozó montmorillonit, melyen szerkezetéből kifolyólag minden, a földtani környezetben fontos határfelületi folyamat elképzelhető, illetve modellezhető.

Kutatásaink másik részét a reális kőzet-, talajtani és környezeti problémák vizsgálata képezi. Ezek a magyarországi talajok változó töltéseivel, a 2000. évi tiszai cianid-szennyezés során felmerült esetleges hosszú távú talajszennyezés problémáival kapcsolatos vizsgálatok. Foglalkoztunk az ásványos összetételnek a radioaktív ionok megkötésére gyakorolt hatásával, valamint a sajátbányai bentonit kőzet hasznosítási lehetőségeivel, különös tekintettel a talajok vízháztartásának javítására, nyomelemek bevitelére, nyomelemtrágyák és csávázóanyagok előállítására. Ilyen konkrét problémák esetén a természetből közvetlenül vett minták használatától nem lehet eltekinteni, tehát a feladat megoldása az ebből fakadó nehézségekkel bővül. Az eredmények is elsősorban az adott helyre, földtani képződményre (talajra, kőzetre) jellemzőek. Ha azonban a vizsgálati mintákat részletes talajtani, kémiai, ásványtani, stb. vizsgálatnak vetjük alá, akkor az eredményekből általános következtetéseket is levonhatunk.

Mint ahogy az átlagostól eltérő talajokon, kőzeteken mutakozó nagyobb különbségek választ adhatnak olyan kérdésekre is, amelyek a szokásos körülmények között mutakozó kis változások miatt nem tehetők meg, úgy az oldat fázisnak a természetes földtani környezettől eltérő paraméterei is alkalmasak erre. Vizsgálataink során ezért gyakran szélesebb koncentráció- és pH-tartományt alkalmaztunk, mint ami a földtani környezetben jellemző.

Ezt azért tettük, mert így nyílt igazán lehetőség a lejátszódó folyamatok alapvető jellemzőinek és mechanizmusának megértésére.

A montmorillonit, bentonitok, kőzetek, valamint talajok és üledékek határfelületi reakcióit számos rendszerben vizsgáltuk, melyet az alábbiakban rendszereztünk.

SZILÁRD/ELEKTROLIT-OLDAT RENDSZEREK SZILÁRD: MONTMORILLONIT

MAKROELEMOK KATIONJAI: Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}

MIKROELEMOK KATIONJAI: Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , lantanoidaionok

SZENNYEZÉS: Pb^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Ag^+ , Pd^{2+}

RADIOAKTIV SZENNYEZÉS: $^{22}\text{Na}^+$, $^{134,137}\text{Cs}^+$, $^{45}\text{Ca}^{2+}$, $^{85}\text{Sr}^{2+}$, $^{90}\text{Sr}^{2+}$, $^{60}\text{Co}^{2+}$, $^{212}\text{Pb}^{2+}$, $^{36}\text{Cl}^-$, $^{131}\text{I}^-$

KATALIZÁTOROK: H^+ , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn(II,IV) , Ce(III,IV) , Pd(0,II)

KOMPLEXKÉPZŐK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA:
borkósav, citromsav, polifoszfátok, EDTA, DTPA, NTA
SZERVES ANYAGOK MEGKÖTŐDÉSE: valin, EDTA
KATALITIKUS REAKCIÓK: aromás aldehidek diacililása

SZILÁRD: TALAJOK, KŐZETEK, BETON

MAKRO-KATIONOK: Na^+ , K^+ , Mg^{2+}

ANIONOS NÖVÉNYI TÁPANYAG: PO_4^{3-}

SZENNYEZÉS: Pb^{2+} , CN^-

RADIOAKTIV SZENNYEZÉS: $^{134,137}\text{Cs}^+$, $^{90}\text{Sr}^{2+}$, $^{140}\text{Ba}^{2+}$, $^{226}\text{Ra}^{2+}$, $^{60}\text{Co}^{2+}$, $^{45}\text{Ca}^{2+}$, $^{36}\text{Cl}^-$, $^{131}\text{I}^-$, $^{14}\text{CO}_3^-$, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$

A csoportosítás természetesen önkényes, a lantanoidaionok mint geológiai indikátorok a mikroelemek kationjai közé kerültek, de például hasadványként a radioaktív szennyezések közé is besorolhatók, vagy akár katalizátorként használt agyagásványok is állíthatók elő velük.

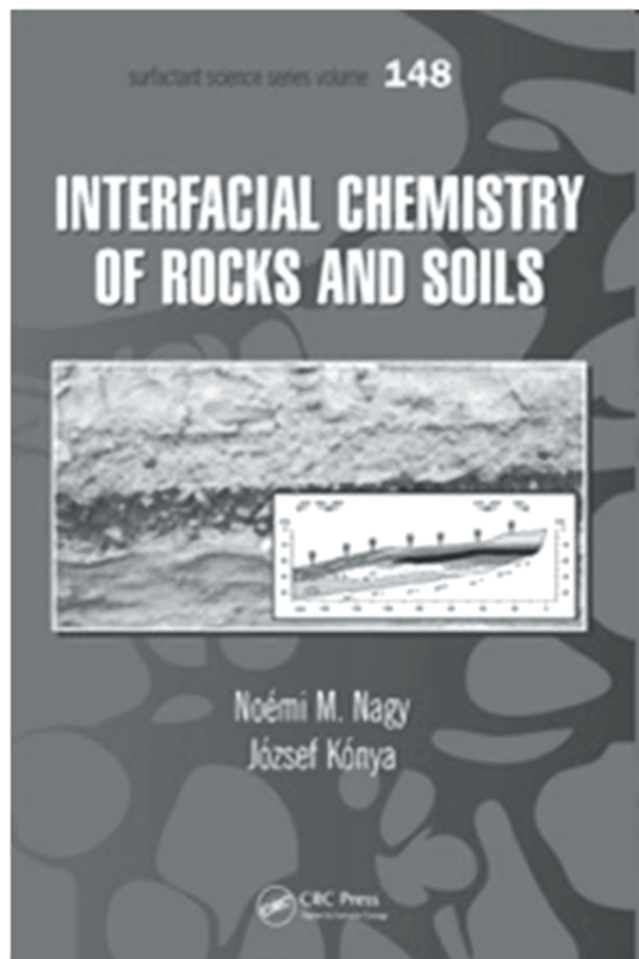
A határfelületeken megkötődő anyagmennyiség meghatározására alapvető módszerként a radioizotópos nyomjelzést (gamma- és béta-spektroszkópia) alkalmazunk. Ez a módszer nagy érzékenysége miatt igen kedvező: a határfelületeken megtalálható anyagmennyiség 10^{-9} mol/cm² nagyságrendű. Egy rétegű megkötődés esetén az adszorbeált mennyiség is nagyjából ekkora, tehát annak változását csak megfelelően érzékeny analitikai módszerrel lehet érzékelni. Természetesen valamennyi elért eredmény a stabilis izotópok esetén ugyanúgy érvényes. A földtani képződményeken lejátszódó folyamatok bonyolultsága miatt azonban a radioizotópos nyomjelzés önmagában nem elegendő, azokat egyéb analitikai és szerkezetvizsgáló technikákkal kell kiegészíteni. Ilyen módszerek a röntgenfluoreszcencia spektroszkópia, BET-féle felületmeghatározás, porozimetria, dinamikus fényszórás mérés, termoanalízis, röntgendiffrakció, pH-, potenciometria, redoxpotenciál-mérés, atomabszorpció és ICP spektrometria, infravörös spektrometria, elektronspektroszkópia, pásztázó elektronmikroszkópia, atomerő mikroszkópia, NMR spektroszkópia, Mössbauer-spektroszkópia, amelyre széleskörű hazai és nemzetközi együttműködésben teremtjük meg a lehetőséget.

A határfelületi folyamatok statikus vizsgálatán kívül az utóbbi másfél évtizedben intenzíven vizsgáljuk a vízdoldható anyagok mozgását a földtani közegekben, ill. hulladéktárolók mérnöki gátjaiban, különös tekintettel arra a kérdésre, hogy a tömbfázisok szerkezete ill. a határfelületi kölcsönhatások hogyan hatnak a bennük migráló vízdoldható anyagok mozgási sebességére.

Kiemelten vizsgáljuk a migrációt befolyásoló szorpciós (adszorpció, ioncsere, kicsapódás) folyamatokat, azok hatását a migrációra. A vizsgált ionok antropogén környezetszennyező ionok, ill. radioaktív izotópok. A vizsgálatok során arra a kérdésre keresünk választ, hogy az adott közegre alkalmazható migrációs modellbe milyen kvantitatív paraméterekkel illeszthetők be a migrációs közeget jelentő pórrendszer releváns szerkezeti paraméterei, illetve a migráló anyag és a közeg határfelületi folyamatait, valamint egyéb kölcsönhatásait (pl. a tömbfázissal) jellemző tulajdonságok.

Kifejlesztettünk egy migrációs modellt, mely a kőzetek ásványos összetétele és az alkotó ásványokra jellemző határfelületi folyamatok termodinamikai paraméterei alapján lehetőséget ad arra, hogy ismert összetételű kőzetre megbecsüljük a migrációra gyakorolt hatást.

Kutatási eredményeinkről 2009-ben a Taylor and Francis (CRC Press) önálló kötetet jelentetett meg, melynek címlapját az 1. ábrán mutatjuk be.



1. Ábra. A Taylor and Francis (CRC Press) Kiadónál 2009-ben megjelent könyvünk fedőlapja.

5. Az eredmények gyakorlati alkalmazása

Kutatási eredményeink számos, a kőzetekkel és talajokkal, valamint hulladéktárolók mérnöki gátjaival kapcsolatos gyakorlati feladat megoldásában hasznosíthatók a környezetvédelem, környezetvédelmi technológiák kialakítása, a talajkémia, a mezőgazdaság és az ipar területén. Ezek az ismeretek jól alkalmazhatók szennyezett talajok dekontaminálása, szigetelőrétegek kialakítása a radioaktív és egyéb hulladékok tárolása során. Agyagásványokkal megoldható a nyomelemek bevitel tápanyagban szegény talajokba, segítségükkel környezetbarát szintézisek valósíthatók meg.

Kutatócsoportunk a Széchenyi-terv keretében elnyert pályázat résztvevője volt [GY11-GY14]. A pályázat címe: Borsodi bentonittelep kutatása, komplex anyagvizsgálata, importkiváltó bentonittermékek fejlesztése, környezetvédelmi, ipari, mezőgazdasági felhasználás lehetőségei.

Kutatásaink szorosan kapcsolódnak a nukleáris hulladékok föld alatti elhelyezéséhez. Az előzőekben ismertetett alapkutatásokon kívül két évtizede veszünk részt a Bátaapáti radioaktív hulladék-tároló előkészítő munkáiban, vizsgáltuk a radioaktív izotópok megkötődését, deszorpcióját, illetve migrációját a Bátaapáti körzetében levő kőzeteken. Kutatásokat folytattunk a hulladéktárolóban alkalmazni kívánt mérnöki gátak anyagain is. Részt vettünk a püspökszilágyi radioaktív hulladék-tároló hulladéksomagjainak megfelelőségi vizsgálatában. Az említett területeken 17 kutatási jelentést készítettünk, az ezekben levő eredményeket használják a biztonsági elemzések készítésénél. A Paksi Atomerőműben 2006. áprilisi üzemzavart követően tanulmányban foglaltuk össze azokat a lehetséges folyamatokat, amelyek során az urán különböző kémiai formái megkötődhetnek az atomreaktorok szerkezeti anyagain, cirkónium-ötvözetben, ill. rozsdamentes acélon. Ezeket a dekontaminálásnál hasznosították, ill. nemzetközi közleményekben is megjelentek.

6. Oktatómunka

Oktatómunkánkat a magkémia, ill. radiokémia területén végezzük. 2007-ben, ill. 2008-ban Izotópia I. és II. címmel jegyzetet jelentettünk meg, melyben rendszerbe foglaltuk a Debreceni Egyetemen általunk kialakított tematika szerint oktatott ismereteket. A hallgatói gyakorlatokon különös hangsúlyt fektetünk arra, hogy a hallgatók megismerjék a nyitott radioaktív készítményekkel való biztonságos laboratóriumi munkavégzést. Oktatómunkánk a 2011. szeptemberétől radiokémikus MSc szakirány indításával bővült.

Összefoglalás

Közleményünkben a Debreceni Egyetem Kolloid- és Környezettudományi Tanszékének radiokémiai kutatásait foglaljuk össze. Áttekintjük azokat a kutatásokat, amelyek meghatározóak voltak a mai kutatási profil kialakításában, ill. érintjük azokat a csatlakozási pontokat, amelyek a korábbi radiokémiai munkák a tudományterület nemzetközi

élvonalához kapcsolódtak. Jelenlegi kutatásaink a földtani közegek határfelületi reakcióinak vizsgálatára irányulnak. Ezeket a folyamatokat elsősorban radioizotópos nyomjelzéssel tanulmányozzuk. Elvi kutatásokkal és konkrét gyakorlati környezetvédelmi problémákkal egyaránt foglalkozunk. Ezek közül kiemelhető a szorpciós mechanizmusok vizsgálata, ill. a környezeti tényezők (földtani közegek, oldatfázis összetételének) hatása a megkötődési folyamatokra. A statikus vizsgálatokon kívül tanulmányozzuk a vízdoldható anyagok mozgását a földtani közegekben, ill. a hulladéktárolók mérnöki gátjaiban, valamint a megkötődési folyamatok hatását az anyagmozgásra. Munkánk szorosan kapcsolódik a radioaktív hulladékok föld alatti elhelyezéséhez. Röviden szólunk a Debreceni Egyetemen folyó radiokémia-oktatásáról és a 2011. szeptemberében induló radiokémikus vegyész MSc szakirányról. Megemlítjük az általunk írt és a közelmúltban megjelent jegyzeteinket, ill. tudományos monográfiánkat (1. ábra).

Köszönetnyilvánítás

Jelenleg a kutatásainkat a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatja. A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Hivatkozások

- Hahn, O. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1926**, 59, 2014–2025.
- Hahn, O. *Naturwiss.* **1926**, 14, 1197.
- Mumbrauer, Z.B.R. *Z. Phys. Chem. A.* **1931**, 156, 113–134.
- Mumbrauer, Z.B.R. *Z. Phys. Chem. A.* **1933**, 165, 477.
- Käding, H. *Z. Phys. Chem. A.* **1931**, 162, 174.
- Imre, L. *Z. Phys. Chem. A.* **1930**, 146, 41
- Hlopin, V., Polesszitszkij, A., Nyikitine, B., Tolmacsev, P., Ratner, A. munkái, *Z. Anorg. Chem.* **1929-1935**.
- Hahn, O., Imre, L. *Z. Phys. Chem. A.* **1929**, 144, 161.
- Hahn, O., Strassmann, F. *Naturwiss.* **1939**, 27, 11.
- Hahn, O., Strassmann, F. *Naturwiss.* **1939**, 27, 1.
- Imre, L. *Kolloid-Zeitschrift* **1953**, 131, 21.
- Imre, L. *Kolloid-Zeitschrift* **1954**, 135, 161.
- Imre, L. *Kolloid-Zeitschrift* **1957**, 166, 119.
- Imre, L. *Kolloid-Zeitschrift* **1959**, 135, 122.
- Imre, L., Nagy J. *Acta Physica et Chimica Debrecina* **1965**, 10, 5.
- Imre, L., Bartha, L. *Acta Physica et Chimica Debrecina* **1956**, 3/2, 63.
- Imre, L., Tóth, B. *Acta Physica et Chimica Debrecina* **1969-70**, 15-16, 127.
- Imre, L., Csongor, J. *Acta Physica et Chimica Debrecina* **1963**, 9, 41.
- Imre, L., Fejes, G. *Acta Physica et Chimica Debrecina* **1967**, 13, 41.
- Imre, L., Tóth, G., *Acta Physica et Chimica Debrecina* **1959**, 5, 207.
- Imre, L., Kónya, J., *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* **1967**, 53, 219.
- Kónya, J., Imre, L. *Magyar Kémikusok Lapja*, **1971**, 26, 313.
- Imre, L., Fábry, Gy., Dézsi I. *MTA Kémiai osztály Közlemények*, **1963**, 19, 1.
- Imre, L., Nagy, J. *Acta Physica et Chimica Debrecina* **1976**, 20, 99.

25. Kónya, J. J. *Electroanal. Chem.* **1977**, *84*, 83-91.
26. Kónya, J., Bába Á. J. *Electroanal. Chem.* **1980**, *109*, 125-139.
27. Kármán, H.F., Kálmán, E., Várallyai, L., Kónya J. Z. *Naturforsch.* **1991**, *46a*, 183-186 .
28. Várallyai, L., Kónya J., Kármán, H.F., Kálmán, E., Telegdi J. *Electrochimica Acta* **1991**, *36*, 981-984.
29. Imre, L., Nagy, J. *Magyar Kémikusok Lapja*, **1964** , *19*, 141.
30. Goering, B. K. Ph.D. Diss76ertation, Cornell University, 1995.
31. Haslam, E. *Shikimic Acid Metabolism and Metabolites*, John Wiley & Sons: New York, **1993**.
32. Buchanan, J. G.; Sable, H. Z. *In Selective Organic Transformations*; Thyagarajan, B. S., Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1972**; Vol. 2, pp 1-95.
33. Lyle, F. R. U.S. Patent 5 973 257, 1985; *Chem. Abstr.* **1985**, *65*, 2870.

From co-precipitation to nuclear waste

The radiochemical studies in the Department of Colloid and Environmental Chemistry, University of Debrecen are summarized. Previous studies determining the recent research profile are also sketched, mentioning the connection points with the international radiochemical studies. Recently, the interfacial reactions of geological formations are investigated, mostly by radioisotopic tracer methods. Our studies have both principles and practical, environmental aspects. The study of the sorption mechanisms and the factors (the composition of the geological formations and the

solution phases) influencing the interfacial studies are emphasized. Beside the static investigation, the migration processes of the water soluble substances in geological media and in the engineering barriers of waste disposals as well as the effect of the sorption process on migration are also studied. This work is related to the geological storage of nuclear wastes. In addition, the radiochemical education of University of Debrecen and the radiochemistry MSc starting in September, 2011 is mentioned. The books and textbooks recently presented are shown (Fig. 1).

Fél évszázad a 4f elemek koordinációs kémiájában: az ioncserés elválasztástól a kontrasztanyagok vizsgálatáig

BRÜCHER Ernő, TÓTH Imre és TIRCSÓ Gyula*

Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1, 4032, Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken az 1960-as évek elejétől folynak a ritkaföldfém(III)-aminopolikarboxilát komplexekkel kapcsolatos kutatások. Ennek eredményei az 1980-as évek végétől az orvosi diagnosztikában használt komplexek, főként a mágneses rezonanciás képalkotásban (MRI) alkalmazott Gd^{3+} -vegyületek bevezetésével az MRI kontrasztanyagokat gyártó vállalatok számára gyakorlati szempontból is érdekessé váltak. Az utóbbi időben néhány radioaktív izotóp (^{90}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho ill. ^{177}Lu) aminopolikarboxilát komplexét egyes daganatos betegségek lokális gyógyítására ill. csontáttétek esetén a fájdalom csillapítására használják. Az Eu^{3+} és Tb^{3+} aromás csoportot is tartalmazó aminopolikarboxilát komplexeit *in vivo* fluoreszcenciás próbaként alkalmazzák. A Tanszéken az érdekesnek vélt ligandumok szintézise mellett főként a ritkaföldfém komplexek gyógyászati szempontból is fontos fizikai-kémiai tulajdonságait és szerkezetét vizsgáljuk. Kutatásainkat több külföldi kutatócsoporttal együttműködésben végezzük. Együttműködő partnereink voltak az évek során ill. jelenleg is gyümölcsöző kapcsolatot tartunk fenn Merbach A. E. (Lausanne-i Egyetem), ill. Sherry A. D. és Kovács Z. (Dallas-i Texas Egyetem), Aime S. (Torinói Egyetem), Tóth É. (CNRS, Orleans), Botta M. (Alessandriai Egyetem), Woods M. (Portland-i Állami Egyetem), és Carlos Plasas-Iglesias (La Coruna-i Egyetem) kutatókkal.

2. A ritkaföldfémek ioncserés elválasztása

A ritkaföldfémek kémiája iránti érdeklődés felkeltésében fontos szerepe volt a maghasadás felfedezésének, mivel a hasadási termékek között több ritkaföldfém izotóp is található, melyek mennyiségét a maghasadás fizikájának a megértéséhez meg kellett állapítani. Ehhez a kémiai tulajdonságaikban nagyon hasonló ritkaföldfém elemeket az 1940-es évek elején a Manhattan-projekt keretében kidolgozott ioncserélő kromatográfiás módszerrel, eluensként citromsavat használva választották el. A módszer kidolgozása igényelte a ritkaföldfém(III) (Ln^{3+}) citrát komplexek vizsgálatát is. Az eredményesebb elválasztás érdekében később más komplexképző eluents is kipróbáltak (ezek komplexeit is vizsgálták) melyek közül a tejsav és az α -oxiizovajsav bizonyult a legalkalmasabbnak a ritkaföldfémek radiokémiai elválasztásában. A magfizikusok igényei miatt Debrecenben is bevezettük a ritkaföldfém izotópok tejsavas elúcióval történő radiokémiai elválasztását, de azon túl elsősorban a kationcserélő gyanta- és az oldatfázisban keletkező Ln^{3+} -laktát komplexek összetételének a vizsgálatával felderítettük az elválasztás mechanizmusát is.¹⁻³

A ritkaföldfémek preparatív elválasztását az 1950-es évek közepén az $(NH_4)_3HEDTA$ -val mint eluenssel végzett kizsorítás kromatográfiás módszerrel, visszatartó ionok (pl. Cu^{2+}) alkalmazásával oldották meg.⁴ A módszer alkalmazásával mi is kísérleteztünk és megállapítottuk, hogy annak gyenge pontja a $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek aránylag lassú disszociációja, aminek következtében a nagyobb rendszámú Ln^{3+} -ionok komplexei aránylag gyorsan, elválasztásuk nélkül „átfolynak” az oszlopon. A jelenség megértése céljából kezdtük tanulmányozni a $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek disszociációjának kinetikáját radioaktív Ln^{3+} -izotópokkal, az izotóp-kicserélődési reakciók sebességét vizsgálva.⁵⁻⁷ A komplexek disszociációjának sebességét jellemző sebességi állandókkal kiszámítva az átlagos élettartamukat megállapítottuk az $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek által az oszlopon disszociáció nélkül megtett átlagos távolságokat. Ezek ismeretében értelmezni tudtuk az ioncserés elválasztás során kapott áttörési görbékből nyert, az oszlopra jellemző egy elméleti tényérnek megfelelő oszlopmagasság értéket.^{8,9}

Az ioncserés elválasztás hatékonysága a $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek disszociációja sebességének a növelésével javítható lenne. Ilyen célból vizsgáltuk a vegyes ligandumú komplexek képződését. Megállapítottuk, hogy a $[Ln(EDTA)]^-$ -glikolát vegyeskomplexek képződése ugyan növeli a disszociáció sebességét, de ez az elválasztás szempontjából nem eredményez jelentősebb javulást.¹⁰ Ugyanakkor az $[Ln(EDTA)]L$ vegyeskomplexek képződésének vizsgálata érdekes koordinációs kémiai eredményeket hozott.

Az ioncserés elválasztás során a szomszédos elemek elválasztási tényezőit a stabilitási állandók (K_{LnL}) viszonya határozza meg. A Ln^{3+} -ionok mérete a La^{3+} -tól a Lu^{3+} -ig fokozatosan csökken („lantanoída kontrakció”). Mivel a Ln^{3+} -ionok komplexekben a kémiai kötés döntően ionos jellegű, a flexibilis ligandumokkal képződő komplexek stabilitási állandói a rendszám növekedésével általában növekednek. Az $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek $\log K_{LnL}$ értékei a La^{3+} -tól a Lu^{3+} -ig négy nagyságrenddel nőnek. Az $[Ln(DCTA)]^-$ komplexek esetében a növekedés mértéke nagyobb, a $\log K_{LuL} - \log K_{LaL} = 5.1$,¹¹ de ennél is jóval nagyobb mértékű növekedést állapítottunk meg a $[Ln(BCAED)]^-$ komplexek esetében, amikor a $\log K_{LuL} - \log K_{LaL} = 8.2$, amit a ligandum különleges szerkezete (a két etiliminodiacetát-csoport egy 1,4-diazepán molekulához kapcsolódik) okoz.¹² Sajnos, hogy ez az eredmény az elválasztás szempontjából már nem érdekes, mivel az 1970-es évektől a ritkaföldfémek nagymennyiségű elválasztását oldószer extrakciós módszerrel végzik.

*T.Gy. Tel.: (52) 512 – 900 / 22374; fax: (52) 518 – 660; e-mail: gyula.tircso@science.unideb.hu

3. Vegyesligandumú komplexek

A viszonylag nagy méretű $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_x]^{3+}$ -ionok ($x = 8$ vagy 9) törzskomplexeik képződése során még 6 (pl. EDTA^{4-}) vagy 8 (DTPA^{5-}) funkcióscsoporttal rendelkező aminopolikarboxilát (Y) ligandumok esetében sem válnak koordinatív telítetté (vagy másképpen fogalmazva még marad vízmolekula a belső szférában, $[\text{Ln}(Y)(\text{H}_2\text{O})_{x-y}]^{2+}$), így további ligandumokkal (L) képesek kölcsönhatást kialakítani. A képződő kötések száma, stabilitása, a részecskék térszerkezete, kinetikai tulajdonságaik egyenként is érdekes alapvetési kérdések, de ha azt is szem előtt tartjuk, hogy a vegyesligandumú komplex ($[\text{Ln}(Y)(L)]$) kialakulása a törzskomplex kötési rendszerét is módosítja, akkor válik érthetővé az, miért is volt ez a kérdéskör fontos $30 - 40$ éve és miért is vetődnek fel ilyen jellegű kérdések manapság is.

Röntgen-diffrakciós vizsgálatok¹³ szilárd fázisban tisztázták a törzskomplexek (statikus) szerkezeteit, de a számunkra érdekes vizes oldatokban pH-potenciometriás, kalorimetriás, spektrofotometriás és NMR mérések, alapos kinetikai tanulmányok szolgálhattak eszközül a részletek feltárására. Az Ln^{3+} -ionok nagy méretük következtében a többfunkciós aminopolikarboxilát ligandumokkal (1. és 2. Ábrák) változatos összetételű – 1:1, 1:2, esetleg 1:3, 2:3 és 2:1 fém-ligandum arányú – törzs és vegyeskomplexeiket képeznek. Meghatároztuk a $[\text{LnH}(\text{EDTA})]$, $[\text{LnH}(\text{DTPA})]$ protonált, a $[\text{Ln}_2(\text{EDTA})]^{2+}$, $[\text{Ln}_2(\text{DTPA})]^{+}$ kétmagvú, a $[\text{LnH}(\text{EDTA})_2]^{4+}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})_2]^{5-}$, $[\text{Ln}_2(\text{EDTA})_3]^{6-}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})\text{H}(\text{HDTA})]^{4+}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{HDTA})]^{5-}$, $[(\text{Ln}(\text{EDTA}))_2(\text{HDTA})]^{6-}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})\text{F}]^{2-}$, $[\text{Ln}(\text{EDTA})\text{F}_2]^{3-}$ és $[\text{Ln}(\text{DTPA})\text{F}]^{3-}$, $[\text{LnH}(\text{HDTA})]$ és $[\text{Ln}(\text{HDTA})]$, a $\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{IMDA})^{4-}$ és $[\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{MIMDA})]^{4-}$ összetételű (vegyes) komplexek stabilitási állandóit ($\text{IMDA} = \text{iminodiacetsav}$, $\text{MIMDA} = \text{N-metiliminodiacetsav}$).¹⁴⁻¹⁹ Az 5 vagy 5 -nél több funkcióscsoporttal bíró ligandumok 1:1 arányú $[\text{Ln}(Y)]$ -komplexei kiemelten nagy stabilitásúak ($\log K_f/K_f \gg 10$). Az 1:1 aránytól eltérő komplexek összetétele, stabilitása a koordinált ligandum és a központi ion reaktivitására, a fém-ligandum kölcsönhatás mértékére jellemzőek.

A $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -komplexekben a fém-ligandum kölcsönhatás erőssége a rendszám növekedésével (az ionméret csökkenésével) határozottan nő, emiatt a protonált $[\text{Ln}(\text{HEDTA})]$ és a kétmagvú $[\text{Ln}_2(\text{EDTA})]^{2+}$ stabilitása csökken.¹⁴ Hasonló okra vezethető vissza az, hogy az $[\text{Y}(\text{EDTA})]$ és a $[\text{Lu}(\text{EDTA})]$ acetát metilén protonjai 100 MHz $^1\text{H-NMR}$ jelei AB multiplettet adnak, jelezve az Ln-N kötés viszonylagos inertségét ezen az időskálán. Ha azonban ezekhez a törzskomplexekhez további ligandumok kapcsolódnak pl. a $[\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{IMDA})]^{3-}$ és $[\text{Ln}(\text{EDTA})(\text{MIMDA})]^{3-}$ (ahol $\text{Ln}: Y$ vagy Lu) komplexekben, akkor az inertség csökken, a multiplicitás megszűnik, és az EDTA ligandum etilén-csoportjának jele ugyanakkor jelentősen eltolódik a nagyobb terek irányába.¹⁸ Az Ln-N kötés labilitásának és az etilén protonok árnyékoltóságának növekedése egyaránt értelmezhető azzal, hogy az IMDA koordinálódása miatt az EDTA Ln-N kötése megnyúlik, a központi ion mintegy kikerül az EDTA alkotta „kosárból”. Hasonló szerkezeti változást egy $[\text{Ln}(Y)]$ törzskomplexben kiválthat egy második EDTA vagy más IMDA -csoportot tartalmazó ligandummal való kölcsönhatás

is, mivel ezek is csak egy iminodiacetát-csoportjukkal férnek hozzá az $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ törzskomplex központi ionjához, azaz a két EDTA koordinációja és ezzel együtt a kölcsönhatásuk a központi $\text{Ln}(\text{III})$ ionnal gyökeresen eltér az $[\text{Ln}(\text{EDTA})_2]$ -komplexekben. $^1\text{H-NMR}$ és spektrofotometriás vizsgálatok azt is egyértelműen mutatták, hogy az EDTA hidligandumként szerepelhet egy-egy IMDA csoportja koordinációjával két másik $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -hoz, amikor $[(\text{EDTA})\text{Ln}(\text{EDTA})\text{Ln}(\text{EDTA})]^{6-}$ (azaz $[\text{Ln}_2(\text{EDTA})_3]^{6-}$ képződik) vagy hasonlóan a HDTA^{4-} köt össze két $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -t az $[(\text{EDTA})\text{Ln}(\text{HDTA})\text{Ln}(\text{EDTA})]^{6-}$ komplexekben. Ez a szerkezeti elképzelés teljes összhangban van azzal a kísérleti ténnyel, hogy az 1:2 és 2:3 fém-ligandum arányú komplexek stabilitási állandói maximum görbe szerint változnak a Ln -sorban, kifejezve a lantanoida kontrakciónak egyfelől a töltéssűrűség-növekedés miatti stabilitás növelő, másfelől a ligandum-ligandum tasztítás fokozódása okán jelentkező stabilitás csökkentő hatását.^{17, 19} Ez a kettős hatás kifejeződésre jut pl. abban is, hogy az egyébként töltés nélküli $[\text{Ln}(\text{HEDTA})]$ -komplexek megkötődnek és elválaszthatók HEDTA^{3-} -formájú anioncserélő gyantán, és a megkötődésük legerősebb a Ln -sorozat közepén.²⁰

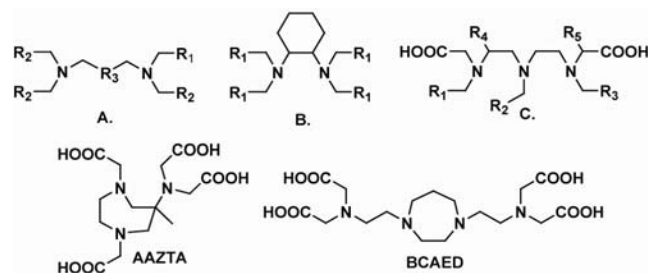
A vegyesligandumú komplexekre vonatkozó ismeretek fontos adalékokat szolgáltatnak egyrészt a ligandumcsere reakció mechanizmusának értelmezéséhez, de még a központi fémioncsere kinetikájában sem érdektelenek, hiszen a protonálódni képes ligandumok (H_xL) gyorsíthatják az $[\text{Ln}(Y)]$ -komplexek disszociációját általános savkatalízis keretében.^{21, 22} Egy másik aktuális, a kontrasztanyagokkal kapcsolatos vonatkozást az jelenti, hogy a vérben jelentős koncentrációban megtalálható néhány endogén kismolekula (citrát, karbonát, foszfát) kölcsönhatása a Gd -tartalmú MRI kontrasztanyaggal befolyásolhatja annak relaxivitását, kontraszt-növelő hatását és a kinetikai inertségét.²² Az effektus nem feltétlenül haszontalan, mivel ilyen elven funkcionális („smart”) kontrasztanyagok tervezhetők ezen endogén molekulák koncentrációjának *in vivo* mérésére heptadentát ligandumok alkalmazásával.²¹

3.1. Nyíltláncú aminopolikarboxilát komplexek

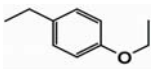
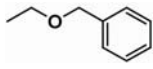
Az $[\text{Ln}(\text{EDTA})]$ -, $[\text{Ln}(\text{HEDTA})]$ -, $[\text{Ln}(\text{DCTA})]$ -, $[\text{Ln}(\text{EGTA})]$ - és $[\text{Ln}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexek disszociációjának kinetikáját, fémion- és ligandumcsere reakcióik sebességét spektrofotometriás módszerrel (néhány esetben stopped-flow technikával) követve vizsgáltuk (1. Ábra).²³⁻³² A fémioncsere reakciók a komplexek proton katalizált disszociációjával (amit a szabad ligandum és a kicserélő fémion gyors reakciója követ) és a kicserélő fémion közvetlen támadásával folynak le. Előbbi esetben protonált komplexek, utóbbiban kétmagvú komplexek a közttermékek. A kicserélő fémionokkal (M^{2+}) képződő kétmagvú komplexek felhalmozódása csökkenti a komplexek kicserélődési reakciói sebességét az M^{2+} fémionok és a protonok közötti kompetíció miatt.^{26, 32} A kicserélő fémion támadásának eredményessége arányos az ion vízcseré sebességének értékével.²⁷ Ha a támadó fémion vízcseré sebessége aránylag kicsi (pl. Ni^{2+} , Co^{2+}), akkor a sebességi adatokból kiszámítható a fémion vízcseré sebessége.²⁹ A komplexek protonkatalizált disszociációjának sebessége általában fordítva arányos a stabilitási állandók értékével.^{6, 26}

A Ln(III)-ionok komplexálására egyéb, sav-bázis tulajdonságok tekintetében lényegesen különböző donorcsoportokat tartalmazó ligandumokat is előállítottunk ill. vizsgáltunk. Módszert dolgoztunk ki szimmetrikus és aszimmetrikus, láncközi foszfinátcsoportot tartalmazó EDTA analóg ligandumok előállítására.³³ A foszfinátcsoport – amely erősen savas donorcsoport – elektronszívó hatása a ligandumok bázicitásának csökkenését eredményezi, ami a komplexek kisebb stabilitásához vezet.³³⁻³⁵ Ugyanakkor az EDTA analóg BIMP előszeretettel képez kétmagvú komplexeket ($[Ln_2(L)]$), ami arra utal, hogy foszfinátcsoport jelentősen függetleníti a ligandum két iminodiacetát csoportját. Ez az effektus befolyásolja a $[Ln(BIMP)]^{2-}$ komplexek kinetikai inertségét is, melynek eredményeként a komplexek inertsége sokkal kisebb (azaz labilisabbak), mint a megfelelő $[Ln(EDTA)]^-$ komplexeké.³⁶ Kétmagvú

komplexeket a láncban alkoholos OH-csoportot tartalmazó HPDFTA ligandum – Ln(III)-ionok alkotta egyensúlyi rendszereknél is találtunk. Meglepő új eredménynek tekinthető a ligandum alkoholos OH-csoportjának deprotonálódása és koordinációja az Ln(III)-komplexben



1. Ábra. A vizsgált nyíltláncú ill. ciklust tartalmazó AAZTA⁵⁴ és BCAED¹² komplexképzők szerkezete.

Szerk.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Név	[Ref]
A	COOH	COOH	–	–	–	EDTA	6, 10, 14 15, 18, 38
A	CH ₂ -OH	COOH	–	–	–	HEDTA	20
A	PO ₃ H ₂	PO ₃ H ₂	–	–	–	EDTMP	53
A	COOH	COOH	CH(OH)	–	–	HPDFTA	37
A	COOH	COOH	P(O)OH	–	–	BIMP	33 – 36
A	COOH	COOH	(CH ₂) ₄	–	–	HDTA	19
A	COOH	COOH	CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	–	–	EGTA	28
B	COOH	–	–	–	–	DCTA	6
C	COOH	COOH	COOH	H	H	DTPA	26, 39
C	COOH	COOH	COOH		H	EOB-DTPA	36, 67
C	COOH	COOH	COOH	H		BOPTA	43
C	COOH	PO ₃ H ₂	COOH	H	H	DTTAMP	52
C	CONH ₂	COOH	CONH ₂	H	H	DTPA-mA	40
C	COOH	CONHMe	COOH	H	H	DTPA-N'-MA	39
C	CONHMe	COOH	COOH	H	H	DTPA-N-MA	39
C	CONHMe	COOH	CONHMe	H	H	DTPA-bMA	39
C	CONHBu	COOH	CONHBu	H	H	DTPA-bBA	40
C	CONBu ₂	COOH	CONBu ₂	H	H	DTPA-bbBA	40
C	CONBu ₂	CONHMe	CONBu ₂	H	H	DTPA-trA	42

már meglehetősen kis pH-n (La³⁺ esetében a pK = 5,7 míg a Lu esetében a pK = 2,1).³⁷ Igazoltuk, hogy az alkoholos OH-csoport deprotonálódása és koordinációja eredményeként az Ln(III)-komplexek dimer komplexekként vannak jelen oldat és szilárd fázisban egyaránt.³⁷

Az $[Ln(EDTA)]^-$ komplexek proton katalizált disszociációjának mechanizmusáról a $[Ce(EDTA)]^-$ és az $[Y(EDTA)]^-$ ¹H-NMR spektruma vizsgálatából következtettünk. A komplexek acetát metilén protonjai AB multiplett jelet adnak, melyek a H⁺ koncentráció növelésével szélesednek. A multiplett jelcsoport a két metilén proton (az aktuális NMR időskálán) lassú cseréjének következménye. A csere csak az iminodiacetát-csoport szabaddá válásával

következhet be, ennek gyakorisága a H⁺ koncentráció növelésével nő. Jelalak analízissel kiszámítottuk az erre jellemző sebességi állandót, ami kicsivel nagyobb, mint a komplex proton katalizált disszociációját jellemző sebességi állandó. Ez azt jelenti, hogy a disszociáció sebességmeghatározó lépése az egyik iminodiacetát-csoport szabaddá válása, annak a gyakorisága.³⁸ Hasonló NMR-es vizsgálatot végeztünk a $[La(DTPA-N'-MA)]^-$ komplexszel is. Itt az egyik iminodiacetát-csoport szabaddá válásának gyakorisága 2 – 3 nagyságrenddel nagyobb, mint a komplex proton katalizált disszociációjának a sebessége, vagyis a DTPA-származék komplexek esetében a disszociációhoz a terminális La–N kötés felhasadása mellett valószínűleg a középső La–N kötésnek is fel kell szakadnia.³⁹

Az $[\text{Ln}(\text{EDTA})]^-$ - és $[\text{Ln}(\text{EGTA})]^-$ -komplexek ligandumcsere reakciói sebessége minimum görbe szerint változik a pH függvényében. Kisebb pH értékeknél döntően a protonált komplexek disszociációjával, nagyobb pH-nál a kicserélő ligandum támadásával (vegyes ligandumú köztitermékek képződésével) játszódnak le a reakciók, és a kevésbé protonált ligandummal lefolyó reakció gyorsabb.^{25, 28} Ezzel szemben a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$, $[\text{Gd}(\text{BOPTA})]^{2-}$ és a TTHA (trietiléntetraamin-hexaacetsav) között lejátszódo reakciók pH > 6 esetén lényegesen gyorsabbak a komplexek protonkatalizált disszociációjánál és a TTHA támadásának eredményessége a $\text{H}_3\text{TTHA}^{3-} > \text{H}_2\text{TTHA}^{4-} \approx \text{HTTHA}^{5-} < \text{TTHA}^{6-}$ sorrendben változik. A $\text{H}_3\text{TTHA}^{3-}$ és $\text{H}_2\text{TTHA}^{4-}$ részecskék aránylag nagy sebességnövelő hatását az általános savkatalízis érvényesülésével magyarázzuk.²¹

Az MRI vizsgálatokban kontrasztanyagként a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ mellett elterjedten alkalmazzák a $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})]$ -kompleket. A DTPA-bisz(amid) származékok Gd^{3+} -komplexei vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy mind a komplexek stabilitása, mind a kinetikai inertsége nő az amidok alkil szubsztituensei számának növekedésével ($-\text{CONH}_2 < -\text{CONHR} < \text{CONR}_2$).⁴⁰ A Gd^{3+} -ion DTPA-amid származékokkal képződő komplexeinek a stabilitási állandói ugyan csökkennek az amidcsoportok számának növelésével, ugyanakkor azonban a kinetikai inertségük növekszik, mivel a $-\text{CONHR}$ -csoportok kevésbé lépnek kölcsönhatásba a támadó fémionokkal (pl. Zn^{2+} , Cu^{2+}), mint a karboxilátcsoportok.³⁹⁻⁴²

A fentebb felsorolt eredményeket „tisztá” rendszerekben (1,0 M KCl oldatban) állapítottuk meg, így azok közvetlenül nem alkalmazhatók biológiai rendszerekre. Az MRI kontrasztanyagként használt Gd^{3+} -komplexek esetleges kismértékű *in vivo* disszociációja esetén a szabaddá váló Gd^{3+} a modell-számítások szerint citrát komplexet képez. Az extracelluláris térben a Gd^{3+} -ot esetleg kiszorító Cu^{2+} és Zn^{2+} főleg aminosavakkal képez kompleket. Citrát és hisztidin ligandumokat tartalmazó rendszerekben a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ és $[\text{Gd}(\text{BOPTA})]^{2-}$ Cu^{2+} és Zn^{2+} komplexekkel lefolyó cserereakciói lényegesen lassabban mennek végbe, mint a citrát távollétében. Ugyanakkor a $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})]$ -komplex cserereakcióit a citrát jelenléte (kisebb mértékben a foszfát és karbonát ionok is) jelentősen megnöveli, ami lehetővé teszi kismennyiségű Gd^{3+} lerakódását az élő szervezetben.^{43, 44} Ez a megállapítás összhangban van az állatkísérletekben korábban kapott eredményekkel. A $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ szerkezetből történő kiürülésének és disszociációjának sebességét figyelembe vevő modellel megbecsülhetjük a szervezetben maradó Gd^{3+} mennyiségét.³²

Az MRI kontrasztanyagként használt Gd^{3+} -komplexekben ($[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$, $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})]$, $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMEA})]$, $[\text{Gd}(\text{BOPTA})]^{2-}$, $[\text{Gd}(\text{MS325})]^{2-}$, $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$, $[\text{Gd}(\text{HP-DO3A})]$ és $[\text{Gd}(\text{DO3A-B})]$) a ligandumok 8 donoratommjukkal koordinálnak és a 9. koordinációs helyet egy vízmolekula foglalja el. Ennek a vízmolekulának gyorsan kell cserélődnie a környezetben (pl. a testszövetekben) lévő vízmolekulákkal, hogy a Gd^{3+} -ion paramágneses hatása érvényesüljön. A komplexben kötött vízmolekula cseresebessége a kezdeményezésünkre Lausanne-ban végzett ¹⁷O-NMR-es vizsgálatok szerint mintegy százszor

kisebb, mint a Gd^{3+} -aq-ion esetében, és a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ - és $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$ -komplexek esetében közel azonos.⁴⁵⁻⁴⁸ A DTPA-amid származékok Gd^{3+} -komplexei esetében az amidcsoportok számának növekedése ill. a komplex töltésének csökkenése ($[\text{Gd}(\text{HDOTA})]$) a vízcseré sebesség jelentősen csökkenését eredményezi.^{42, 49, 50}

A DTPA egyik karboxilátcsoportját foszfonátcsoportra cserélve a kapott ligandummal képződő Gd^{3+} -komplex stabilitási állandója nő, de rendkívül gyorsan disszociál, mivel a foszfonátcsoport egyik protonálódási állandója nagy, ezért pH = 7 körül már protonálódik és a protonkatalizált disszociációja nagyon gyors.^{51, 52} Az EDTA négy karboxilátcsoportját foszfonátcsoportokra cserélve a kapott H_8EDTMP ligandum stabilis $[\text{Ln}(\text{EDTMP})]^{5-}$ komplexeiket képez.⁵³ A ¹⁵³Sm és ¹⁶⁶Ho izotópokkal képződő komplexeit, melyek az élő szervezetben a csontokba jutnak, rákos, csontáttétes betegek esetében fájdalomcsillapításra használják. A $[\text{Sm}(\text{EDTMP})]^{5-}$ és $[\text{Ho}(\text{EDTMP})]^{5-}$ gyorsan, stoppéd-flow módszerrel követhetően disszociál (Cu^{2+} jelenlétében), így a Ln^{3+} -ionok csak ligandum felesleg jelenlétében jutnak el a csontokba, ahol a ligandum és a Ln^{3+} -ionok valószínűleg egymástól függetlenül kötődnek meg.

Egy bevezetés alatt álló MRI kontrasztanyag a $[\text{Gd}(\text{AAZTA})]^-$. A hét donoratomot tartalmazó ciklusos, nyíltláncú egységet egyaránt tartalmazó AAZTA ligandum komplexképző sajátosságait is részletesen vizsgáltuk. Az Ln^{3+} -komplexek $\log K_{\text{LnL}}$ értékei kicsit kisebbek, mint a $[\text{Ln}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexek állandói és nőnek a rendszám növekedésével. Ugyanakkor a $[\text{Gd}(\text{AAZTA})]^-$ disszociációjának felezési ideje biológiai feltételek mellett mintegy harmincszorosa a $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$ -komplexének, ami azt jelzi, hogy a gyűrűs amin váz miatt az AAZTA-komplexek merevebbek.⁵⁴

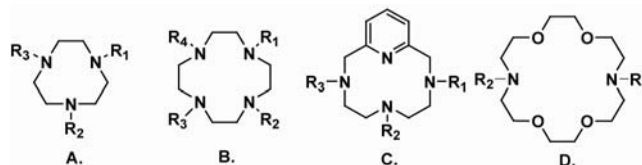
3.2. Makrociklusos ligandumok Ln(III)-komplexei

A munkacsoportunkban a makrociklusos (2. Ábra) poliamino-poli-karboxilát, -foszfonát (foszfonát félészter), -foszfinát és amidát típusú ligandumokkal kapcsolatos kutatások az 1980-as évek közepén kezdődtek. Ebben az időben már volt némi információ a makrociklusos ligandumok koordinációs kémiai viselkedéséről (pl. a ligandumok sav-bázis tulajdonságai, a komplexek képződési sebessége, stb.), de részletes koordinációs kémiai vizsgálatok ilyen típusú ligandumokkal ezt megelőzően még nem történtek. Ebben a témában az első fontos közleményünk a $[\text{Ce}(\text{DOTA})]^-$ -komplex képződési és disszociációs kinetikájával foglalkozik.⁵⁵ A közölt eredmények egyértelmű spektrofotometriás bizonyítékot szolgáltattak a fémion és a ligandum összekeverését követően azonnal kialakuló kétszeresen protonált köztitermék létezésére ($[\text{CeH}_2(\text{DOTA})]^+$), amely elsörendű reakcióban alakult át a végtérmmékké. A komplex savkatalizált disszociációjának kinetikájáról megállapítottuk, hogy a disszociáció sebessége egyenlete hasonló, mint a nyíltláncú ligandumok komplexei esetében talált, de a sebességi állandók több nagyságrenddel kisebbek.⁵⁵

A $[\text{Ln}(\text{DOTA})]^-$ -komplexek vizsgálatához az évek során még többször is visszatértünk. Így egy 1994-ben megjelent

közleményben részletesen leírtuk több Ln(III)-komplex képződésének, ill. az [Eu(DOTA)]⁻- és [Gd(DOTA)]⁻-komplexek disszociációjának kinetikáját.⁵⁶ Meghatároztuk a képződési reakcióban kezdetben kialakuló kétszeresen protonált köztitermék stabilitási állandóit (pH-metriás és UV-látható spektrofotometriás módszerekkel), ill. NMR módszerrel igazoltuk, hogy a köztitermékben a ligandum nitrogén atomjai protonáltak, míg a fémionhoz az acetátcsoportok koordinálnak (a fémion a koordinációs kalitkán kívül helyezkedik el).⁵⁶ A [LnH₂(DOTA)]⁺-komplex egyensúlyi reakcióban történő deprotonálódása, majd a képződő [LnH(DOTA)] köztiterméknek a deprotonálódása (ez a sebességmeghatározó lépés), illetve az azt követő átrendeződése eredményezi az [Ln(DOTA)]⁻-komplex kialakulását.⁵⁶ A kinetikai vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a [Ln(DOTA)]⁻-komplexek képződési sebessége lineárisan nő a [OH⁻] növekedésével a pH < 6 tartományban. Ettől az összefüggéstől azonban nagyobb pH-n (pH > 7.5) eltérést tapasztaltunk, amit a [Ln(HDOTA)] köztitermék OH⁻ katalizált protonvesztésével értelmeztünk.⁵⁷

Az [Eu(DOTA)]⁻- és a [Gd(DOTA)]⁻-komplexek savkatalizált disszociációja (a spontán disszociáció gyakorlatilag elhanyagolható) rendkívül lassú folyamat. A 3.2 < pH < 5 tartományban a [Gd(DOTA)]⁻-komplex disszociációjának sebessége egyenesen arányos a savkoncentrációval, ami a [GdH(DOTA)]⁻-köztitermék sebességmeghatározó szerepére mutat. Az Eu(III)-komplex esetében azonban a pseudo-elsőrendű sebességi állandókat a savkoncentráció függvényében ábrázolva (0,018 – 2,5 mol/dm³ tartományban) telítési görbét kaptunk, ami a kétszeresen protonált köztitermék szerepét igazolja.



2. Ábra. A vizsgált makrociklusos ligandumok.

Szerk.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Név	[Ref]
A	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	-	NOTA	69
A	CH(CH ₃)-COOH	CH(CH ₃)-COOH	CH(CH ₃)-COOH	-	NOTMA	73
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	DOTA	55 – 59
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH(CH ₂ OH)-CH(OH)-CH ₂ OH	DO3A-B	60
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -CH(OH)-CH ₃	HP-DO3A	60
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -PO ₃ H ₂	DO3AP	76
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -COOH	CH ₂ -PO ₃ H ₂	DO2A2P	63, 77
B	CH ₂ -COOH	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	DOA3P	77
B	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	DOTP	64
B	CH ₂ -CONH ₂	CH ₂ -CONH ₂	CH ₂ -CONH ₂	CH ₂ -CONH ₂	DOTAM	79
B	CH ₂ -CONH-CH ₃	CH ₂ -CONH-CH ₃	CH ₂ -CONH-CH ₃	CH ₂ -CONH-CH ₃	DTMA	62
B		R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = CH ₂ -CONH-CH ₂ -COOH			DOTA-4Gly	78
B		R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = CH ₂ -CONH-CH ₂ -PO ₃ H ₂			DOTA-4AmP	80
C	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	-	PCTA	83
C		R ₁ = R ₂ = R ₃ = CH ₂ -CONH-CH ₂ -COOH			PCTA-3Gly	81
D	CH ₂ -COOH	CH ₂ -COOH	-	-	ODDA	68
D	CH(-COOH) ₂	CH(-COOH) ₂	-	-	ODDM	68
D	CH ₂ -PO ₃ H ₂	CH ₂ -PO ₃ H ₂	-	-	ODDP	59

A komplexek protonálódása minden bizonnyal egy acetátcsoponton történik, ahonnan a proton átrendeződés következtében kerül át a nitrogénatomra, miközben a fémion elhagyja a koordinációs kalitkát.⁵⁶ Ezen vizsgálatok eredményei alapján a [Ln(DOTA)]⁻-komplexek kinetikailag a leginertebbek és valószínű ezzel vívták ki az ú.n. „arany standard” (gold standard) elnevezést az orvosi alkalmazás területén.

A lassú képződési reakciók miatt a stabilitási állandók meghatározása a makrociklusos ligandumok Ln(III)-komplexei esetében nem egyszerű feladat, mivel az egyensúly beállása hosszú időt igényel. Ezért a stabilitási állandókat gyakran ú.n. különmintás („batch” method) pH-potenciometriás, ritkábban UV-látható (Ce³⁺, Eu³⁺) spektrofotometriás módszerekkel határozzák meg. Néhány esetben azonban kompetíciós módszer kidolgozására

volt szükség. Ilyen módszerrel sikerült az [Ln(DOTA)]⁻-komplexek stabilitási állandóit is meghatározni fém-fém (Ln³⁺-Ln³⁺) kompetíciót alkalmazva.⁵⁸ Ezzel a módszerrel kapott stabilitási állandók jó egyezésben vannak az irodalomban fellelhető értékekkel. Az állandók a sorozaton belül az Eu(III)-ionig folyamatosan nőnek, majd azt követően értékük gyakorlatilag állandó.⁵⁸ Ez a trend a leggyakoribb a 12 tagú acetát, foszfonát (foszfinát) és amidát oldalláncokat tartalmazó makrociklusos ligandumok komplexei esetében.^{50, 58-66} A gyűrűtagszám növelése viszont komoly változást eredményez a stabilitási állandók menetében, mivel pl. a 18-aneN₂O₄ származékok esetében a log K_{ML} értékek maximum görbe szerint változnak. A stabilitási állandók maximuma a meglehetősen nagyméretű Nd³⁺-ionnál jelentkezik (ODDM és ODDA).^{67,68} A makrociklusos gyűrű méretének tehát meghatározó szerepe van a Ln(III)-ionok komplexei stabilitási állandóinak az

alakulásában. Ugyanakkor a kis üregmérettel rendelkező ligandumok (9-11 tagú triaza-származékok) esetében a nyíltláncú EDTA ligandum komplexeihez hasonlóan az ionsugár csökkenésével monoton növekszik a stabilitási állandók értéke.⁶⁹⁻⁷³ A 18-aneN₂O₄-bisz(malonát) (ODDM) ligandum rendkívül szelektív a nagyobb méretű Sr²⁺-ionra a Ca²⁺-ionnal szemben, és állatkísérletek szerint alkalmas a radioaktív Sr²⁺ izotópok (pl. ⁹⁰Sr) élő szervezetből történő eltávolításának gyorsítására.^{67,68,74,75} Előállítottuk a 18-aneN₂O₄-bisz(metilén-foszfónát) és 15-aneN₂O₃-bisz(metilén-foszfónát) ligandumokat és meghatároztuk számos, különböző fémionnal képződő komplexeik stabilitását. Érdekes, hogy a foszfonátcsoportok jelenlétében a makrociklusos ligandumok elveszítik a méreletszelektivitásokat.^{59, 67}

A további makrociklusos ligandumok vizsgálatát a „kereslet” is motiválta. Így került sor a DO3A-B, a HP-DO3A (a DO3A-B és a HP-DO3A, a kereskedelmi forgalomban Gadovist ill. ProHance[®] néven forgalmazott kontrasztanyagok előállításánál alkalmazott ligandumok), a DO2A és a DO2A-2B ligandumok részletes vizsgálatára is.⁶⁵ A [Gd(DO3A-B)]-komplex pH = 7,4 körüli pH értéken nem rendelkezik töltéssel, melynek köszönhetően több paraméter is (pl. az LD₅₀, az ozmotikus terhelés, stb.) kedvező irányban változik. Ugyanakkor az eredményeink azt mutatják, hogy a DOTA ligandum acetátcsoportja(inak) alkoholos OH-csoport(ka)t tartalmazó oldallánccal történő cseréje negatívan hat a Gd(III)-komplex stabilitására, mivel a stabilitási állandók több nagyságrenddel csökkennek (pl. $\log K_{[Gd(DOTA)]} = 24,7$, $\log K_{[Gd(HP-DO3A)]} = 23,8$, míg $\log K_{[Gd(DO3A-B)]} = 20,8$).⁶⁵ Hasonló a helyzet a komplexek kinetikai inertségét illetően is, mivel a savkatalizált disszociációt jellemző sebességi állandók értékei: $k_1 = 2,0 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ([Gd(DOTA)]⁻, 37 °C), $k_1 = 2,8 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ([Gd(DO3A-B)], 25 °C) és $k_1 = 2,6 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ([Gd(HP-DO3A)], 25 °C). Az alkoholos OH-csoportok mint donor atomok bevezetése mindemellett nem javít a komplexek képződési sebességén sem.⁶⁵

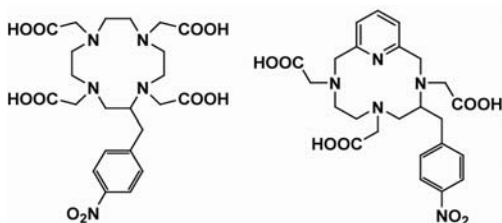
A stabilitási állandók növelését a ligandum bázicitásának növelésével érhetjük el, amire a ligandum donorcsoportjainak a megfelelő megválogatása ad lehetőséget. Ismeretes, hogy a foszfonátcsoport lényegesen bázikusabb, mint az acetátcsoport, így az acetátcsoportok foszfonátcsoportokra történő fokozatos cseréje a ligandum bázicitásának növekedését eredményezi. Ezen túl a foszfonátszármazékok sav-bázis viselkedését a foszfonátcsoport és a protonált amin nitrogének között kialakuló H-kötések (-N--H+--O-P) is jelentősen befolyásolják. Ennek az extra stabilizációs hatásnak köszönhetően a foszfonátcsoportok számának növekedése az első két protonálódási állandó (a gyűrű N-donoratomjai protonálódása) jelentős növekedését eredményezi. A ligandumok bázicitása növekedésének a hatására az Ln(III)-komplexek stabilitási állandói is nőnek (pl. $\log K_{[Gd(DOTA)]} = 24,7$ (0,1 M NaCl, 37 °C), $\log K_{[Gd(DO3AP)]} = 27,5$ (0,1 M Me₄NCl, 25 °C), $\log K_{[Gd(DO2AP)]} = 25,7$ (1,0 M KCl, 25 °C), $\log K_{[Gd(DO3AP)]} = 27,3$ (1,0 M KCl, 25 °C) és $\log K_{[Gd(DOTP)]} = 28,8$ (0,1 M NaCl, 25 °C)), de mindez a komplexek savkatalizált disszociációjának sebessége növekedését eredményezi.^{63,64,76,77} Hasonló változást a nyíltláncú DTTAMP (DTPA származék) ligandum komplexeinél is tapasztaltunk (lásd korábban), ahol a mindössze egy foszfonátcsoport jelenléte teljesen alkalmatlanná teszi a

ligandum Ln(III)-komplexeit orvosi biológiai céllal történő felhasználásra, mivel az egyébként is csak moderált kinetikai inertséggel rendelkező [Ln(DTPA)]²⁻-komplexekhez képest is jelentősen gyorsult a komplexek disszociációja (a savkatalizált disszociációt jellemző sebességi állandó közel 6000-szeresére, míg a fémion indukálta bomlás 30-szorosára nő).⁵² A foszfonátcsoportok számának növekedése hátrányosan hat az Ln(III)-komplexek képződési sebességére is, ami a ligandum növekvő bázicitású nitrogénatomjaival magyarázható, amely hatást a ligandum fokozatosan növekvő negatív töltése sem képes kompenzálni.

A DOTA-tetra(amid) típusú ligandumok sokáig nem jöhettek szóba mint kontrasztanyagok, mivel ezen ligandumok Gd(III)-komplexeinek vízcseréje sebessége kb. 100-szor kisebb, mint amit a [Gd(DOTA)]-komplex esetében tapasztaltunk. Ez a vízcseréje reakció már annyira lassú, hogy a cserepartnernek („oldószer” és koordinált víz) elkülönülő NMR jeleket adnak az ¹H-NMR spektrumban. Mivel az Ln(III)-ionok shift reagensekként viselkednek, a két cserehely közötti kémiai eltéréskülönbség jelentősen megnő, és a Ln(III)-ionok megfelelő megválogatásával akár hangolható is. A koordinált víz jelének radiofrekvenciás impulzussal történő besugárzása/telítése, megfelelő csere sebesség esetében, hatással van a cserepartner mágneszettségére is, ennek eredményeként az „oldószer” víz jelének intenzitása csökken. Ezt az intenzitáskülönbséget ki lehet használni kontraszt kialakítására főként -NH, -SH és -OH ill. koordinált vízmolekulák protonjai cseréjén keresztül az ún. ParaCEST (Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer) effektus segítségével. Ennek köszönhetően a 2000-es évektől nem csak a vízcserésebbég növelésével, de annak csökkentésével is sokan próbálkoztak. Ebbe a családba tartozó kontrasztanyagokkal is folynak kutatásaink, így vizsgáltuk a DOTAM, DOTMA, DOTA-4Gly, DOTA-4AmP ill. PCTA-3Gly ligandumok komplexei stabilitását, a komplexek képződési és disszociációs kinetikáját.^{33, 78-81} Az amid oldallánccokat tartalmazó ligandumok bázicitása jelentősen csökken az amidcsoport elektronszívó hatásának eredményeként (a hidrogénkötések kialakítása is kevésbé jellemző erre a donorcsoportra), ami a Ln(III)-komplexek stabilitásának ($\log K_{LnL}$) 11 – 12 nagyságrenddel való csökkenéséhez vezet (az [Ln(DOTA)]-komplexeihez képest).⁶² A töltés nélküli oldallánccokat tartalmazó ligandumok (pl. DOTAM, DOTMA stb.) esetében a komplexek képződése a teljesen deprotonált ligandum és fémion közötti közvetlen, lassú, másodrendű reakció eredménye (tehát közti termék keletkezése nem detektálható), amit a DOTAM ligandum esetében tapasztalt lassú protoncsere sem befolyásol.^{62, 79} Viszont a Ln(III)-komplexek protonkatalizált disszociációja lassabban játszódik le, mint azt a [Ln(DOTA)]-komplexek esetében találtuk, ami egyrészt a ligandum kisebb protonaffinitásának köszönhető, másrészt a koordinált amidcsoport lényegesen nehezebben protonálódik mint az acetátcsoport, így a disszociáció lejátszódásához szükséges protonált komplex kialakulása is kevésbé kedvező a ligandumcsalád Ln(III)-komplexinél.⁶² A töltést tartalmazó amid oldallánccok esetében ugyancsak képződnek közti termékek ([Ln(H₂L)] és [Ln(HL)]), melyek lassabb reakcióban alakulnak át a végtermékké. Oldallánccban foszfonátcsoportokat tartalmazó ligandum esetében (DOTA-4AmP) a közti termék (a fémiont csak a foszfonátcsoportok koordinálják) kis pH-n (pH = 4 –

4.5) egyáltalán nem alakul át végtermékké (amikor a fémion a gyűrű üregében lenne található), mivel a közti termék látszólagos stabilitási állandója nagyobb, mint a végterméké ezen a pH-n.⁸⁰ A DOTA-tetra(amid) típusú ligandumok többsége, a korábban már említett lassú vízcseré miatt, nem jöhet számításba relaxációs kontrasztanyagként, de a DOTA-4AmP kétszer protonált Gd³⁺-komplexe mégis alkalmas a pH *in vivo* körülmények közötti mérésére, mivel a foszfonátcsoportok protonálódása jelentős hatással van a komplex relaxivitására a pH = 6 – 8 pH tartományban.⁸⁰ A deprotonált foszfonátcsoport képes protont felvenni a koordinált vízmolekulától, mely egy protonált foszfonátcsoporttól kapja azt vissza. Ez a folyamat biztosítja a Gd³⁺-ion belső szférájában elhelyezkedő vízmolekula protonjai és az oldószer vízmolekulák protonjai közötti gyors cserét, ami a relaxitás növekedését eredményezi.⁸⁰

Napjainkban egyre gyakrabban használnak bifunkciós ligandumokat (3. Ábra), melyek segítségével lehetőség nyílik a komplexek biológiai vektorokhoz (peptidek, fehérjék, monoklonális antitestek) történő kapcsolására. A konjugáció történhet az érzékenység javításának céljával (pl. a Gd(III)-komplexek relaxivitása nő a molekulatömeg növekedésével), de akár célzott diagnosztikai ill. terápiás céllal is. A bifunkciós ligandumok tartalmazznak egy a konjugációt lehetővé tevő, kémiai aktív csoportot (amid, para-izotiocianobenzil stb.), amely ugyanakkor hatással van a ligandum koordinációs kémiai tulajdonságaira is. Az elmúlt néhány évben több, ebbe a csoportba tartozó ligandumot állítottunk elő és vizsgáltunk. Így a p-NO₂-Bz-DOTA ligandum esetében az aromás csoportnak a ligandum alapvázához történő kapcsolása a ligandum bázicitásának és ezzel a képződő komplexek stabilitásának csekély (1 log *K* egység) csökkenését eredményezi.⁶¹ Ugyanakkor a [Gd(p-NO₂-Bz-DOTA)]-komplex savkatalizált disszociációja érzékelhetően lassabban játszódik le. A PCTA és az abból származtatott bifunkciós p-NO₂-Bz-PCTA ligandum Ln(III)-komplexei esetében is hasonló tapasztalatunk, de ebben az esetben a [Ln(p-NO₂-Bz-PCTA)]-komplexek kitértetetten gyors képződési kinetikája is megmarad.^{82, 83} Ezt a makrociklus merev szerkezetével magyaráztuk, ami már csak kismértékben módosul a para-nitrobenzil-csoport jelenlétének köszönhetően. Ezzel a bifunkciós p-NO₂-Bz-PCTA ligandum komoly felhasználását prognosztizáljuk a nukleáris medicina területein, ahol a radioizotópok gyors, enyhe körülmények közötti komplexálására van szükség.⁸⁴



3. Ábra. A p-NO₂-Bz-DOTA⁶¹ és p-NO₂-Bz-PCTA^{82, 84} bifunkciós ligandumok.

4. A jelen és a közeli jövő kutatásai

A gadolíniumalapú kontrasztanyagok alkalmazása körül komoly riadalmat keltett a Nefrogén Szisztémás Fibrózis (NSF) betegség megjelenése, amit a végstádiumú

veseelégtelenségben szenvedő páciensek esetében összefüggésbe hoztak bizonyos nyíltláncú DTPA származék kontrasztanyagok alkalmazásával. Ezzel magyarázható, hogy az utóbbi időben jelentősen megnőtt az igény a kisebb toxicitással rendelkező, jóval biztonságosabb Mn²⁺-komplexek iránt, amit a témában megjelenő közlemények számának meredek emelkedése is mutat. Annak ellenére, hogy meglehetősen nagyszámú közlemény foglalkozik poliamino-polikarboxilát típusú ligandumok Mn²⁺-komplexei stabilitásával, csak elvétve található ezen komplexek kinetikai inertségére vonatkozó adat, amit érdemes pótolni a közeljövőben, mivel ezen adatok ismerete elengedhetetlen a jobb tulajdonságokkal rendelkező ligandumok tervezése során.

A nukleáris medicina rohamos fejlődés miatt egyre nagyobb igény mutatkozik a ^{64/67}Cu, ⁶⁸Ga, ⁹⁰Y, ¹¹¹In, lantanoida (¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho ill. ¹⁷⁷Lu, ²¹²Pb, ²¹³Bi, stb. izotópok komplexei iránt. A sok esetben rövid felezési idővel rendelkező fémionok komplexálása során komoly kritérium a lehető leggyorsabb komplexképződési reakció, amire figyelemmel kell lenni a ligandumok tervezésekor, miközben a komplexek kinetikai inertsége sem sérülhet.^{82, 84, 85} Ez utóbbi kritérium a makrociklusos ligandumok alkalmazása mellett szól, melyek esetében viszont a lassú képződési reakciót kell a ligandum magas szintű tervezése segítségével megoldani. Ezen a területen az utóbbi időben már történtek előrelépések, de az *in vivo* alkalmazásuk szempontjából szükséges lehet a ligandumok szerkezetének, és ezáltal a komplexképző tulajdonságaik további finomhangolására.

Az orvosi képalkotó módszerek rohamos fejlődése során az utóbbi néhány évben egyre gyakrabban kerül szóba a képalkotó módszerek kombinálása. Ennek eredményeként az utóbbi időben megnőtt a kereslet az ún. bimodális kontrasztanyagok iránt. Az ebbe a csoportba tartozó kontrasztanyagok lehetővé tehetik két diagnosztikai módszer vagy diagnosztikai és terápiás módszerek fúzióját, melynek eredményeként a vizsgáló módszerek hiányosságainak kölcsönös kiküszöbölésén keresztül lehetőség nyílik a kóros sejtek/folyamatok korai és pontosabb feltérképezésére, esetleg azonnali kezelésére. Kétség sem fér hozzá, hogy az ilyen megoldás kedvező a páciensek számára is, mivel a szervezetüket kisebb dózis, és ami még fontosabb, csak egyféle kontrasztanyag terhelésének kell kitenni. Másodsorban, ilyen megoldás az egészségpénztáraknak/biztosítóknak is kedvez, ami napjainkban szintén nem egy utolsó szempont. A kereskedelmi forgalomban még nem kapható olyan berendezés, amely alkalmas pl. MRI-optikai bimodális képalkotásra, de sejtéseink szerint ilyen készülékek előállítása már folyamatban van. Ez lehet az oka annak, hogy az irodalomban egyre több olyan példa található, ami ilyen kontrasztanyagok fejlesztésével foglalkozik. Egy a közelmúltban megjelent, ill. egy másik beküldött dolgozatunk arra mutat egy-egy példát, hogy a ligandum szerkezetének finomhangolása eredményeként nem elképzelhetetlen olyan kontrasztanyagok előállítása, amelyek két különböző diagnosztikai modalitásban is használhatók lehetnek.^{81, 86}

Köszönetnyilvánítás

Kutatásaink anyagi bázisát az elmúlt közel öt évtized

során több intézmény, alapítvány és vállalat biztosította. Támogatóink voltak, a Debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem, a Művelődési Minisztérium, az Országos Tudományos Kutatási Alap (az aktuális OTKA K-84291 pályázat), az Európai Unió (EU) intézményei (COST, EMIL programok), a Svájci Tudományos Alap, a Schering A. G. és a Bracco S.p.A., akiknek a támogatásukért köszönettel tartozunk. A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatta. A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Hivatkozások

- Brücher, E.; Szarvas, P. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 2361-9.
- Brücher, E.; Szarvas, P. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1967**, *52*, 31-5.
- Berényi, D.; Vatai, E.; Brücher, E. *Nuclear Physics*, **1967**, *137*, 80-84.
- Spedding, F. H.; Powell, J. E.; Wheelwright, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2557-2560.
- Brücher, E.; Szarvas, P. *Magy. Kem. Foly.* **1967**, *73*, 376-82.
- Brücher, E.; Szarvas, P. *Inorg. Chim. Acta* **1970**, *4*, 632-636.
- Szarvas, P.; Brücher, E. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 1321-9.
- Brücher, E.; Szarvas, P. *Magy. Kem. Foly.* **1969**, *75*, 63-6.
- Brücher, E.; Szarvas, P., *Proc. III.-rd Anal. Chem. Conference, Budapest, Hungary, 1970*; pp 23-27.
- Brücher, E.; Szilágyi, M. *Proc. III.-rd Symp. Coord. Chem.*, Ed. Beck, M. T., Akad. Kiadó: Debrecen, Hungary, **1970**; pp 323-32.
- Martell, A. E.; Smith, R. M., *Critical Stability Constants*. Plenum Press, New York, **1974**; Vol. 1-6.
- Tei, L.; Baranyai, Z.; Brücher, E.; Cassino, C.; Demicheli, F.; Masciocchi, N.; Giovenzana, G. B.; Botta, M. *Inorg. Chem.* **2009**, *49*, 616-625.
- Hoard, J. L.; Lee, B.; Lind, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1612-1613.
- Brücher, E.; Kukri, E.; Zékány, L. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1974**, *36*, 2620-2623.
- Brücher, E.; Király, R.; Nagypál, I. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1975**, *37*, 1009-12.
- Brücher, E.; Király, R.; Varga, Z. *Magy. Kem. Foly.* **1975**, *81*, 339-45.
- Király, R.; Tóth, I.; Brücher, E. *J. Inorg. Nucl.* **1981**, *43*, 345-9.
- Király, R.; Tóth, I.; Zékány, L.; Brücher, E. *Acta Chim. Hung.* **1988**, *125*, 519-26.
- Brücher, E.; Király, R.; Tóth, I. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, *12*, 167-71.
- Brücher, E.; Tóth, I. *Radiochem. Raioanal. Letters* **1972**, *12*, 53-58.
- Palinkás, Z.; Baranyai, Zs.; Brücher, E.; Rózsa, B. *Inorg. Chem.* **2011**, közlésre elfogadva.
- Burai, L.; Hietapelto, V.; Király, R.; Tóth, É.; Brücher, E. *Magn. Reson. Med.* **1997**, *38*, 146-150.
- Brücher, E.; Bányai, I. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *95*, 147-56.
- Brücher, E.; Kukri, C. E. *Magy. Kem. Foly.* **1977**, *83*, 172-5.
- Brücher, E.; Banyai, I. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1980**, *42*, 749-56.
- Brücher, E.; Laurency, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1981**, *43*, 2089-96.
- Brücher, E.; Laurency, G. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 338-342.
- Brücher, E.; Bányai, I.; Krusper, L. *Acta Chim. Hung.* **1984**, *116*, 39-50.
- Laurency, G.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *95*, 5-9.
- Laurency, G.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *127*, 113-19.
- Laurency, G.; Brücher, E.; Novák, V. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *133*, 147-5.
- Sarka, L.; Burai, L.; Brücher, E. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 719-724.
- Tircsó, Gy.; Bényei, A.; Király, R.; Lázár, I.; Pál, R.; Brücher, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 701-713.
- Nagy, N. V.; Szabó-Plánka, T.; Tircsó, Gy.; Király, R.; Árkosi, Zs.; Rockenbauer, A.; Brücher, E. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1655-66.
- Varga, T. R.; Király, R.; Brücher, E.; Hietapelto, V. *ACH-Models Chem.* **1999**, *136*, 431-439.
- Kálmán, F. K. Diplomamunka, Debreceni Egyetem, **2002**.
- Tircsó, G.; Bényei, A.; Brücher, E.; Kis, A.; Király, R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4951-62.
- Laurency, G.; Radics, L.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *75*, 219-223.
- Sarka, L.; Burai, L.; Király, R.; Zékány, L.; Brücher, E. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *91*, 320-326.
- Jászberényi, Z.; Bányai, I.; Brücher, E.; Király, R.; Hideg, K.; Kálai, T. *Dalton Trans.* **2006**, 1082-91.
- Jászberényi, Z.; Brücher, E.; Jekő, J.; Hideg, K.; Kálai, T.; Király, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3601-3608.
- Jászberényi, Z.; Tóth, É.; Kálai, T.; Király, R.; Burai, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E.; Hideg, K. *Dalton Trans.* **2005**, 694-701.
- Baranyai, Zs.; Pálincás, Z.; Uggeri, F.; Brücher, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1948-1956.
- Baranyai, Z.; Brücher, E.; Pálincás, Z.; Uggeri, F. *Kinetic Inertness of the DTPA derivative complexes of Gd(III) near to physiological conditions*, Abstracts of Annual Workshop of COST Chemistry D38 "Metal-Based Systems for Molecular Imaging Applications" April 25-27, Warsaw, Poland, **2009**; pp 34-34.
- Micskei, K.; Helm, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3844-50.
- Micskei, K.; Powell, D. H.; Helm, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 1011-20.
- Powell, D. H.; Merbach, A. E.; Gonzalez, G.; Brücher, E.; Micskei, K.; Ottaviani, M. F.; Kohler, K.; Vonzelewsky, A.; Grinberg, O. Y.; Lebedev, Y. S. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2129-2146.
- Powell, D. H.; Gonzalez, G.; Tissieres, V.; Micskei, K.; Brücher, E.; Helm, L.; Merbach, A. E. *J. Alloys and Comp.* **1994**, *207*, 20-24.
- Tóth, É.; Burai, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1587-1594.
- Szilágyi, E.; Tóth, É.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 2481-2486.
- Baranyai, Z.; Gianolio, E.; Ramalingam, K.; Swenson, R.; Ranganathan, R.; Brücher, E.; Aime, S. *Contrast Media & Molecular Imaging* **2007**, *2*, 94-102.
- Kotek, J.; Kálmán, F. K.; Hermann, P.; Brücher, E.; Binnemans, K.; Lukes, I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 1976-1986.
- Kálmán, F. K.; Király, R.; Brücher, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4719-4727.
- Baranyai, Zs.; Uggeri, F.; Giovenzana, G. B.; Bényei, A.; Brücher, E.; Aime, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1696-1705.
- Brücher, E.; Laurency, G.; Makra, Z. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *139*, 141-2.
- Tóth, É.; Brücher, E.; Lázár, I.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4070-6.
- Burai, L.; Fábíán, I.; Király, R.; Szilágyi, E.; Brücher, E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 243-248.
- Tóth, É.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *221*, 165-167.
- Burai, L.; Jakab, S.; Király, R.; Lázár, I.; Tóth, I.; Brücher, E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1113-18.

60. Szilágyi, E.; Tóth, E.; Kovács, Z.; Platzek, J.; Radüchel, B.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 226-234.
61. Woods, M.; Kovács, Z.; Király, R.; Brücher, E.; Zhang, S.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2845-51.
62. Pasha, A.; Tircsó, Gy.; Tircsóné Benyó, E.; Brücher, E.; Sherry, A. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4340-4349.
63. Kálmán, F. K.; Baranyai, Z.; Tóth, I.; Bányai, I.; Király, R.; Brücher, E.; Aime, S.; Sun, X.; Sherry, A. D.; Kovács, Z. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3851-62.
64. Sherry, A. D.; Ren, J.; Huskens, J.; Brücher, E.; Tóth, É.; Geraldes, C.; Castro, M.; Cacheris, W. P. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4604-4612.
65. Tóth, É.; Király, R.; Platzek, J.; Radüchel, B.; Brücher, E. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *249*, 191-199.
66. Burai, L.; Ren, J. M.; Kovács, Z.; Brücher, E.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 69-75.
67. Solymosi, P. Doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem **1994**.
68. Brücher, E.; Györi, B.; Emri, J.; Jakab, S.; Kovács, Z.; Solymosi, P.; Tóth, I. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3353-3357.
69. Cortes, S.; Brücher, E.; Geraldes, C. F. G. C.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5-9.
70. Brücher, E.; Cortes, S.; Chavez, F.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2092-7.
71. Lázár, I.; Sherry, A. D.; Ramasamy, R.; Brücher, E.; Király, R. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 5016-19.
72. Lázár, I.; Ramasamy, R.; Brücher, E.; Geraldes, C. F. G. C.; Sherry, A. D. *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *195*, 89-93.
73. Brücher, E.; Stefan, S. L.; Allen, D. R.; Sherry, A. D. *Radiochim. Acta* **1993**, *61*, 207-12.
74. Varga, L. P.; Sztanyik, L. B.; Rónai, E.; Bodó, K.; Brücher, E.; Györi, B.; Emri, J.; Kovács, Z. *Int. J. Radiat. Biol.* **1994**, *66*, 399-405.
75. Brücher, E.; Emri, J.; Györi, B.; Solymosi, P.; Sztanyik, B. L.; Varga, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 574-575.
76. Taborsky, P.; Lubal, P.; Havel, J.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukes, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2005**, *70*, 1909-1942.
77. Kálmán, F. K., Doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, **2008**.
78. Baranyai, Zs.; Brücher, E.; Iványi, T.; Király, R.; Lázár, I.; Zékány, L. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 604-617.
79. Baranyai, Zs.; Bányai, I.; Brücher, E.; Király, R.; Terreno, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3639-3645.
80. Kálmán, F. K.; Woods, M.; Caravan, P.; Jurek, P.; Spiller, M.; Tircsó, Gy.; Király, R.; Brücher, E.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5260-70.
81. Rojas-Quijano, F. A.; Tircsóné Benyó, E.; Tircsó, Gy.; Kálmán, F. K.; Baranyai, Z.; Aime, S.; Sherry, A. D.; Kovács, Z., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13188-13200.
82. Tircsó, Gy.; Tircsóné Benyó, E.; Suh, E. H.; Jurek, P.; Kiefer, G. E.; Sherry, A. D.; Kovács, Z. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 565-575.
83. Tircsó, Gy.; Kovács, Z.; Sherry, A. D., *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9269-9280.
84. Kovács, Z.; Kiefer, G. E.; Bensimon, C.; Sherry, A. D.; Tircsó, Gy. New bifunctional polyazamacrocyclic chelating agent, useful to treat a mammal having cancer and in nuclear medicine applications. WO2007104135-A1, **2008**.
85. Csajbók, E.; Baranyai, Z.; Bányai, I.; Brücher, E.; Király, R.; Müller-Fahrnow, A.; Platzek, J.; Radüchel, B.; Schafer, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2342-2349.
86. Regueiro-Figueroa, M.; Bensenane, B.; Ruscák, E.; Esteban-Gómez, D.; J. Charbonnière, L.; Tircsó, G.; Tóth, I.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C., *Inorg. Chem.* **2011**, *közlésre elfogadva* (DOI: 10.1021/ic2001915).

50 years of Rare Earth Coordination Chemistry: form the ionexchange separations to the study of contrast agents

During the last five decades, the successful biomedical application of lanthanide complexes both in the field of medical diagnostics and therapy has promoted the further development of lanthanide coordination chemistry in aqueous solutions. The intensive growth of the methods of MRI, nuclear medicine (PET, SPECT), optical imaging etc. has led to an increase in the number of contrast agent candidates which were synthesized either for enhancing the sensitivity of the methods or for improving the physico-chemical properties of the complexes used in vivo. As a result of these studies several Gd(III) based MRI contrast agents were approved and a large number of ligands were suggested for the applications in the fields of nuclear medicine. Furthermore, luminescent lanthanide complexes of ligands that contain an appropriate antenna offer exceptional photophysical properties which are utilized in the fields of optical imaging such as fluorescent probes for biomedical analyses and fluorescent spectroscopy/microscopy.

The studies on the separation of rare earth (Ln^{3+}) ions at the University of Debrecen in the early 60's was promoted mostly by the need of physicist. The problems associated with the separation of Ln^{3+} ions with the use of ion exchange chromatography have led to the study of metal exchanges reactions. The first studies were performed on the open chain ligands, often used as eluents, such as EDTA, HEDTA, DCTA, DTPA etc. As a result of these studies, large number of kinetic data were available by the mid 80's when the Gd based contrast agents (CA's) were introduced to the medical practice. The results of the studies showed that the dissociation of the complexes formed with open chain ligands occurs mainly by acid and metal ion assisted pathways via the formation of protonated and dinuclear intermediates (LnHL and LnLM , respectively). The presence of either phosphonate or in chain phosphinate, ether

oxygen group in open chain ligands (EDTMP, DTTAMP, BIMP, EGTA etc) considerably increased the rates of both acid and metal ion induced dissociation. However the presence of rigid cyclohexyl, pyridine, benzyl (DCTA, PBMTA, EOB-DTPA, BOPTA) units resulted in more inert Ln(III) complexes. In the case of DTPA-amides the rate constants characterizing the reactions occurring along the different pathways, decrease with the increase in steric hindrance, brought about by the substituents (methyl, butyl groups). However, one must be highlighted that almost all the experimental data published in the literature were acquired in "pure" systems, and the kinetic inertness of the complexes must be investigated near physiological conditions in order to understand the problems associated with MRI contrast agents (such as NSF) in body fluids.

Three commercially available macrocyclic ligand based CA's have been investigated in our lab. The studies performed on the Ln(III) complexes of DOTA, HP-DO3A and DO3A-B macrocyclic ligands indicated the considerably higher stability and kinetic inertness of the $[\text{Gd(L)}]$ complexes compared to the CA's formed with open chain ligands. However, the formation of these complexes is often a slow reaction because of the formation of a thermodynamically stable intermediate complex (protonated complex), which rearranges to the final complex in a slow step. All the changes made to the DOTA ligand (e.g. replacement of the acetate pendants with other pendants) resulted in a slight decrease in the kinetic inertness, except of the DOTA simple tetraamides (DOTAM, DTMA), because the complexes of these ligands dissociate slowly through acid catalyzed pathway. For the future we plan to investigate the physico-chemical properties of the complexes formed with the most important bifunctional ligands, to design and synthesize ligands for efficient complexation of Mn^{2+} ions, that may be used as safer CA's in MRI, and we also intend to focus on development of bimodal CA's.

Glikomimetikumok szintézise

TÓTH Marietta*

Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Szerves Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf. 20.

1. Bevezetés

1.1. Szénhidrátok szerepe az élő szervezetben

Az utóbbi három évtizedben a szénhidrátok biológiai szerepéről gyökeresen új felfogás alakult ki.¹ Míg korábban úgy gondolták, hogy a szénhidrátok a szervezetben csupán vázanyag, illetve (tartalék)tápanyag funkciót töltenek be, mára kiderült, hogy szerepük, jelentőségük valójában ennél sokkal nagyobb. A szénhidrátszármazékok: oligoszacharidok és konjugátumaik (glikolipidek és glikoproteinek) a főszereplői olyan, az élő sejtek felületén lejátszódó folyamatoknak, mint például a sejtadhézió, a sejtosztódás kontakt gátlása, vírusok, baktériumok, hormonok, toxinok megkötődése a sejteken, az immunválasz kialakulása, az ivarsejtek egymásra találása stb.² Az említett jelenségek minél alaposabb megértéséhez a kulcsfontosságú szénhidrátok biológiai szerepének molekuláris szintű megismerése vihet közelebb. Ezekhez a biológiai, biokémiai vizsgálódásokhoz a szénhidrátszármazékok nagyobb mennyiségére van szükség, melyek természetes forrásokból már nem izolálhatók. Ezért az adott vegyületek, illetve azok alkotóelemeinek kémiai szintézise, valamint az ezekkel szerkezetükben és vagy hatásukban analóg vegyületek (mimetikumok) előállítására a szerkezet-hatás összefüggések megismerése szempontjából elengedhetetlen.

1.2. Glikozidázok és glikozil-transzferázok

Valamennyi biológiailag jelentős szénhidrátszármazék felépítésében és lebontásában alapvető a glikozidos kötések képződése és hasadása. Az ilyen folyamatokat glikozil-transzferáz és glikozid-hidroláz (glikozidáz) enzimek katalizálják. A glikozidázok fontos szerepet játszanak számos alapvető biológiai folyamatban, mint például a tápanyaglebontás és felszívódás szabályozásában, a glikoproteinek katabolizmusában és ezek transláció utáni módosításában. A glikozil-transzferázok a szervezetben előforduló komplex szénhidrátok, glikokonjugátumok bioszintézisében vesznek részt. Feladatuk a szénhidrátmolekulák (mono- vagy oligoszacharidok) lipidekhez, fehérjékhez és más szénhidrátokhoz való kapcsolása. A glikozil-transzferáz enzimeknek egyebek mellett szerepük van a sejtadhézióban, valamint a baktériumok és növények sejtfalának bioszintézisében.³ A glikoenzimeknek ma már számos inhibitora ismert, amelyek egy része reverzibilisen, más részük pedig irreverzibilisen kötődik. A reverzibilis inhibitorok átmenetileg, de a szubsztrátumhoz képest erősebben kötődnek az enzimhez, míg az irreverzibilis inhibitorok az enzim peptidláncainak valamelyik funkciós csoportjával (csoportjaival) hoznak létre kovalens kötést. A reverzibilis és az irreverzibilis inhibitorok egyaránt széles alkalmazási területekkel rendelkeznek, melyeket alább Winchester és Fleet írása alapján foglalunk össze röviden.⁴

A glikozidázgátlók fontos szerepet játszanak a glikozidázok enzimológiájának felderítésében. Segítségükkel lehetővé válik az enzimműködés molekuláris mechanizmusának megismerése és tanulmányozása. A szubsztrátumok és a reverzibilis inhibitorok szerkezetének és hatásának összevetése alapján a működési mechanizmusra, az irreverzibilis inhibitorokkal megjelölt aminosavak azonosítása alapján pedig az aktív centrumot kialakító peptidfragmentumok szerkezetére következtethetünk. A glikozidázgátlók alkalmasak lehetnek azon biológiai folyamatok módosítására vagy blokkolására, amelyekben a glikozidáz enzimek vesznek részt. Így például a lizoszomális glikozidázok gátlása örökletes enzimhiányból származó betegségek modellezésére ad lehetőséget. A „processing” glikozidázok (a glikoproteinek transláció utáni módosításában vesznek részt) gátlásával módosított glikoproteinek szintézise valósítható meg. A glikozidázgátlók gyógyászatban való alkalmazása is nagy lehetőségeket rejt magában. Megfigyelték ugyanis, hogy mind a katabolitikus, mind a „processing” glikozidázok részt vesznek a normál sejt rákos sejté váló átalakulásában, valamint a daganatos sejt osztódásában. Sok tumoros sejt a normálistól eltérő glikozilezést mutat a glikozil transzferázok eltérő viselkedése miatt, és régóta tudják, hogy a daganatos beteg szérumában megemelkednek a glikozidáz szintek. Ennek megfelelően aktívan kutatják a glikozidázgátlók használatát a rák kezelési stratégiájaként. Szintén fontos az a tapasztalat, amely szerint a „processing” glikozidázok inhibitorai képesek megváltoztatni a vírus glikoproteinek glikozilezését, és bár ez a vírusok fertőzőképességét általánosságban nem befolyásolja, van néhány fontos kivétel. Így például a „processing” α -glikozidáz I és II néhány inhibitora lecsökkenti az AIDS kialakulásáért felelős HIV-vírus fertőzőképességét. Az ismert inhibitorok egy része előfordul a természetben, más részük pedig szintetikus eredetű. E gátlószerek a glikomimetikumok egyik fontos csoportját alkotják, melyek előállítása a modern szénhidrátkémia egyik fontos feladata. Ennek révén például terápiás vagy biotechnológiai célokra alkalmazható vegyületek nyerhetők.

2. Anhidro-aldiminek szintézise

A glikozidáz, illetve glikozil-transzferáz enzimek működési mechanizmusának megismeréséhez elengedhetetlen a megfelelő inhibitorok szintézise, ilyenek például a C-glikozil- származékok, melyek egyebek mellett anhidro-aldiminek átalakításával nyerhetők.

Annak ellenére, hogy az imin-típusú vegyületek átalakítási lehetőségei igen sokfélék – nukleofilek, valamint gyökök

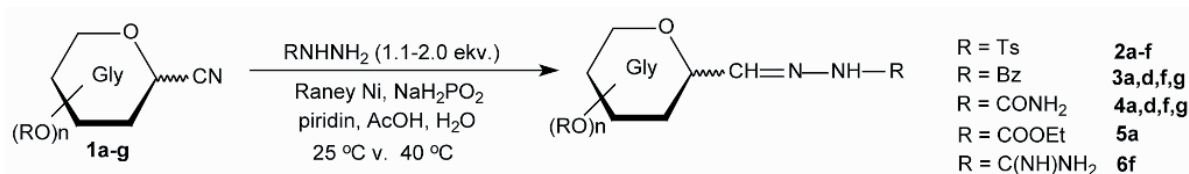
*Tel.: +36-52-512-900/22474; fax: +36-52-512-744; e-mail: toth.marietta@science.unideb.hu

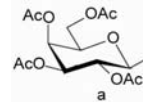
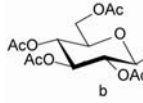
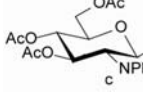
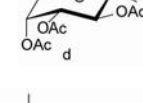
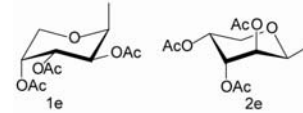
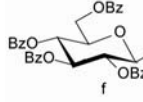
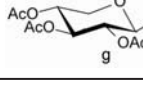
intra-, illetve intermolekuláris addíciója a C=N kötésre, cikloaddációs reakciók, Mannich-típusú reakciók, tozilhidrazonok Bamford-Stevens reakciója stb.⁵ – e vegyülettípus C-glikozil származékai (anhidro-aldiminek) csak kevésbé ismertek a szénhidrátkémia területén. Az imin típusú vegyületek leggyakrabban alkalmazott előállítás módja az aldehidek vagy ketonok N-nukleofilekkel (aminokkal, hidrazinokkal, hidroxil-aminokkal stb.) savkatalízissel végzett kondenzációs reakciója. Savra érzékeny aldehideknél lehetőség van a reakció semleges közegben való végrehajtására is.⁶ Az anhidro-aldiminek C=N kötésére történő addíciók új utakat nyithatnak számos glikobiológialilag fontos származék, mint például a C-glikozil-aminosavak, a C-glikozidok, C-diszacharidok, valamint a potenciális glikozil-transzferáz inhibitor C-glikozil-metil-foszfónátok szintézise felé. Számos lehetőséget kínálnak ezenkívül a C=N kötésre történő

cikloaddációk is, melyek fontos termékei lehetnek például a cukor- β -laktám származékok. E sokoldalú felhasználási lehetőség ellenére az anhidro-aldiminek (C-glikozil-iminek) csekély számban fordulnak elő az irodalomban, mely alapvetően a kiindulási aldehidek, a 2,6- vagy 2,5-anhidro-aldózok előállítási nehézségeivel hozható összefüggésbe.⁷⁻¹⁴ A sokféle szintézismódszer ellenére ugyanis ezen vegyületek nehezen hozzáférhetők, mivel általában több lépéses és/vagy speciális reakciókörülményeket igénylő eljárásokról van szó. Egy egyszerűbb módszer a viszonylag könnyen hozzáférhető anhidro-aldonitrilek Raney-Ni-lel, N,N-difenil-etilén-diamin jelenlétében végzett reakciója, amely azonban rossz hozamban adja a megfelelő aldehidet.¹⁴

Ez utóbbi eljárás újraértelmezésével általános módszert dolgoztunk ki nitrilek aldehid-tozilhidrazonokká történő átalakítására,¹⁵ melyet a későbbiekben kiterjesztettünk anhidro-aldonitrilekre is (1. Táblázat).¹⁶⁻¹⁸

1. Táblázat. Anhidro-aldóz-tozil-hidrazonok, -benzoi-hidrazonok, -szemikarbazonok szintézise.



Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)				
		R = Ts	R = Bz	R = CONH ₂	R = COOEt	R = C(NH)NH ₂
1		2a (90 ^a)	3a (86 ^c)	4a (54 ^c)	5a (58)	-
2		2b (60 ^b)	-	-	-	-
3		2c (58)	-	-	-	-
4		2d (73)	3d (84 ^{a,c})	4d (65 ^{a,c})	-	-
5		2e (69)	-	-	-	-
6		2f (64 ^c)	3f (90 ^{a,c})	4f (63 ^c)	-	6f (56)
7		-	3g (58 ^c)	4g (89 ^{a,c})	-	-

^a Nyerstermék.

^b 94%-os konverzió.

^c Reakciót hőmérséklet: 40 °C.

Az új „*egyáltal reakció*” során a nitrilt Raney-nikkel és nátrium-hipofoszfít jelenlétében víz–ecetsav–piridin elegyben szobahőmérsékleten vagy 40 °C-on tozil-hidrazin csapdázó ágens mellett redukáltuk. Az eljárást sikerrel alkalmaztuk számos anhidro-aldonitril (**1a-f**) esetén. A kívánt termékeket (**2a-f**) közepes és jó hozammal izoláltuk.¹⁵⁻¹⁷

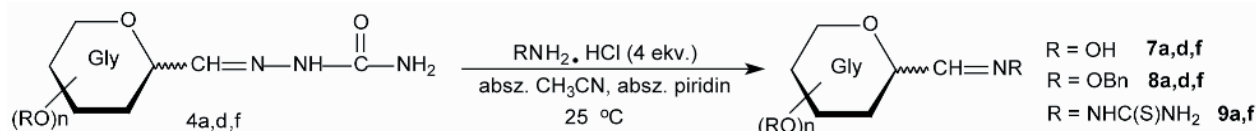
Az anhidro-aldóz-tozilhidrazonok sikeres szintézise után a reakciót kiterjesztettük egyéb imin típusú származékok előállítására is. Tozil-hidrazin helyett benzoil-hidrazint alkalmazva a **3a,d,f,g** anhidro-aldóz-benzoil-hidrazonokat,¹⁹ míg szemikarbamid jelenlétében a **4a,d,f,g** anhidro-aldóz-szemikarbazonokat,¹⁹ míg etil-karbazát és amino-guanidin jelenlétében az **5a**,¹⁹ illetve a **6f** származékot izoláltuk (1. Táblázat).

A módszer oximok, hidrazonok és fenil-hidrazonok, valamint Schiff-bázisok előállítására nem volt alkalmazható. A

kísérleti eredmények alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az anhidro-aldonitrilek könnyen átalakíthatók a megfelelő anhidro-aldóz-hidrazonokká elektronszívó szubsztituenst (pl.: $-\text{SO}_2\text{Ar}$, $-\text{COR}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$) hordozó hidrazin jelenlétében Raney-nikkel/nátrium-hipofoszfittal végzett redukció során.

Mivel szintetikus szempontból az anhidro-aldóz-oxim származékok igen jelentősek,²⁰⁻²² ezért célunk volt kidolgozni egy új, általános szintézist e vegyületek előállítására. Kísérleteink során az anhidro-aldóz-szemikarbazonokat hidroxil-amin hidroklorid, illetve *O*-benzil-hidroxil-amin hidroklorid jelenlétében alakítottuk át a megfelelő **7a,d,f** és **8a,d,f** oximokká (2. Táblázat). Az anhidro-aldóz-oximokat diasztereomer keverékként izoláltuk, oszlopkromatográfiás elválasztásukat nem sikerült megoldani.¹⁹ Az anhidro-aldóz-szemikarbazonok ecetsavban tioszemikarbaziddal végzett reakciója jó hozammal szolgáltatja a **9a**¹⁹ és **9f** származékot (2. Táblázat).

2. Táblázat. Anhidro-aldóz-szemikarbazonok átalakítása anhidro-aldóz-oximokká és *O*-benzil-(anhidro-aldóz)-oximokká.



Sorszám	Gly	Diasztereomer arány		Diasztereomer arány		Diasztereomer arány	
		(E/Z) R= OH	R= OH	(E/Z) R= OBn	R= OBn	R= NHC(S)NH ₂	
1		7 : 1	7a (65)	13 : 1	8a (96)	9a (84 ^{a,b})	
2		-	-	11 : 1	8a (90 ^a)	-	
3		5 : 1	7d (91)	5 : 1	8d (79)	-	
4		-	-	10 : 1	8d (79 ^a)	-	
5		20 : 1	7f (96)	7 : 1	8f (84)	9f (85 ^{a,c})	

^a Oldószer: AcOH.

^b Reakcióhőmérséklet: 40 °C.

^c Reakcióhőmérséklet: 70 °C.

3. *Exo*-glikálok szintézise

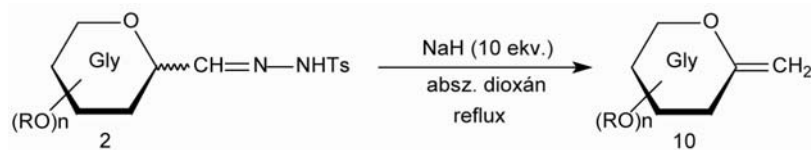
Az *exo*-glikálok (2,5- vagy 2,6-anhidro-1-dezoxi-hex- vagy -hept-1-enitok), melyek maguk is glikozidáz inhibitorok, igen fontos szénhidrátszármazékok. Gyakori kiindulási anyagok például a *C*-glikozil vegyületek, glikopiranozolidén-spiro-heterociklusok és más biológiailag fontos származékok előállításánál.²³

Az *exo*-glikálok szintézisére számos eljárás ismert az irodalomból: cukor laktonok olefinezése Tebbe reagenssel,²⁴ hidrogén-halogenid elimináció *C*-glikozil-jódmétánokból,^{25,26} glikozil-szulfonok Ramberg-Bäcklund átrendeződése,²⁷ hogy csak a leggyakrabban alkalmazott módszereket említsük. Az előbb említett eljárások azonban többnyire csak benzil vagy szilil védőcsoport mellett

alkalmazhatóak köszönhetően a gyakran igen erősen bázikus közegnek, illetve az alkalmazott fémorganikus vegyületeknek. Célunk volt tehát egy olyan általános eljárás kifejlesztése, amely acil védőcsoportok jelenléte mellett teszi lehetővé az *exo*-glikálok szintézisét.

Az *exo*-glikálok előállítását az anhidro-aldóz-tozil-hidrazonok (**2a,c,d,f**) Bamford-Stevens reakciójával végeztük (3. Táblázat). A reakció lényege, hogy az anhidro-aldóz-tozil-hidrazonokból nátrium-hidriddel sót képzünk, ebből termikus úton karbént generálunk, mely az anomer centrumon lévő C-H kötésbe ékelődve a megfelelő *exo*-glikált (**10a,c,d,f**) szolgáltatja jó hozammal.^{16,17,28}

3. Táblázat Exo-glikálok szintézise.



Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)	Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)
1		10a (82)	3		10d (86)
2		10c (74)	4		10f (72)

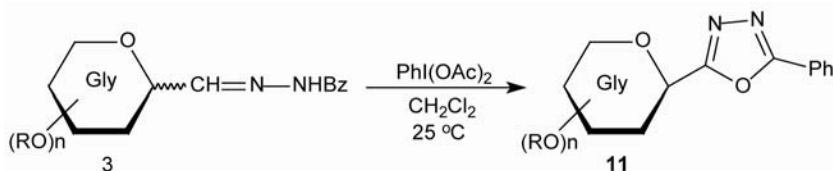
4. Anhidro-aldóz-benzoil-hidrazonok oxidatív gyűrűzárása

Laboratóriumunkban több mint egy évtizede folynak kutatások a glikogén foszforiláz enzim glükóz analóg inhibitorainak²⁹ szintézise terén. A glikogén foszforiláz enzim hatékony inhibitorai egyebek mellett az *N*-acil-(β-D-glükopiranozil)-aminok,³⁰ melyekben a cukor és az aglikon részt egy amid egység köti össze. Az irodalomból ismert, hogy az amid csoport bioizoszterei többek között az 1,3,4-oxadiazolok.³¹ Ezen előzmények alapján felmerült az igény

olyan szénhidrát analogonok szintézisére, ahol az amid egységet 1,3,4-oxadiazol gyűrűvel helyettesítjük.

Ismert, hogy az aldehid-benzoil-hidrazonok oxidatív körülmények között (pl. fenil-jodozónium-diacetát (PIDA)) 1,3,4-oxadiazolokká alakíthatók.³² Ennek ismeretében megvalósítottuk a 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (**11f**) szintézisét a megfelelő **3f** anhidro-aldóz-benzoil-hidrazonból kiindulva.³³ A reakciót a későbbiekben sikeresen kiterjesztettük egyéb cukorkonfigurációkra is (**11a,d,g** 4. Táblázat).³³

4. Táblázat. Anhidro-aldóz-benzoil-hidrazonok oxidatív gyűrűzárása.



Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)	Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)
1		11a (78)	3		11f (91)
2		11d (57)	4		11g (67)

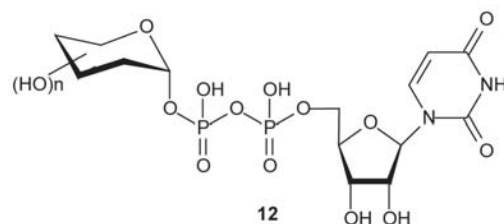
5. Terminális nitrogénjein glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok, valamint *N*-glikozilezett allofánsav-5'-uridilészterek előállítás

A glikozil-transzferáz enzimek számos alapvető biológiai folyamatban játszanak fontos szerepet. Érthető hát, hogy nagy az igény olyan molekulák szintézisére, melyek a glikozil-transzferázok potenciális inhibitorai. Ezek segítségével ugyanis egyrészt képet kaphatunk az enzimek működési mechanizmusáról, másrészt terápiás alkalmazásuk is nagy lehetőségeket rejt magában. Szerepük lehet például a rák, és egyes lizoszomális tárolási betegségek (pl. Gaucher és Tay-Sachs kór) gyógyításában.³

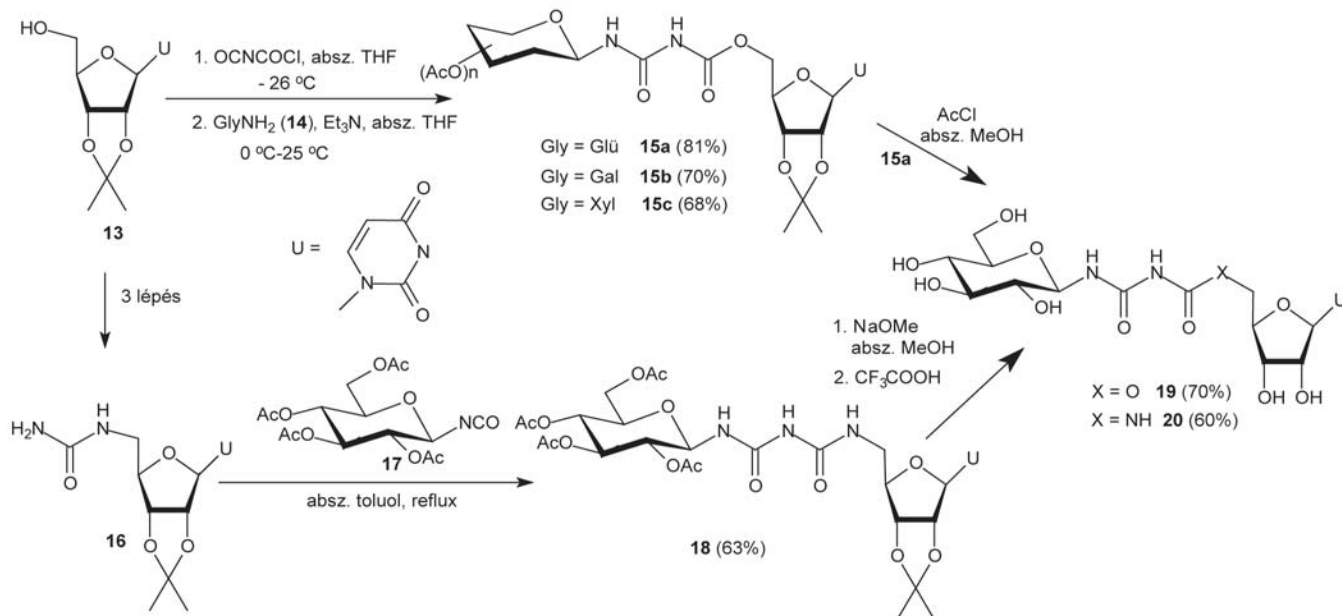
A glikozil-transzferázok természetes szubsztátumai egyebek mellett a különböző UDP-cukrok (uridil-difoszfomonoszacharidok, **12**, 1. Ábra).³⁴ Kutatásaink során a biuret és allofánsav olyan szénhidrátszármazékainak szintézisét terveztük, melyek szerkezetükben utánozzák az UDP-cukrokat.

A **15a-c** allofánsavésztereket a reakciókörülmények optimalizálása után jó hozammal izoláltuk a **13** uridin származék, a megfelelő glikopiranozil-amin (**14a-c**) és a kereskedelmi forgalomban kapható bielektrofil reagens, a klór-karbonil-izocianát reakciójában. A **15a** vegyület védőcsoportjainak eltávolítása után a **19** származékot

nyertük 70%-os hozammal.³⁵ A **18** biuret származékot a **16** karbamidból állítottuk elő 63% hozammal, majd 2 lépésben alakítottuk át a **20** védetlen származékká (2. Ábra).³⁵ Az előállított vegyületek a glikozil-transzferáz inhibitorok modell vegyületeként szolgálnak. Tervezzük a megfelelő α -D származékok szintézisét, melyek potenciális glikozil-transzferáz inhibitorok.



1. Ábra. UDP-cukrok általános képlete.



2. Ábra. Terminális nitrogénjein glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok, valamint N-glikozilezett alfofánsav-5'-uridilezettek előállítása.

Köszönetnyilvánítás

Az anhidro-aldiminek, exo-glikálok, valamint a biuret és alfofánsavészterek szintézisét az OTKA (D45927) támogatta, míg a folyamatban lévő munkák az OTKA CK77712, illetve a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 projektek keretében (utóbbi esetén az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával) valósulnak meg.

Hivatkozások

- Lehmann, J. *Carbohydrates, Structures and Biology*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**.
- Varki, A.; Cummings R. D.; Esko J. F.; Freeze, H. H.; Stanley, P.; Bertozzi, C. R.; Hart, G. W.; Etzler M. E. *Essentials of Glycobiology*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **2008**.
- Wagner, G. K.; Pesnot T. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1939-1949.
- Whinchester, B.; Fleet G. W. J. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199-210.
- Chamberlin, A. R.; Sheppeck II, J. E. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, 4953-4958.
- Dumić, M.; Korunčev, D.; Kovačević, K.; Polak, L.; Kolbah, D. In *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Klamann, D.; Hagemann, H. Eds.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1990**, 434-631.
- Szabó, I. F.; Farkas, I.; Somsák, L.; Bognár R. *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, *106*, 61.
- Reed, L. A.; Ito, Y.; Masamune S.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6468-6470.
- Dietrich, H.; Schmidt R. R. *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 161-176.
- Sánchez, M. E. L.; Michelet, V.; Besnier, I.; Genêt, J. P. *Synlett* **1994**, 705-708.
- Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 737-740.
- Dondoni, A.; Scherrmann, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7319-7322.
- López, M.-T. G.; De las Heras, F. G.; Félix, A. S. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 273-279.
- Dettinger, H.-M.; Kurz, G.; Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* **1979**, *74*, 301-307.
- Tóth, M.; Somsák, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2723-2725.
- Tóth, M.; Somsák, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 942-943.
- Tóth, M.; Kövér, K. E.; Bényei, A.; Somsák, L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4039-4046.
- Tóth, M.; Somsák, L.; Goyard, D. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, CRC Press, nyomdában
- Tóth, M.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1319-1325.
- Baker, K. W. J.; Gibb, A.; March, A. R.; Paton, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4065-4068.
- Baker, K. W. J.; Horner, K. S.; Moggach, S. A.; Paton, R. M.; Smellie, I. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8913-8916.
- Smellie, I. A. S.; Moggach, S. A.; Paton, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 95-97.
- Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263-292.
- Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395-398.

25. Brockhaus, M.; Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, 21-31.
26. Martin, O. R.; Xie, F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 141-146.
27. Griffin, F. K.; Murphy, P. V.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8179-8182.
28. Tóth, M.; Kun, S.; Somsák, L.; Goyard, D. *Carbohydrate Chemistry: Proven Methods*, CRC Press, nyomdában.
29. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysin, E. D.; Alexacou, K.-M.; Hales, J. M.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, E. S.; Oikonomakos, N. G. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933-2983.
30. Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ósz, E.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2843-2848.
31. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
32. Yang, R.-Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3381-3383.
33. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benlifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773-4785.
34. Lairson, L. L.; Henrissat, B.; Davies, G. J.; Withers, S. G. *Ann. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 521-555.
35. Tóth, M.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 163-167.

Synthesis of Glycomimetics

Recognition of the essential roles of carbohydrates in various biological events has brought about an enormous development in synthetic carbohydrate chemistry. To get better insights into the action of carbohydrate derivatives in living organisms the molecules of natural origin as well as their counterparts with similar biological effects and/or chemical structure (the so-called mimetics) need to be prepared in large amounts by chemical syntheses. The formation and cleavage of the glycosidic bonds are essential in the construction and degradation of biologically important carbohydrate derivatives. These processes are catalysed by glycosyl-transferases and glycoside-hydrolases (glycosidases). Inhibitors of these enzymes are widely used in the study of the molecular mechanism of the enzyme function and for mapping the active site. Inhibitor compounds are potent drug candidates in a variety of diseases. Although there are lots of possibilities for the transformation of imine derivatives – nucleophilic additions to the C=N bond, inter- and intramolecular addition of radicals to the C=N bond, cycloaddition reactions, Mannich-type reactions, Bamford-Stevens reaction of tosylhydrazones etc. – this type of molecules is little known in the carbohydrate field. The addition reactions can provide new routes to the synthesis of many glycobiochemically important derivatives, such as C-glycosyl-amino-acids, C-glycosides, C-disaccharides, and the potential glycosyl-transferase inhibitor C-glycosyl-methyl-phosphonates, as well. Cycloaddition reactions to the C=N bond can also be important in the synthesis of sugar--lactam derivatives. To achieve these goals we worked out a general method for the synthesis of aldehyde-tosylhydrazones from nitriles. In the new *one-pot* reaction nitriles were reduced by Raney-Ni and

sodium-hypophosphite in water–acetic-acid–pyridine in the presence of tosylhydrazine, as trapping agent. The method was applied for several anhydro-aldonitriles and the desired products were isolated in good yields.

Using benzoylhydrazine as trapping agent anhydro-aldonitriles were transformed to the corresponding benzoylhydrazone derivatives, while with semicarbazide and ethyl-carbazate the anhydro-aldose-semicarbazones and ethoxycarbonylhydrazone were prepared in good yields. The method proved not suitable for the preparation of oximes and Schiff-bases. The synthesis of *O*-benzyl-(anhydro-aldose)-oximes, anhydro-aldose-oximes, and anhydro-aldose-thiosemicarbazones was achieved by transimination reactions of anhydro-aldose-semicarbazones. The thermolytic version of the Bamford-Stevens reaction of anhydro-aldose-tosylhydrazones using NaH as base in dry dioxane at reflux temperature provided *exo*-glycals in very good yields. This method represents a new route to the synthetically and glycobiochemically important *exo*-glycals with acyl protecting groups. Oxidative ring closure reaction of anhydro-aldose-benzoylhydrazones provided 2-(β -D-glycopyranosyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole derivatives as precursors of potent glycogene phosphorylase inhibitors. As model compounds for glycosyl transferase inhibitors (5'-uridylyl)-4-(β -D-glycopyranosyl)-allophanates were prepared in the reaction of 2',3'-*O*-isopropylidene-uridine with *O*-peracetylated β -D-gluco-, galacto-, and xylopyranosylamines and OCNCOCl. The reaction of glucopyranosyl isocyanate and *N*-(2',3'-*O*-isopropylidene-5'-uridylyl)urea gave the protected biuret derivative. Deprotection of the β -D-gluco configured allophanate and biuret was carried out by standard methods.

A fémion-fehérje kölcsönhatások modellezése és szerepe a neurodegeneratív betegségek okainak felderítésében és új enziminhibitorok tervezésében

SÓVÁGÓ Imre* és FARKAS Etelka

Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf. 21.

1. Bevezetés

A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén az 1960-as években kezdődtek el azok a kutatások, amelyek kiindulópontját az aminosavak és egyszerű származékaik komplexképződési folyamatainak megismerése jelentette. Ez az időszak egyben a koordinációs kémia és ezen belül az egyensúlyi kémia virágkora volt, ami lehetővé tette, hogy az említett témakörre alapozva a 70-es években egy nemzetközileg is elismert kutatócsoport alakuljon ki. A számítástechnikában, a biokémiában és az alkalmazható analitikai módszerekben párhuzamosan végbement fejlődés azonban új kutatási irányok lehetőségét is felvetette. A korábbi koordinációs kémikusok számára ezen új kutatási irányok egyik legizgalmasabb területe a bioszervetlen kémia volt, amelynek elterjedése világszerte a XX. század utolsó harmadára esett.

Napjainkban a bioszervetlen kémia egy általánosan elfogadott határtudománynak tekinthető, amelynek önálló folyóiratai és rendszeresen ismétlődő tematikus konferenciái vannak. A területen megjelenő új szakkönyvek száma évente is több tucatra tehető, míg a vonatkozó közlemények száma már több ezres nagyságrendű. A bioszervetlen kémia, mint önálló tantárgy a legtöbb egyetem képzési rendszerébe is beépült mind az alap-, mind a mester- vagy doktorképzés területén.

A bioszervetlen kémiai kutatások célja az élő szervezetben megtalálható nem-szerves eredetű nyomelemek biológiai funkciójának megismerése, illetve az ehhez szükséges molekuláris szintű kémiai alapok feltárása. Ma már általánosan elfogadott tény, hogy ezen nyomelemek egy része nélkülözhetetlen a normális életfolyamatok fenntartása céljából (pl. Fe, Zn, Cu, Mn, Co, Se, stb.), míg más elemek toxikus hatásának kivédése a környezet védelme szempontjából jelent komoly kihívást (pl. Hg, Cd, Pb, Be, Tl, stb.). További fontos alkalmazási területet jelentenek a szervetlen vegyületekre alapozott új gyógyszerekkel (pl. rákellenes platina- és ruténiumkomplexek) vagy új gyógyászati területek kifejlesztésével kapcsolatos kísérletek (pl. metalloenzim inhibitorok). Az utóbbi években a különösen rohamosan fejlődő korszerű diagnosztikai eljárások (pl. MRI, PET, stb.) további fontos alkalmazási lehetőségeket jelentenek a bioszervetlen kémiával foglalkozók számára.

Tanszékünkön mintegy 3 évtizede folynak azok a kutatások, amelyek témája a bioszervetlen kémia tárgykörébe sorolható. Amint arra a bevezető mondattal is utaltunk ezek a kutatások az egyszerű aminosavak koordinációs

kémiájának megismerésével indultak, de a gyors technikai fejlődés az egyre összetettebb rendszerek vizsgálatát is lehetővé tette. Ennek megfelelően számos közlemény látott napvilágot a különböző tagszámú peptidok, nukleotidok valamint hidroxámsavak és származékaik komplexképző sajátságainak értelmezésére. Fontos kiemelni, hogy ezek a közlések már nem pusztán az egyensúlyi kémiai vagy termodinamikai jellemzők meghatározására irányultak, hanem a fém-ligandum kölcsönhatás szerkezeti jellemzőinek felderítését is célozták. Ezen összefoglalónak nem lehet a célja, hogy valamennyi fontosabb eredmény vagy akár csak kutatási terület részletes ismertetésére vállalkozzon. A kutatócsoport tagjai által az elmúlt 25-30 évben nemzetközi folyóiratokban publikált közlemények száma ugyanis jóval meghaladja a 200-at és mintegy két tucatra tehető a nagyobb áttekintést nyújtó összefoglaló közlemények vagy könyvfejezetek száma. Jelen összeállításban ezért csak két, egymástól független, de a megközelítési módban és az alkalmazott technikák tekintetében szorosan összefüggő kutatás főbb eredményeinek és jövőbeli lehetőségeinek ismertetésére szorítkozunk. Ezen témakörök egyike jelen fázisában szigorúan alap kutatás jellegű, mivel a napjainkban igen gyakori, de a kóros folyamatok mechanizmusát tekintve lényegében ismeretlen idegrendszeri elváltozások (pl. prion betegségek és Alzheimer-kór) molekuláris hátterének megismerését célozza. A másik vizsgálati terület az új, hidroxámsav-alapú vegyületek előállításán és komplexképző sajátságainak jellemzésén keresztül már egy a gyakorlati alkalmazás szempontjából is közelebbi fázist képvisel, főleg a szelektív enziminhibitorok tervezésén keresztül.

2. A fémionok és a neurodegeneratív betegségek lehetséges kapcsolatai

A neurodegeneratív megbetegedések legismertebb formái az Alzheimer-kór vagy Parkinson-kór már hosszú ideje ismertek, de az csak az utóbbi években vált nyilvánvalóvá, hogy ezek az elváltozások szoros kapcsolatban vannak más idegrendszeri rendellenességekkel is, mint pl. a prionbetegségek (BSE vagy közismertebb nevén kergető marhakór). Bár a felsorolt betegségek egyikének kialakulása és lefolyása sem ismert teljes bizonyossággal, és sajnos egyikük sem gyógyítható teljes mértékben, de számos közös jellemző már egyértelműen azonosítható. Ezen jellemzők között talán a leglényegesebb, hogy valamennyi ilyen betegség lefolyása a szervezetben normális körülmények között is megtalálható fehérjék konformációváltozásával,

* e-mail: sovago@science.unideb.hu

illetve az ezen fehérjékből létrejövő fehérjeaggregátumok (pl. amyloid plakkok az Alzheimer-kóros betegek esetén) képződésével van összefüggésben. Sokan ezért az idegrendszeri elváltozásokat „konformációs betegségek” néven is szokták említeni. Számos elmélet látott napvilágot ezen konformációváltozások okainak és ezáltal a betegségek kialakulásának értelmezésére vonatkozóan, de napjainkban még egyik elmélet sem képes végleges választ, és ezáltal egyértelmű kezelési stratégiát adni ezekre az elváltozásokra. Értelemszerűen adódhat a kérdés; hogyan jönnek a fémionok a képbe, ha a betegség molekuláris hátterét a fehérjeszerkezet megváltozásában keressük? A betegségek két további fontos és lényegében közös jellemzőjét emelhetjük ki ebben a tekintetben: (i) a fehérjeaggregátumok igen gyakran, szokatlanul magas koncentrációban tartalmaznak egyes egyébként létfontosságú nyomelemeket (pl. Fe, Cu, Zn), (ii) az érintett fehérjék szekvenciája a molekula jól hozzáférhető helyein tartalmaz olyan aminosavakat, amelyek kiugróan nagy fémionaffinitással rendelkeznek (pl. hisztidin).

Az a tény, hogy a peptidek és fehérjék fémion-koordinációja alapvetően megváltoztatja a biológiailag fontos molekula térszerkezetét ma már általánosan elfogadott tekinthető és számos metalloprotein/metalloenzim esetén nagyon pontosan ismert. Értelemszerűen következik ezekből a kísérleti eredményekből, hogy az említett fehérjék és azok peptidfragmenseinek koordinációs kémiai vizsgálata közelebb vihet bennünket az elváltozások okainak feltáráshoz, és ezt követően a betegségek kezelésének kimunkálásához. Két olaszországi egyetemmel való szoros együttműködésben a prion fehérje és az amyloid- β peptid komplexképződési folyamatait tanulmányoztuk az elmúlt közel 10 évben és ezen vizsgálatok főbb megállapításait összegezzük a következő két alfejezetben.

2.1. A prion fehérje peptidfragmenseinek komplexképződési folyamatai

A prion fehérje egy közel 250 aminosavból álló sejtfelületi glikoprotein, amely megtalálható minden emlős szervezetében. Pontos biológiai funkciója nem ismert, de újabban egyre többen valószínűsítik, hogy a réznek a sejtmembránon történő átjutásában, illetve a rézionok koncentrációjának szabályozásában és ezáltal a reaktív oxigénradikálok elleni védelemben van szerepe. A fehérje N-terminális része rendezetlen, míg a további tartományok α -helixben gazdag struktúrával jellemezhetők. A fehérjének ez a formája (PrP^C) könnyen oldható, lebontható és veszélytelen. Májig nincs egyetértés abban, hogy mi a kiváltó oka annak a konformációváltozásnak, ami a β -redőkben gazdag kóros formát eredményezi (PrP^{Sc}), amely semmiben nem oldódik, nem lebontható és felhalmozódása a neuronok pusztulását okozza. A prion betegségeknek az ember és más emlős állatok esetén számos formája ismert, de szerencsére az előfordulásuk viszonylag ritka. Fontos ugyanakkor megemlíteni, hogy ezen betegség jelentőségét elsősorban a fertőző jellege okozza illetve, hogy ezen fertőzések terjedésével szemben meglehetősen nehéz/költséges védekezni. A prion, mint fertőző ágensek egy új formájának felfedezéséért 1997-ben Stanley Prusiner amerikai orvosprofesszor Nobel díjat kapott.¹ A prion hipotézis lényege, hogy a megváltozott konformációjú kóros fehérje templátként működik és elsőségi a normális molekulák konformációváltozását (PrP^C \rightarrow PrP^{Sc}).

A prion betegség terjedésének újszerűsége a vizsgálatok sorát indította el és ma már nagyszámú összefoglaló munka is megjelent ebben a témakörben. A komplexképződési folyamatok tanulmányozása²⁻⁵ is kiemelt helyen szerepel ezekben a vizsgálatokban, amit elsősorban a fehérje aminosav szekvenciájával lehet magyarázni. Az emberi prion fehérje (human prion protein, HuPrP) összesen 10 hisztidin aminosavat tartalmaz, amelyek közül 6 a fehérje rendezetlen N-terminális tartományában található. Az elmúlt 10-15 évben számos kutatócsoport tanulmányozta ennek a fehérjének és különböző fragmenseinek réz(II)ionnal való komplexképződési folyamatait és általánosan elfogadottnak tekinthető, hogy az úgynevezett „oktarepeat domain” tekinthető az elsődleges fémkötőhelynek.^{6,7} Az oktarepeat négy ismétlődő oktapeptidből épül fel, (PHGGGWGQ)₄, azaz összesen 4 hisztidint tartalmaz és ennek megfelelően 4 réz(II)ion megkötésére képes. A további vizsgálatok azonban kiderítették, hogy a fehérje több mint négy rézionot tartalmazhat, azaz a molekula további részei is fémkötőhelyek lehetnek. Kutatócsoportunk ezen a ponton kapcsolódott a világszerte nagy intenzitással folyó vizsgálatokba és elsődleges célunk a kutatásoknak az alább részletezett irányokba történő kiterjesztése volt:

- (i) A fehérje rendezetlen tartománya az oktarepeat mellett további 2 hisztidint (H96 és H111) tartalmaz, amelyek potenciális kötőhelyek lehetnek,
- (ii) Az oktarepeat hisztidinek és a H96, H111 aminosavak közvetlen környezete jelentősen különbözik, így fémkötőképességük is jelentősen különböző lehet,
- (iii) A réz(II)ionoknak meghatározott helyeken való kötődése befolyásolhatja a további réz(II)ionok kapcsolódását (pl. kooperativitás vagy anti-kooperativitás révén), ami indokolta a különböző tagszámú fragmensek és mutánsok szisztematikus vizsgálatát,
- (iv) A korábbi irodalmi adatok szinte kizárólag a réz(II)ionnal való komplexképződési folyamatok megismerésére irányultak. A peptid koordinációs kémiájára vonatkozó saját kutatásaink alapján azonban nyilvánvaló volt, hogy a peptidek más átmenetifémionokkal is stabilis kölcsönhatásra képesek, ami indokolta az egyes fragmensek fémionszelektivitásának tanulmányozását is.⁸

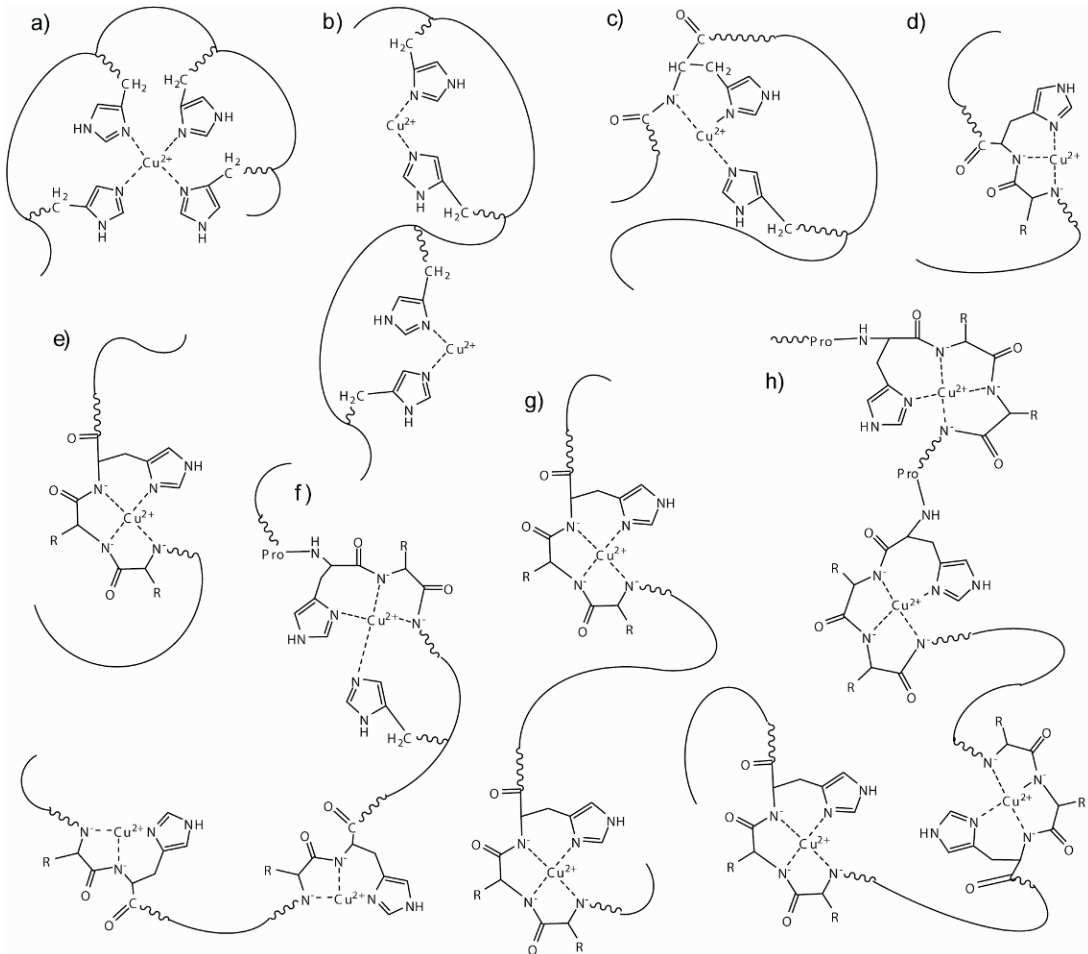
A fenti célkitűzések megválaszolása érdekében mintegy 20 peptid komplexképződési folyamatait tanulmányoztuk, amelyek 4-39 aminosavat és 1-4 hisztidint tartalmaztak, beleértve az oktarepeaten belüli és kívüli tartományokat. A fémionok tekintetében a vizsgálatokat a réz(II)ionok mellett a cink(II), nikkell(II), mangán(II), kobalt(II) és palládium(II) komplexekre is kiterjesztettük. Ezen vizsgálatok döntő részét az elmúlt években már publikáltuk,⁹⁻¹⁴ így e helyen csak a fontosabb eredmények összegzésére és az általánosítható következtetések levonására törekszünk.

- A hisztidin imidazolil-N donoratomok tekinthetők az elsődleges réz(II)ion koordinációs helynek valamennyi peptid esetén. Több hisztidint tartalmazó molekulákkal ez a folyamat makrokelátok kialakulását eredményezi (1.a és b. ábra), amelyek stabilitása a donoratomok számától és térbeli viszonyától egyaránt függ.¹⁵

- A pH növelésével bekövetkezik a peptidamidcsoportok deprotonálódása és fémionkoordinációja. Az első két amidcsoport deprotonálódása kooperatív és pH = 5,5-7,0

tartományban játszódik le, míg a harmadik amidcsoport csak enyhén lúgos közegben koordinálódik (1.c.-e. ábrák). Ezekben a komplexekben akár valamennyi hisztidin

független kötési helynek tekinthető és a peptidok maximum annyi rézion megkötésére képesek, ahány hisztidint tartalmaz a szekvencia (1.f.-h. ábrák).



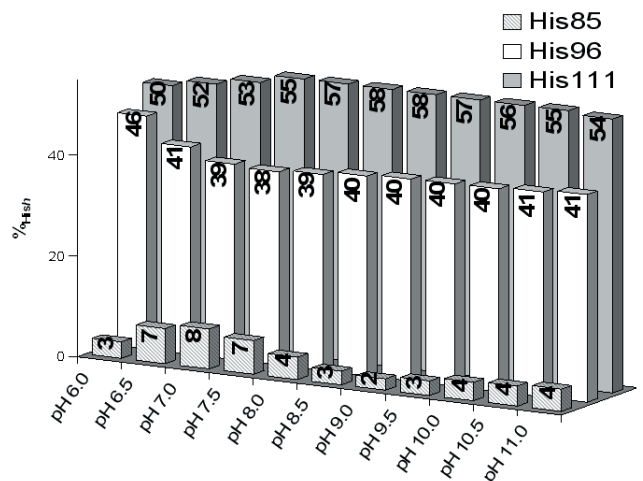
1. Ábra. A Cu(II)-HuPrP(76-114) rendszerben képződő komplexek lehetséges szerkezetei.

- A stabilitási állandók összevetéséből megállapítható volt, hogy az oktarepeat tartományon kívül elhelyezkedő hisztidinek fémionkötő képessége nagyobb, mint az oktarepeaten belülieké. Ezt a jelenséget a kelátgyűrűk eltérő tagszámával értelmeztük. Az oktarepeat esetén a prolin jelenléte miatt csak a hisztidinhez képest C-terminális irányban lévő amidnitrogének kapcsolódhatnak, ami héttagú kelátot eredményez, szemben a H96 vagy H111 kötési helyekkel megvalósuló hattagú keláttal.

- A független hisztidin koordinációs helyek többmagvú komplex kialakulását is lehetővé teszik. A statisztikai megfontolásokkal egyezésben a többmagvú komplexek már ekvimoláris oldatokban is jelen vannak, rézion fölöslege esetén pedig a többmagvú komplexek képződése közel 100 %.

- Ekvimoláris mintákban a független koordinációs helyek koordinációs izomerek jelenlétét is lehetővé teszik. Ezek aránya nagyjából megfelel az egyes monohisztidin peptidok rézionaffinitása alapján számítható arányoknak. Ezt szemlélteti a 2. ábra, amelyen a Cu(II)-HuPrP(84-114) rendszer fémioneloszlását mutatjuk a 3 kötőhely (H85, H96, H111) között.

- Megállapítottuk, hogy a prion peptidfragmensek számos egyéb átmenetifémvel is komplexet képezhetnek és a



2. Ábra. A rézionok megoszlása a független kötési helyek között a Cu(II)-HuPrP(84-114) rendszerben.

kétértékű fémionok stabilitási sora az alábbiak szerint alakul: Pd(II) > Cu(II) > Ni(II) > Zn(II) > Cd(II) ~ Co(II) > Mn(II). A felsorolt fémionok közül azonban csak a Pd(II), Cu(II) és Ni(II) ionok képesek indukálni az amidcsoportok deprotonálódását és fémion koordinációját, míg a többi

esetben az imidazolnitrogének kapcsolódása kizárólagos.

- A többmagvú komplexek képződését a nikkell(II)ionokkal is kimutattuk. A két fémion kötődésének preferenciája azonban különbözőnek bizonyult: a réz(II)ionra $H111 > H96 > H85$, míg a nikkelle $H96 > H111 > H85$ sorrendet kaptunk.

- A Cu(II)-Ni(II)-peptid és/vagy Cu(II)-Zn(II)-peptid rendszerekben vegyesfém komplexek kialakulása is lehetségesnek bizonyult. Megállapítottuk, hogy sem a nikkell(II)- sem a cink(II)ionok nem képesek a rezet kiszorítani a komplexekből, de mindkét fémion átrendezheti a réz(II)ionok koordinációs helyek közötti megoszlását.

2.2. Az amiloid- β peptid komplexképződési folyamatai réz(II)-, nikkell(II)- és cink(II)ionokkal

Az Alzheimer-kórt a neurodegeneratív betegségek leggyakoribb és legismertebb formájaként szokás említeni. Már napjainkban is az időskorú lakosság igen jelentős hányadát érinti, de az emberi életkor várható hosszabbodásából adódóan egyes becslések szerint a XXI. század 3. évtizedére csak az Egyesült Államokban már több, mint tízmillió beteggel lehet számolni. Egy korábbi magyar nyelvű ismeretterjesztő cikkünkben már beszámoltunk a betegség főbb klinikai és molekuláris jellemzőiről,¹⁶ így e helyen csak a leglényegesebb információk és saját kutatási eredményeink ismertetésére szorítkozunk. A betegség jellemző tüneteinek első leírása Alois Alzheimer (1864-1915) német orvosprofesszor nevéhez fűződik. A betegség molekuláris hátterét csak jóval később sikerült azonosítani, de ma már általánosan elfogadott, hogy egy 40-42 aminosavból álló polipeptid aggregációja (amiloid plakkok képződése) jelenti a közvetlen kiváltó okot. Az amiloid- β peptid ($A\beta_{42}$) egy jóval nagyobb tagszámú fehérje, az amiloidprekursor-protein (APP) rendellenes hasadásával jön létre. Sajnos sem a kóros folyamat beindulásának közvetlen kiváltó oka, sem a betegség biztos gyógyításának módja nem ismert jelenleg, így érthető, hogy a témakörben világszerte kiterjedt kutatások folynak.

A 42 aminosavból álló polipeptid és kisebb fragmenseinek koordinációs kémiai vizsgálatát két tényező is indokolja: (i) analitikai eredmények igazolják, hogy az amiloid plakkokban az agy egyéb területeihez képest jelentősen megnövekedett fémion-koncentráció (főleg réz és cink) mérhető, (ii) a polipeptid aminosav szekvenciája egyértelműen alkalmasnak látszik az átmenetifém-ionokkal való stabilis komplexképzésre. Saját kutatásaink ezen utóbbi tényre alapozva kezdődtek. A szekvencia részletesebb tanulmányozásából az is kiderült, hogy a fémionokkal való kölcsönhatás szempontjából az N-terminális részt alkotó 16 aminosav a meghatározó jelentőségű. Ennek megfelelően az $A\beta(1-16)$ hexadekapeptid és ennek kisebb fragmenseinek vizsgálatára koncentráltunk. Fontos megemlíteni, hogy maga 16 aminosavból álló peptid és fémkomplexei rosszul oldódnak, ezért a vizsgálatok nagyobb részét a polietilén-glikol konjugátummal $A\beta(1-16)$ -PEG végeztük. A réz(II), cink(II) és nikkell(II) ionokkal folytatott kutatások főbb eredményeit már publikáltuk,¹⁷⁻¹⁹ ezért ezen vegyületcsoporttal kapcsolatban is csak a főbb megállapítások ismertetésére szorítkozunk.

- Az amiloid- β peptid és a prion fehérje peptidfragmenseinek komplexképződési folyamatai sok tekintetben hasonlóak,

de számos jelentős különbség is megemlíthető. Ezek a különbségek abból fakadnak, hogy a prion peptidekben a hisztidinek szinte kizárólagos fémkötőhelyet jelentenek és más, a fémionokkal való kölcsönhatás szempontjából jelentős aminosavak nincsenek. Ezzel szemben az $A\beta(1-16)$ a három hisztidin (H6, H13, H14) mellett szabad terminális aminosocsoportot, két aszparaginsavat, két glutaminsavat és egy tirozint is tartalmaz, amelyek mind hozzájárulhatnak a fémion-koordinációhoz.

- Az előzőeknek megfelelően az amiloid- β peptid komplexeinek termodinamikai stabilitása kiugróan nagy. A megnövekedett stabilitás a réz(II)- és nikkell(II)komplexekre is igaz, de különösen szembetűnő a cink(II)ionnal való kölcsönhatás esetén.

- Az amiloid- β peptid maximum 4 rézion felvételére képes, amelyek kötési helyeit a terminális-NH₂, és a H6, H13, H14 hisztidin imidazolnitrogének jelentik. Ezen elsődleges donorcsoportok kötődése minden esetben indukálja a szomszédos amidcsoportok deprotonálódását és fémion-koordinációját is.

- Az amiloid- β peptid maximum 3 cink(II)ion megkötésére képes és ebben az esetben is a hisztidinek az elsődleges kötési helyek. A prion fragmensekre kapott eredményekkel szemben azonban az amidnitrogének is részt vesznek a cink(II)ionokkal való kölcsönhatásban.

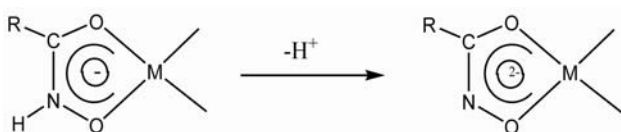
- Nikkell(II)ionnal csak kétmagvú komplexek képződhetnek, és a terminális aminosocsoport valamint a H13/H14 aminosavak az elsődleges kötési helyek.

- A fenti eredmények szerint többmagvú komplexek mindhárom fémionnal képződhetnek, ami a vegyes fémkomplex kialakulását is lehetővé tette. Ezek képződése különösen kedvező volt a Cu(II)-Zn(II) rendszerekben mivel a réz(II) és cink(II)ionok koordinációs preferenciája különböző: a réz(II) a terminális aminosocsoportot, míg a cink(II) a szomszédos hisztidineket preferálja.

3. Hidroxámsavak fémmegkötő sajátságai

A hidroxámsavak fémmegkötő sajátságaihoz kapcsolódóan oldategyensúlyi kutatások a Tanszéken mintegy két évtizede kezdődtek az aminosavakkal és peptidekkel kapcsolatos korábbi oldategyensúlyi eredményekre építve, azokból a karboxilcsoport átalakítása révén hidroxámsav származékokat kialakítva. A hidroxámsavak azon túlmenően, hogy a sziderofórok egyik típusaként a mikroorganizmusok vasfelvételében alapvető szerepet játszanak^{20,21} a magasabbrendű élőlényekben is számos biológiai hatással bírnak. Ezek közül a metalloenzim inhibíciós hatás (pl. ureázokra^{22,23} matrix metalloproteinázokra (MMP-k)^{24,25}, peroxidázokra²⁶ gyakorolt inhibíciós hatás), illetve a potenciális gyógyászati jelentőség különösképpen felkeltette a kutatók érdeklődését. Ma is több hidroxámsav bír gyógyászati jelentőséggel, de közülük minden bizonnyal a trihidroxámsav típusú természetes sziderofór, a deszferrioxamin B (DFB) a legismertebb, melyet évtizedek óta alkalmaznak a Thalassemiás betegek gyógyításában a vasfelesleg eltávolítására, valamint egyéb toxikus fémionok szervezetből történő kivonására^{27,28}. Minden fentebb említett biológiai szerep, hatás, gyógyászati alkalmazás kétséget kizáróan a hidroxámsavcsoport(ok) erős fémmegkötő sajátságával van kapcsolatban, ezért is van különös jelentősége a hidroxámsavak fémmegkötő sajátságai tanulmányozásának.

A hidroxámsavak jellemző funkciós csoportja ($-\text{CO}(\text{R}_N)\text{NOH}$) a mérhető pH-tartományban egy proton leadására képes és ez a disszociációs folyamat fémion távollétében általában a pH 7.5 – 10.0 tartományban játszódik le. Fémion azonban a protont már kisebb pH-n, pl. Fe^{3+} -ion már részben pH 1 alatt is, leszoríthatja és ezáltal jellemzően az un. hidroxamát típusú stabilis 5-tagú kelát képződik (**I**). Amennyiben az $\text{R}_N = -\text{H}$, az a fémion elektronszívó hatása folytán a koordinált hidroxamátban deprotonálódhat, ami a még nagyobb stabilitású, un. hidroximát kelátot eredményez (**II**). Ilyen kelát képződését Cu^{2+} -komplexekben pH 10 felett elsőként közöltünk az irodalomban²⁹, majd megjelenését néhány más fémionnal is bizonyítottuk, pl., Mo(VI) -komplexeknél már pH 6 körül képződhet³⁰.



3. Ábra. Kötésmódok a hidroxamát és hidroximát kelátokban.

Tekintve, hogy a hidroxámsavak fémmegkötő sajátosságait számos körülmény befolyásolja, mint például a molekulában megtalálható egyéb donoratom(ok), ezért a Tanszékünkön végzett kutatások célja a hidroxámsavak fémmegkötő sajátosságait befolyásoló, valamint a megkötés szelektivitását befolyásoló tényezők minél szélesebb körű felderítése. A kapott eredmények fontosak lehetnek pl. a hidroxámsavak metalloenzim inhibíciós hatásának teljesebb megértése érdekében, vagy új, célzott biológiai hatással bíró hidroxámsav alapú molekulák tervezésénél.

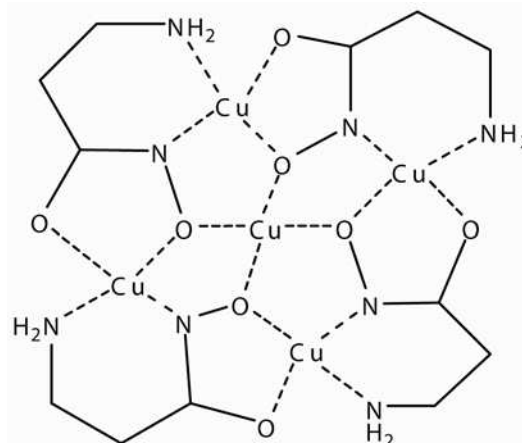
A Debrecenben ezideig vizsgált hidroxámsavak az alábbiak szerint csoportosíthatók:

- A metalloenzim inhibíció molekuláris hátterének mélyebb megértése, valamint potenciális enziminhibitorok kutatása érdekében előállított/vizsgált molekulák: (i) egyszerű monokarbonsavak hidroxámsav származékai, (ii) aminosavak hidroxámsav származékai (aminohidroxámsavak), valamint imidazol analógjaik, illetve (iii) peptidhidroxámsavak.
- Potenciális fémkivonó ágensekként vizsgáltuk két természetes sziderofór (deszferrioxamin B és deszferrikoprogén), valamint a deszferrioxamin B számos előállított dihidroxámsav modelljének fémmegkötő sajátosságait.

A tanulmányozott fémionok között elsőként említhető a Fe(III) ion, melyet a természetes sziderofórok igen nagy szelektivitással képesek komplexbe vinni, a Mo(VI) , melynek mikroorganizmusokbeli felvételénél ugyancsak feltételezett a sziderofórok szerepe, továbbá a metalloenzimek katalitikus centrumában gyakran előforduló $2+$ oxidációs állapotú $3d^5$ - d^{10} átmeneti fémionok (Mn(II) , Fe(II) , Co(II) , Ni(II) , Cu(II) , Zn(II)), valamint néhány toxikus fémion (pl. Al(III) , Pb(II)), illetve az esszenciális Ca(II) , Mg(II) . Újabban előállításra és karakterizálásra kerültek új potenciális gyógyászati jelentőségű Ru(II) félszandvics típusú hidroxamát komplexek is. A hidroxámsavak fémmegkötő sajátosságait vizsgálva nemzetközi folyóiratokban közölt közleményeink száma jóval meghaladja az 50-et, így e dolgozat keretein belül egyetlen témakör, a metalloenzim inhibitor-modell aminohidroxámsavak átmenetifém (elsősorban Ni(II)),

Cu(II) - és Zn(II) -komplexeire vonatkozó néhány eredmény kerülhet csupán rövid bemutatásra.

A hidroxámsavak által kifejtett metalloenzim inhibíció egyértelműen a kompetitív gátlás mechanizmusa szerint értelmezhető, ahol a szubsztrát-analóg inhibitor molekula hidroxamátcsoportja révén a katalitikus centrumbeli fémionhoz koordinálódik, meggátolva ezáltal a szubsztrátnak a kapcsolódását. Lényegi molekulaelemek tehát a "fém-kötő" csoport (gyakran hidroxamát), valamint az enzim potenciális alkötőhelyeivel kölcsönhatásba lépni képes, azaz a szelektivitás szempontjából fontos molekularészek. A témakörben tanulmányozott néhány egyszerűbb aminohidroxámsav illetve imidazol-analóg képletét az 1. táblázat mutatja. Látható, hogy e molekulák a hidroxámsavcsoporton kívül α -, vagy β -helyzetben legalább egy amino- (illetve imidazol)csoportot tartalmaznak, továbbá a hidroxamát-N szubsztituense (R_N) lehet hidrogen, vagy metilcsoport. Ezen ligandumok Ni(II) -, Cu(II) - és Zn(II) -komplexeire kapott főbb eredmények az alábbiak: (i) Amennyiben az α - és β -aminosavak terminális aminocsoportja kelátot képezhet a deprotonálódása után koordinálódni képes hidroxamát-N-nel, akkor akár teljesen alárendeltté is válhat a hidroxamát-típusú (O,O)-koordinációs mód. Ez legkifejezettebb a Ni(II) esetén, mely fémionhoz az α -Alaha csak amino- és hidroxamát-N donorjai révén koordinálódik, de még a β -Alaha-val is domináns a nitrogének általi koordináció^{31, 32}. A Cu(II) ion és az α -Alaha kölcsönhatásában is csupán átmeneti tartományban (pH 3.5-5.5 között) van vegyes koordinációs mód, mely részben többmagvú komplex képződéséhez vezet. E fölötti pH-n viszont már itt is csak a nitrogének koordinálnak.³² Különösen érdekesek a Cu(II) - β -Alaha rendszerre vonatkozó eredmények, melynél az irodalomban elsőként közöltük egy $[\text{Cu}_5\text{H}_4\text{L}_4]^{2+}$ összetételű, fémkorona típusú komplex széles pH-tartománybeli kizárólagos képződését oldatban és szilárd fázisban egyaránt³³. Zn(II) ionnal különféle kötési izomerek jelennek meg.³¹



4.Ábra. A Cu(II) - β -alaninhidroxámsav rendszerben a pH 4-9 tartományban kizárólagosan képződő $[\text{Cu}_5\text{H}_4\text{L}_4]^{2+}$ összetételű fémkorona típusú komplex.

Amennyiben az N-metil származékokat előállítva a hidroxamát nitrogéneket, mint donoratomokat kiiktatjuk, tehát azok a koordinációban nem vehetnek részt, a β -származékkal ($N\text{-Me-}\beta\text{-Alaha}$) már valóban csak

a hidroxamát általi koordináció figyelhető meg, de a Cu(II)-*N*-Me- α -Alaha esetén még továbbra is lényeges marad az amino-N koordinációban játszott szerepe és meghatározó az a koordinációs mód, ahol az amino-N és a hidroxamát oxigén képez egy 6-tagú kelátot³⁴. A nagy bázicitású aminocsoportot a számottevően kisebb

bázicitást mutató imidazolra cserélve, a hidroxamát szerepe méginkább, már a komplexképződés savas pH tartományában is, visszaszorul. Ezen származékokban a fémiont elsődlegesen megkötő (horgony) szerepét is már egyértelműen az imidazol-N tölti be. További eltérés, hogy a β -Alaha imidazol-analógiájával nem csupán a Cu(II)ion,

1. Táblázat. Néhány aminosav és imidazol analógiájuk képlete.

(Z) (E)

Ligandumok	R_C	R_N
L- α -alaninhidroxámsav (α -Alaha)		-H
L-N-Metil- α -alaninhidroxámsav (<i>N</i> -Me- α -Alaha)		-CH ₃
β -alaninhidroxámsav (β -Alaha)		-H
<i>N</i> -Metil- β -alaninhidroxámsav (<i>N</i> -Me- β -Alaha)		-CH ₃
Imidazol-4-karbohidroxámsav (<i>Im</i> -4- <i>Cha</i>)		-H
<i>N</i> -Metil-imidazol-4-karbohidroxámsav (<i>N</i> -Me- <i>Im</i> -4- <i>Cha</i>)		-CH ₃
Imidazol-4-acetohidroxámsav (<i>Im</i> -4- <i>Aha</i>)		-H

hanem a Ni(II)- és Zn(II)ionok is képeznek fémkorona típusú komplexet³⁴.

A fent részletezett eredmények azt mutatják, hogy amennyiben az $R_N \neq -H$, a β -aminosavak hidroxámsav származékaival, illetve azok imidazol-analógiáival már dominánsá válik a hidroxamát-(O,O) koordináció. Amennyiben azonban $R_N = -H$, sem az α -, sem a β -származékokban nem játszik mérhető szerepet a hidroxamát-(O,O) kelát a Ni(II)-, Cu(II)- és Zn(II)ionokkal való komplexképzésben. Sőt, amint azt mások eredményei³⁵ és saját³⁶ legújabb eredményeink is mutatják, még a γ -helyzetben elhelyezkedő amino-, vagy imidazolcsoport is erősen befolyásolhatja a koordináció módját. Így például, Cu(II)ionnal a γ -aminovajsav hidroxámsav származéka³⁵ és a Z-védett hisztidin hidroxámsav származéka³⁶ is fémkorona típusú komplexet képez. Meglepően, ezekben az igen nagy stabilitású komplexekben csatolt 5- és 7-tagú kelátok kapcsolják össze a fémionokat.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetet mondani a Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport valamennyi korábbi és jelenlegi tagjának, akik a közleményben összefoglalt kutatásokban eredményesen közreműködtek: Dr. Várnagy Katalin és Dr. Buglyó Péter egyetemi docensek, Dr. Nagy Zoltán, Dr. Ósz Katalin és Dr. Enyedy Éva Anna egyetemi adjunktusok, Dr. Kállay Csilla és Dr. Józai Viktória posztdoktorok, Szőke József és Dr. Bátka Dávid okleveles vegyészek, Dr. Csapó Edit tudományos munkatárs, valamint Turi Ildikó, Timári Sarolta, Józsa Éva, Bíró Linda, Szabó Orsolya PhD hallgatók. A kutatások anyagi támogatásáért az OTKA 48352, OTKA T034674, OTKA T049652, OTKA-NKTH 77586, OTKA PD 72321, TAMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007 kutatási pályázatoknak és az MTA-CNR valamint Tét magyar-portugál P-5/01, P-7/03, Port-1/2005 kétoldalú együttműködési programoknak tartozunk köszönettel.

Hivatkozások

- Prusiner, S.B. *Science*, **1997**, 278, 245.
- Millhauser, G.L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 79.
- Brown, D.R.; Kozłowski, H. *Dalton Trans.* **2004**, 1907.
- Crichton, R.R.; R.J. Ward, R.J. *Metal-based Neurodegeneration*, Wiley, Chichester. **2006**.
- Kozłowski, H.; Brown, D.R.; Valensin, G. *Metallochemistry of Neurodegeneration*, RSC Publishing, Cambridge. **2006**.
- Łuczowski, M.; Kozłowski, H.; Stawikowski, M.; Rolka, K.; Gaggelli, E.; Valensin, D.; Valensin, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2269.
- Burns, C.S.; Aronoff-Spencer, E.; Dunham, C.M.; Lario, P.; Avdievich, N.I.; Antholine, W.E.; Olmstead, M.M.; Vrieling, A.; Gerfen, G.J.; Peisach, J.; Scott, W.G.; Millhauser, G.L. *Biochemistry*, **2002**, 41, 3991.
- Sóvágó, I.; Ósz, K. *Dalton Trans.* **2006**, 3841.
- Jószai, V.; Nagy, Z.; Ósz, K.; Sanna, D.; Di Natale, G.; La Mendola, G.; Pappalardo, G.; Rizzarelli, E.; Sóvágó, I. *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, 100, 1399-1409.
- Di Natale, G.; Grasso, G.; Impellizzeri, G.; La Mendola, D.; Micera, G.; Mihala, N.; Nagy, Z.; Ósz, K.; Pappalardo, G.; Rigó, V.; Rizzarelli, E.; Sanna, D.; Sóvágó, I. *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 7214-7225.
- Grasso, D.; Grasso, G.; Guantieri, V.; Impellizzeri, G.; La Rosa, C.; Milardi, D.; Micera, G.; Ósz, K.; Pappalardo, G.; Rizzarelli, E.; Sanna, D.; Sóvágó, I. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 537-547.
- Ósz, K.; Nagy, Z.; Pappalardo, G.; Di Natale, G.; Sanna, D.; Micera, G.; Rizzarelli, E.; Sóvágó, I. *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 7129-7143.
- Di Natale, G.; Ósz, K.; Nagy, Z.; Sanna, D.; Micera, G.; Pappalardo, G.; Sóvágó, I.; Rizzarelli, E. *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 4239-4250.
- Turi, I.; Kállay, C.; Szikszai, D.; Pappalardo, G.; Di Natale, G.; De Bona, P.; Rizzarelli, E.; Sóvágó, I. *J. Inorg. Biochem.*, **2010**, 104, 885-891.
- Kállay, C.; Várnagy, K.; Malandrinos, G.; Hadjiladis, N.; Sanna, D.; Sóvágó, I. *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, 362, 935-945.
- Ósz, K.; Lente, G.; Sóvágó, I. *Természet Világa*, **2009**, 140, 547-550.
- Damante, C.A.; Ósz, K.; Nagy, Z.; Pappalardo, G.; Grasso, G.; Impellizzeri, G.; Rizzarelli, E.; Sóvágó, I. *Inorg. Chem.*, **2008**, 47, 9669-9683.
- Damante, C.A.; Ósz, K.; Nagy, Z.; Pappalardo, G.; Grasso, G.; Impellizzeri, G.; Rizzarelli, E.; Sóvágó, I. *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 10405-10415.
- Józsa, É.; Ósz, K.; Kállay, C.; De Bona, P.; Damante, C.A.; Pappalardo, G.; Rizzarelli, E.; Sóvágó, I. *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 7046-7053.
- Crumbliss, A.L., in *Handbook of Microbial Iron Chelates*, (Ed.: Winkelmann G.), CRC, New York, **1991**.
- Albrecht-Gary, A-M., Crumbliss, A. L., in *Metal Ions in Biological Systems*, vol. 35 (Eds.: Sigel, A., Sigel, H.), Marcel Dekker, New York, **1998**.
- Benini, S.; Rypniewski, W. R., Wilson, K. S., Miletto, S., Ciurli, S., Mangani, S., *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, 5, 110.
- Muri, E. M. F., Mishra, H., Avery, M. A., Williamson, J. S., *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1977.
- Muri, E. M. F., Nieto, M. J., Sindelar, R. D., Williamson, J. S., *Current Med. Chem.* **2002**, 9, 1631.
- Puerta, D. T., Cohen, S. M., *Current Topics in Med. Chem.* **2004**, 4, 1551.
- Tsukamoto, K.; Itakura, H.; Sato, K.; Fukuyama, K.; Miura, S.; Takahashi, S.; Ikezawa, H.; Hosoya, T. *Biochemistry*, **1999**, 38, 12558.
- Liu, Z. D., Hider, R. C., *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232, 151.
- Kalinowski, D. S., Richardson, D. R. *Pharm. Rev.*, **2005**, 57, 547.
- Farkas, E., Kozma, E., Pethő, M., Herlihy, K.M., Micera, G., *Polyhedron*, **1998**, 17, 3331.
- Farkas, E., Csóka, H., Tóth, I., *Dalton Trans.*, **2003**, 1645.
- Kurzak, B., Kozłowski, H., Farkas, E., *Coord. Chem. Rev.*, **1992**, 114, 169.
- Farkas, E., Szőke, J., Kiss T., Kozłowski, H., Bal, W., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1989**, 2247.
- Kurzak, B., Farkas, E., Glowiak, T., Kozłowski, H., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1991**, 163.
- Farkas, E., Bátka, D., Csapó, E., Buglyó, P., Haase, W., Sanna, D., *Polyhedron*, **2007**, 26, 543.

Modelling the interactions of metal ions with proteins and their role in the development of neurodegenerative disorders and design of new enzyme inhibitors.

Two major areas of the research performed in the Bioinorganic Chemistry Research Group of the Department of Inorganic and Analytical Chemistry at the University of Debrecen are described in the paper. The first subject covers the studies on the role of metal ions in neurodegeneration. The neurodegenerative disorders are often called as conformational diseases because the development of the disorders is linked to the conformational changes of the corresponding proteins. Metal complexes of the peptide fragments of prion proteins and amyloid- β were studied by the combined application of potentiometric and spectroscopic techniques. The results revealed the high copper(II) binding affinity of all peptide fragments, but the outstanding zinc(II) binding of amyloid fragments has also been justified. It was found in all cases that neither nickel(II) nor zinc(II) coordination can replace copper(II) ions in the complexes, but both metal ions can significantly change the distribution of copper(II) ions among the available binding sites.

The second subject focuses on metal complexation of various hydroxamic acids ($R_C-CO(R_N)N-OH$) in solution. Out of the results obtained in this field, those, which relate to the nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes of simple α -, β -aminohydroxamic acids and imidazole analogues are discussed. The reason for this choice is that amino acid based or peptide based hydroxamic derivatives are often among the possible candidates as inhibitors for various metalloenzymes and, for this reason, it is interesting to know the main factors affecting the metal binding ability/binding mode of such molecules. The results show that the hydroxamate-type (O,O)-coordination is almost completely suppressed in the complexes of α -derivatives, if, at the same time, $R_N = -H$. Interesting metallacrown complex predominates in the copper(II)- β -Alaha system. With the imidazole analogues not only the copper(II), but also the nickel(II) and cobalt(II) form metallacrowns. The hydroxamate becomes the main coordinating site with *N*-methylated β -derivatives.

Szervetlen redoxireakciók mechanizmusa vizes közegben

LENTE Gábor, FÁBIÁN István*

Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 4010, Debrecen, Pf.: 21

1. Bevezetés

A Debreceni Egyetem Kémiai Intézetének Környezetkémiai Reakciómechanizmusok Kutatócsoportja már közel két évtizede foglalkozik oldatfázisú szervetlen kémiai redoxireakciók mechanizmuskutatásával. Ezen folyamatok reakciói gyakran meglehetősen egyszerűnek tűnnek, a reakciók mechanizmusa viszont általában összetett, több köztiterméket tartalmaz és a mért kinetikai görbéket gyakran nem lehet a hagyományos, kizárólag pszeudo-elsőrendű körülmények megteremtésén alapuló módszerekkel tanulmányozni és kiértékelni. A vizsgált folyamatok többnyire a tágabban értelmezett környezeti kémia számára jelentősek. Munkánk számottevő részét képezi a víztisztítással kapcsolatos különböző kémiai rendszerek, így az ózon,¹⁻⁴ az oxihalogének (kiemelten a klór, klór-dioxid és kloritium)⁵⁻¹⁰ valamint a peroxomonoszulfát-ion¹¹⁻¹³ oldatreakcióinak vizsgálata. Ezen kívül jelentős eredményeket értünk el a kén(IV) autooxidációs mechanizmusainak tanulmányozásában,¹⁴⁻¹⁶ amelyek a savas esők légköri keletkezésének leírásánál jelentősek. Az utóbbi években a halogéntartalmú szerves vegyületek oxidációs folyamatainak vizsgálatával bővült kutatási területünk.

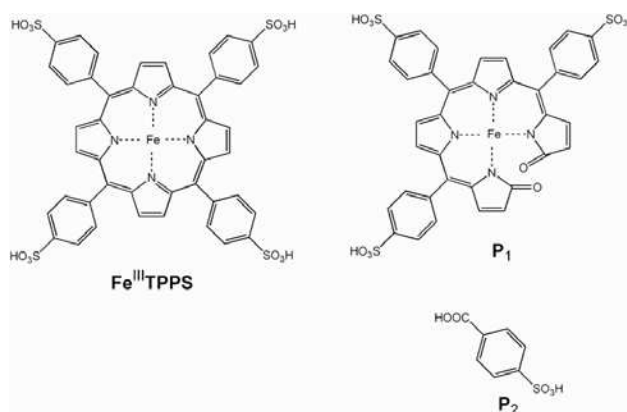
Ebben az összefoglaló cikkben a kutatócsoport által az utóbbi években elért eredmények egy részét kívánjuk bemutatni. A rendezőelv nem elsősorban a kémiai rendszerek hasonlósága lesz, hanem a kinetikai leíráshoz és kiértékeléshez használt módszerek bemutatása. Ennek véleményünk szerint igen nagy jelentősége van napjainkban, mert a tradicionális, nem egy esetben idejét múltnak is nevezhető módszerekhez való ragaszkodás, még pontosabban ezek kizárólagos használata, sokszor elhamarkodott, súlyosabb esetben pedig alapvetően téves következtetésekhez vezetett annak ellenére, hogy a veszélyforrásokra az igényes szakirodalom konkrét példákat is bemutatva egyértelműen felhívja a figyelmet.

2. A Fe(TPPS) vízdoldható porfirin oxidációja

A vas(III) mezo-tetra(4-szulfonátofenil) porfin – rövidített képlettel leírva Fe(TPPS) – hidrogén-peroxidot vagy peroxomonoszulfát-iont használó oxidációs eljárások gyakori, vízdoldható katalizátora. Szerkezeti képletét az 1. ábra mutatja be. Csoportunk elsősorban klór-fenolok oxidációjának elősegítésére használta.¹⁷⁻²⁰

Habár a Fe(TPPS) alapvető tulajdonságait kinetikai szempontból már régebben is vizsgálták és peroxid típusú oxidálószerrel mellett katalizátorként is használták,²¹⁻²⁵ egyéb reakciók távollétében, kizárólag oxidálószerrel lezajló reakciójának közvetlen leírására a XXI. század első évtizedéig kellett várni.²⁰ Ezt már csak azért is szokatlan,

mert a többkomponensű rendszerek vizsgálatánál (ebben az esetben oxidálószer-reaktáns-katalizátor) a lehetséges részrendszerek (oxidálószer-reaktáns, oxidálószer-katalizátor, és reaktáns-katalizátor) független vizsgálata teljesen általános tudományos stratégia, amelynek szükségszerűségét kevesen kérdőjelezik meg.



1. Ábra. A Fe^{III}TPPS és H₂O₂ közötti reakció kiindulási anyagának és végtermékeinek kémiai szerkezete. A Royal Society of Chemistry engedélyével átvéve a 20-as hivatkozásból.

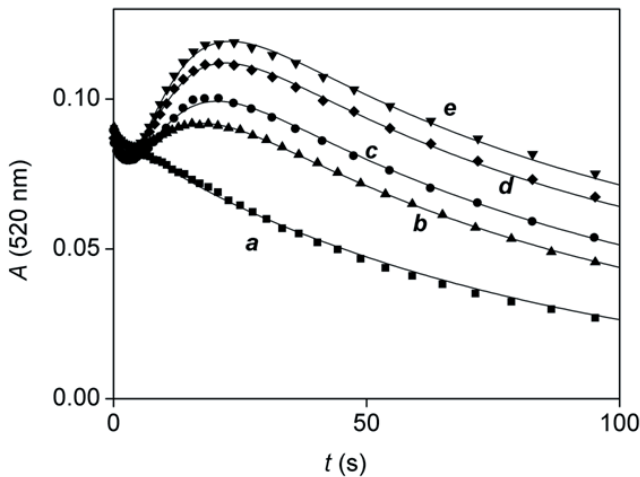
A Fe(TPPS)-t, hidrogén peroxidot és oxidálandó szerves anyagot tartalmazó rendszerekben az utóbbi két komponens általában nem reagál egymással (ezért van szükség katalizátorra) és tipikusan a Fe(TPPS) és az oxidálandó anyag között sincs kölcsönhatás. Így a porfirin és az oxidálószer között lezajló folyamatnak központi szerepe van: ebben keletkezik az aktív köztitermék, s ezen köztitermék sajátosságai, mindenek előtt bomlási reakciói szabják meg a katalízis hatékonyságát.

A Fe(TPPS) H₂O₂-dal vagy HSO₅⁻-val lezajló reakcióját követve nagy oxidálószer-felesleg és állandó pH, vagyis előreláthatóan pszeudo-elsőrendű körülmények között is összetett kinetikai görbéket detektáltunk spektrofotometriás módszerrel (2. ábra).²⁰ Ilyen görbék esetében rutinszerűen többlépéses folyamatot feltételeznek és az abszorbancia-idő adatok illesztését több exponenciális tagot tartalmazó összetett görbével kísérik meg. Ez ebben az esetben, mint látni fogjuk, nem vezet hibás következtetésre, de magának az eljárásnak van néhány ritkán hangsúlyozott, de igen súlyos buktatója.

Abszorbanciaméréssel detektált exponenciális kinetikai görbék esetében a mért jel és a koncentrációk közötti kapcsolat pontos feltárása nem feltétlenül szükséges, mert a pszeudo-elsőrendű sebességi állandó értékében, s így az arra alapozott következtetésekben ez nem játszik szerepet. Ennek megfelelően ezzel a kérdéssel a szakcikkekben gyakran

*F.I. Tel.: (52) 512-900/22378; fax: (52) 518-660; e-mail: ifabian@science.unideb.hu.

nem is foglalkoznak. Súlyos hiba azonban azt gondolni, hogy ez bármilyen más típusú kinetikai görbe esetében is megtehető. Minden egyéb esetben (már egy nem pseudo-elsőrendű körülmények között tanulmányozott egyszerű másodrendű reakciónál is!) külön erőfeszítéseket kell tenni a mért jel és a sebességi egyenletben szereplő koncentrációk kapcsolatának tisztázására, beleértve a köztitermékek számának és sajátosságainak elemzését is.



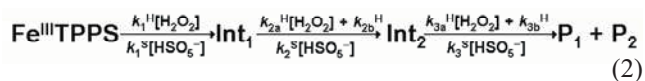
2. Ábra. A $\text{Fe}^{\text{III}}\text{TPPS}$ és H_2O_2 közötti reakcióban detektált kinetikai görbék. $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{TPPS}] = 9,5 \mu\text{M}$; $[\text{H}_2\text{O}_2] = 13,2 \text{ mM}$; $\text{pH} = 3,68$ (a), $3,05$ (b), $2,76$ (c), $2,37$ (d), $2,16$ (e); fényúthossz: $1,00 \text{ cm}$; $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,10 \text{ M}$ (NaClO_4). A Royal Society of Chemistry engedélyével átvéve a 20-as hivatkozásból.

Ha egy mért, pseudo-elsőrendűnek várt görbére nem illeszkedik jól az exponenciális függvény, akkor a kétexponenciális függvénnyel való sikeres illesztés még nem bizonyítja azt, hogy két egymás utáni folyamat zajlik le (gondoljunk arra, hogy egy szokásos kétexponenciális függvénynek öt szabad paramétere van). Kétexponenciális görbék által leírt folyamatok esetében detektálható köztitermékek kell lennie, és ezt külön bizonyítani kell. Például olyan hullámhossz fellelése, ahol jól azonsítható szélsőérték van a kinetikai görbén, már bizonyító erejű ilyen esetben. A 2. ábrán látható görbék többségének két szélsőértéke van, ez két detektálható köztitermék jelenlétére utal, ennek megfelelően magukat a görbéket csak háromexponenciális függvénnyel lehetett megfelelően illeszteni:

$$A = A_1 e^{-k_{\text{obs}1} t} + A_2 e^{-k_{\text{obs}2} t} + A_3 e^{-k_{\text{obs}3} t} + E \quad (1)$$

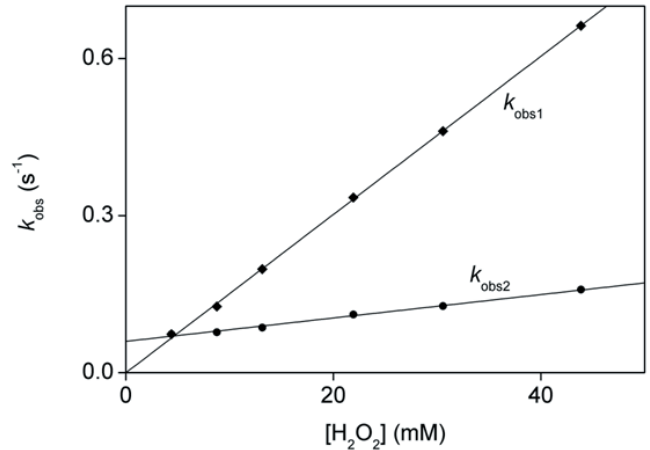
A többexponenciális illesztések másik lényeges tesztje, hogy az illesztett pseudo-elsőrendű sebességi állandók értelmezhető módon függenek-e a nagy feleslegben használt reaktáns(ok) koncentrációjától. A $\text{Fe}(\text{TPPS}) \text{H}_2\text{O}_2$ -dal vagy HSO_5^- -val lezajló reakciójában ezek a függések egyszerű lineárisnak bizonyultak, példaként a 3. ábra $k_{\text{obs}1}$ és $k_{\text{obs}2}$ H_2O_2 -függését mutatja be.

Mindezek alapján a következő sémát javasoltuk a reakció kinetikai leírására:



A profirinből keletkező P_1 és P_2 termékeket ESI-MS tömegspektrometriás módszerrel sikerült azonosítani, míg

a az Int_1 és Int_2 köztitermékek szerkezetére a kinetikai egyenletek és a sztöchiometria ismeretében tettünk javaslatot. Ha nincsen olyan hullámhossz, ahol a reakciók minimális számát a szélsőértékek számával lehetne bizonyítani, ugyanezt spektrális adatok mátrixrang-analízisével is meg lehet tenni.²⁶⁻²⁷



3. Ábra. A $\text{Fe}^{\text{III}}\text{TPPS}$ és H_2O_2 közötti reakcióban mért $k_{\text{obs}1}$ és $k_{\text{obs}2}$ pseudo-elsőrendű sebességi állandók függése az oxidálószer koncentrációjától. $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{TPPS}] = 9,5 \text{ T} = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,10 \text{ M}$ (NaClO_4). A Royal Society of Chemistry engedélyével átvéve a 20-as hivatkozásból.

A 3. ábrán még egy érdekességre hívjuk fel a figyelmet. A legkisebb oxidálószer-koncentráció esetében $k_{\text{obs}1}$ és $k_{\text{obs}2}$ éppen egybeesik. Kinetikai tankönyvekben ritkán, matematikai munkákban azonban rutinszerűen leírják, hogy ilyen esetekben nem a háromexponenciális függvény a kinetikai differenciálegyenlet-rendszer megoldása, hanem a következő függvény, amelyet itt abszorbcianáltozás leírására alkalmas formában adunk meg

$$A = (A_1 + A_2 t) e^{-k_{\text{obs}1} t} + A_3 e^{-k_{\text{obs}2} t} + E \quad (3)$$

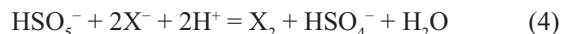
A többexponenciális függvények kinetikai használatánál erről a jelenségről soha nem szabad megfeledkezni.

3. A peroxomonszulfát-ion reakciói halogenidionokkal

A peroxomonoszulfát-ion (HSO_5^-) már az előző fejezetben bemutatott oxidációs reakció egyik reaktánsaként is megemlíttük. Káliummal képzett stabil, kettős sója ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{KHSO}_4$) formájában hozzák kereskedelmi forgalomba Oxon márkaneven. Az Oxon szerves kémiai oxidációs alakítások gyakori reaktánsa, de az utóbbi években használata környezetbarát oxidálószerként és fertőtlenítőszerként is egyre szélesebb körűvé válik. Ezért is éreztük fontosnak néhány, korábban még felderítetlen reakciójának vizsgálatát a környezetben gyakran előforduló részecskével, így a halogenidionokkal is.¹¹

Az itt bemutatott példa azt a kinetikai alapelvet fogja hangsúlyosan bemutatni, hogy a méréseket minél változatosabb koncentrációviszonyok mellett, illetve a lehető legszélesebb koncentrációtartományokban szükséges elvégezni. A HSO_5^- és a halogenidionok (általánosan X^- a továbbiakban, de természetesen a kémiai úton nem oxidálható fluoridion kizárásával) reakciójának vizsgálatakor kézenfekvő gondolat a halogenidionok nagy feleslegben

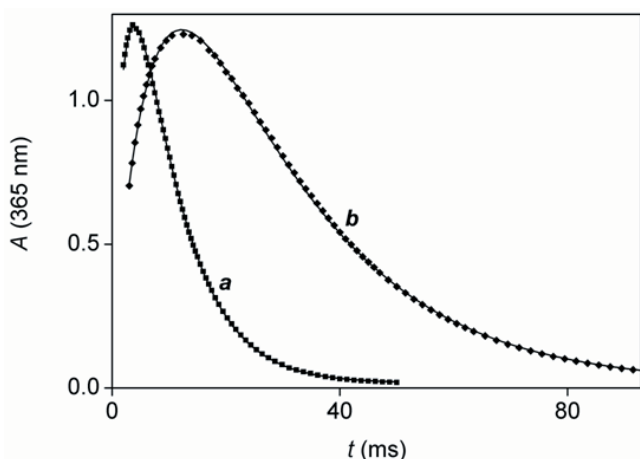
való alkalmazásával létrehozni a pszeudo-elsőrendű körülményeket. Ilyen kísérletek tanúsága szerint a reakció köztitermek keletkezése nélküli másodrendű folyamat:



$$v = k_{\text{app}}[\text{HSO}_5^-][\text{X}^-] \quad (5)$$

A k_{app} egyetlen pH-értékre vonatkozó, látszólagos sebességi állandó pH-függésének elemzésével azt is sikerült bizonyítani hogy az oxidálószer HSO_5^- formája reaktívabb, mint a kb. 9-es pH fölött keletkező SO_5^{2-} forma.¹¹

Ha viszont az oxidálószeret használjuk feleslegben, akkor a detektált kinetikai görbék egyértelműen köztitermek keletkezésére utalnak (4. ábra).



4. Ábra. Kinetikai görbék a HSO_5^- és I^- reakciójában. Négyzetek és rombuszok: mért pontok (csak a teljes adatkészlet kb. 10%-át mutatja az ábra az áttekinthetőség megőrzése céljából). Vonalak: a 7-es egyenletre legjobban illeszkedő görbék. $[\text{HSO}_5^-]_0 = 64 \text{ mM}$ (a), 18 mM (b); $[\text{I}^-]_0 = 1,0 \text{ mM}$; $\text{pH} = 0,40$; fényúthossz: $1,00 \text{ cm}$; $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$; közeg: $0,40 \text{ M H}_2\text{SO}_4$. Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 11-es hivatkozásból.

Az észleléseket ebben az esetben folyamatok csatolódása magyarázza meg. Ha egyszerre van jelen halogén és halogenidion, akkor a tanulmányozott redoxireakciónál lényegesen gyorsabban trihalogenidionok keletkeznek,^{6,9,28-29} amelyek moláris abszorpciós együtthatója igen nagy, ezért a megfelelő hullámhosszokon az abszorbancia-idő görbékét a következő folyamat határozza meg:



Nagy halogenidion-felesleg esetében azért nem észlelhető kinetikai hatás, mert a nagy és állandó halogenidion-koncentráció miatt az elemi halogén és a trihalogenidion koncentrációjának aránya állandó.

A 6-os reakció csatolódása miatt a detektált kinetikai görbe matematikai leírása oxidálószer-felesleg esetében bonyolultabb lesz. A kinetikai differenciálegyenlet ugyan megoldható analitikusan ebben az esetben is, de a megoldás már nem adható meg explicit formában, csak a következő implicit képlet használható.¹¹

$$\frac{2 + K_6[\text{X}^-]_0}{2} \ln \frac{[\text{X}^-]}{[\text{X}^-]_0} + K_6 \frac{[\text{X}^-]_0 - [\text{X}^-]}{2 + 3K_6[\text{X}^-]}$$

$$- \frac{2 + 3K_6[\text{X}^-]_0}{6} \ln \frac{2 + 3K_6[\text{X}^-]}{2 + 3K_6[\text{X}^-]_0} = \quad (7)$$

$$= -2k_{\text{app}}[\text{HSO}_5^-]t$$

Ebben a képletben K_6 a 6-os reakció egyensúlyi állandója. A jodidion esetében a 4. ábra mutatja be a kísérleti adatok legjobb illeszkedését a 7-es egyenletre. A bromidion esetében K_6 értéke viszonylag kicsi, és így a 7-es egyenletet egyszerűsíteni lehet, s az így kapott képlet már alkalmas a koncentrációk időfüggésének explicit megadására.¹¹ Az explicit képlet lényegében kétexponenciális függvény mind a koncentrációkra, mind a mért abszorbanciára vonatkoztatva.

A kloridion esetében K_6 értéke már annyira kicsi, hogy maga az egyensúly a szokásos koncentrációviszonyok között elhanyagolható. Azonban ebben az esetben egy másik egyensúly játszik lényeges szerepet.²⁹



Ebben az esetben a koncentráció időfüggésének kifejezésére a 7-es egyenletnél követett eljárásához nagyon hasonló levezetés végén újra egy implicit kifejezést lehet megadni a kloridion koncentrációjának változására.¹¹

$$(1 + [\text{H}^+][\text{Cl}^-]_0 / K_8) \ln \frac{[\text{Cl}^-]}{[\text{Cl}^-]_0} -$$

$$\frac{1 + 2[\text{H}^+][\text{Cl}^-]_0 / K_8}{2} \ln \frac{1 + 2[\text{H}^+][\text{Cl}^-] / K_8}{1 + 2[\text{H}^+][\text{Cl}^-]_0 / K_8} + \quad (9)$$

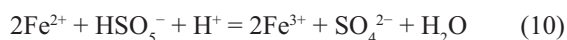
$$+ [\text{H}^+] \frac{[\text{Cl}^-]_0 - [\text{Cl}^-]}{K_8 + 2[\text{H}^+][\text{Cl}^-]} = -k_{\text{app}}[\text{HSO}_5^-]t$$

A 9-es képlet alkalmasnak bizonyult a kinetikai tapasztalatok értelmezésére. Ellentétben a jodid- és bromidionnal, ahol az elemi halogén a közvetlen végterméke a folyamatnak, a kloridion esetében az oxidáció hipoklórossav képződését eredményezi. Bromid- és jodidion esetében oxidálószer-felesleg használatakor hosszabb időskálán (órák alatt) halogenátion képződése is kimutatható.¹¹

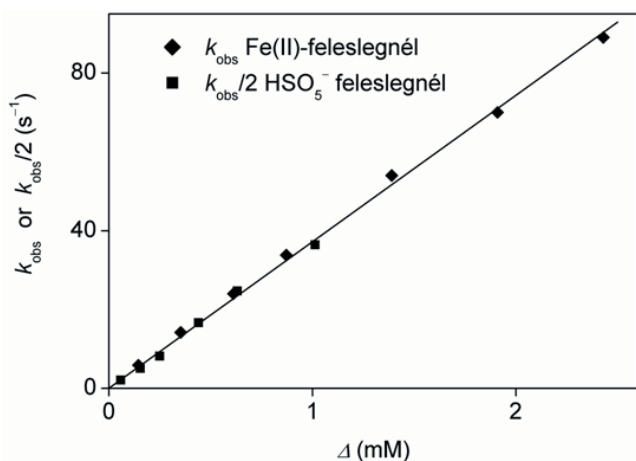
4. A peroxomonoszulfát-ion reakciója vas(II)-ionnal

A HSO_5^- a vas(II)-iont meglehetősen gyors reakcióban vas(III)-ionná oxidálja vizes közegben. Egy korábbi irodalmi munka erre a reakcióra másodrendű sebességi állandót adott

meg a kinetikai tanulmányok részleteinek közlése nélkül.³⁰ Ezért saját kísérleteinkben meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a reakció valójában kétlépéses.¹¹ A sztöchiometriát igen alaposan megvizsgálva a várakozásnak megfelelő eredményeket kaptunk:



Összetett reakciók mechanizmusának elemzésekor két stratégiát is érdemes általában alkalmazni. Az első a kezdeti reakciósebességek használata, a második a görbék végső szakaszának kiértékelése exponenciális illesztéssel. Ebben az esetben a második stratégia szerint kapott pszeudo-elsőrendű sebességi állandók koncentrációfüggését mutatja be az 5. ábra.



5. Ábra. A kinetikai görbék utolsó szakaszára illesztett pszeudo-elsőrendű sebességi állandók koncentrációfüggése a HSO_5^- és Fe(II) reakciójában. $\text{pH} = 0,80$; $T = 25,0$ °C; közeg: $0,10$ M H_2SO_4 . Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 11-es hivatkozásból.

Ilyen esetekben nem feltétlenül szükséges egyik vagy másik reaktánst nagy feleslegben használni, mert az illesztés időskálájának helyes megválasztásával mindig elérhető, hogy a detektált görbének csak olyan részletével foglalkozunk, amelyben a feleslegben lévő reaktáns koncentrációja gyakorlatilag változatlan. Az így illesztett sebességi állandók a hagyományos pszeudo-elsőrendű kiértékeléssel analóg módon használhatók, azonban a feleslegben lévő komponens egyszerű koncentrációja helyett annak végállapotban mért koncentrációját kell behelyettesíteni, melynek értéke $\Delta = [\text{Fe(II)}]_0 - \frac{1}{2}[\text{HSO}_5^-]_0$ vas(II)-felesleg és $\Delta = [\text{HSO}_5^-]_0 - 2[\text{Fe(II)}]_0$ oxidálószer-felesleg esetében. Nem szabad elfelejteni azt a kinetikai tankönyvekben is időnként leírt jelenséget, hogy a pszeudo-elsőrendű sebességi állandók és a valódi másodrendű sebességi állandók között kapcsolatot teremtő képletekben a detektált részecskétől függően sztöchiometriai együtthatók jelenhetnek meg. Ezért kellett az 5. ábrán a HSO_5^- -feleslegnél mért pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat kettővel osztani. Az ábra azt mutatja, hogy a folyamat mindkét reaktására nézve elsőrendű – legalábbis nagyobb reakcióidőknél végzett mérések alapján.

Ugyanezt a következtetést tudtuk levonni a kezdeti sebességek elemzéséből is.¹¹ Ennek fényében igen váratlan volt az, hogy maguk a görbék összetettnek tűntek, kellően

nagy (kb. 20-szoros) vas(II)-felesleg használata esetén kétexponenciális görbével lehetett leírni őket. Ennek a látszólagos ellentmondásnak a feloldása abban a szintén ismert, de gyakran elfeledett kinetikai tényben található meg, hogy a kétexponenciális kinetikai görbék a sebességi állandókra nézve szimmetrikusak, vagyis semmi nem garantálja azt, hogy a gyorsabb időállandóhoz tartozó folyamat az első a reakciósorban. Ebben a konkrét esetben a 10-es folyamatban keletkező szulfátion elkerülhetetlen zavaró hatása okozta a különleges jelenségeket. A reakcióban ugyanis a Fe(III) hexakvaionja keletkezik először, de aztán a jelen lévő szulfátionnal szulfátokomplexet képez:



A 11-es reakciót korábban már mind egyensúlyi, mind kinetikai szempontból meglehetősen alaposan jellemezték.³¹⁻³² A látszólagos ellentmondást a 10-es és 11-es reakciók közötti csatolás és ezek időskálájának érdekes viszonya okozta.

5. A ditionátion oxidációja

A kén(IV) autooxidációjának vizsgálata során a lehetséges termékek és köztermékek szisztematikus elemzésével jutottunk el a kén egyetlen stabil +5-ös oxidációs állapotát jelentő ditionátion ($\text{S}_2\text{O}_6^{2-}$) reakcióinak tanulmányozásához.³³ Kimutattuk, hogy az ion redoxiszempontból a leginertebb szeretlen anyagok egyike. Oxidációjához magasabb hőmérséklet (> 60 °C) szükséges. A XX. század elejéről származó, de manapság is gyakran idézett adatokat³⁴ megcáfolva kimutattuk, hogy a kétszeresen negatív ion nem protonálódik kimutatható mértékben még 3,0 M koncentrációjú erős savban sem.³³ A magas hőmérsékleten végbemenő reakciók sebessége a legkülönbözőbb oxidálószerrel (H_2O_2 , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$, I_2 , Br_2 , Cl_2 , I_3^- , Br_3^- , IO_3^- , BrO_3^- , IO_4^- , MnO_4^-) is nagyon hasonló. A reakció minden esetben nulladrendű az oxidálószerre nézve. A kísérleti tények egy rendkívül egyszerű, kétlépéses mechanizmussal értelmezhetők, amelyben az első és sebesség-meghatározó lépés a $\text{S}_2\text{O}_6^{2-}$ diszproporciója, s az oxidálószernek ennek egyik termékével, a S(IV) -gyel lépnek gyors reakcióba:



Állandó pH-n a 12-es folyamat elsőrendű, melynek sebessége (a nagy ditionátion-felesleg miatt) gyakorlatilag állandó az oxidálószer teljes elfogyásához szükséges reakcióidő alatt. Az oxidálószerre vonatkozó nulladrendű koncentrációfüggés és az oxidálószer elnyelési sajátságainak kihasználásával ebben a folyamatban sok érdekes, első ránézésre váratlan lefutású kinetikai görbe detektálható.³³ Erre mutat példát a 6. ábra, ahol perjodátiont használtunk oxidálószerként, s a reakció követését több különböző hullámhosszon végeztük.

A c görbe hullámhossza (465 nm) az elemi jódra szelektív. Megmutatható, hogy ezen a hullámhosszon nagy ditionátion-felesleg mellett a kinetikai görbe három elkülöníthető szakaszból áll. Az első lineáris növekedés, a második lineáris csökkenés, a harmadik pedig azonosan nulla. Az első töréspont a $t_{\text{br}1} = 7[\text{IO}_4^-]/(2k_2[\text{S}_2\text{O}_6^{2-}][\text{H}^+])$, a második a $t_{\text{br}2} = 8t_{\text{br}1}/7$ időpontban jelenik meg:

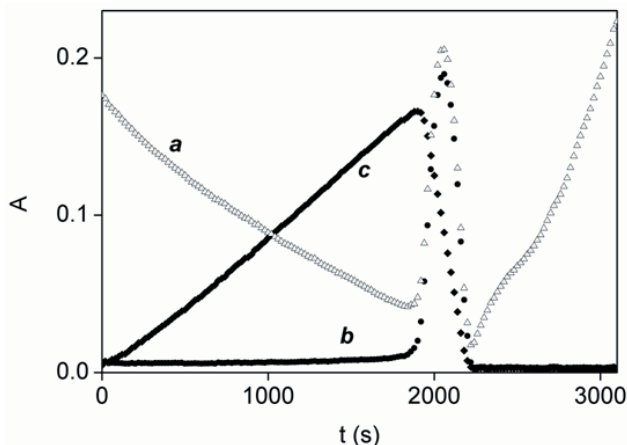
$$A_{465} = \begin{cases} \varepsilon_1 vt / 7 & \text{ha } 0 \leq t \leq t_{br1} \\ \varepsilon_1 [\text{IO}_4^-]_0 / 2 - \varepsilon_1 vt & \text{ha } t_{br1} \leq t \leq t_{br2} \\ 0 & \text{ha } t_{br2} \leq t \end{cases} \quad (14)$$

ahol $v = k_{12}[\text{S}_2\text{O}_6^{2-}][\text{H}^+]$

A 6. ábrán *b*-vel jelölt görbén a hullámhossz (350 nm) a I_3^- -ra szelektív. Ezen a hullámhosszon az első töréspont előtt és a második után nulla az abszorbancia míg a kettő között egy "lefelé" álló parabola írja le kinetikai görbét:

$$A_{350} = \begin{cases} 0 & \text{ha } 0 \leq t \leq t_{br1} \\ \varepsilon_{\text{I}_3^-} 2K_6 v^2 (t - t_{br1})(t_{br2} - t) & \text{ha } t_{br1} \leq t \leq t_{br2} \\ 0 & \text{ha } t_{br2} \leq t \end{cases} \quad (15)$$

A 6. ábrán *a*-val jelölt görbén a hullámhossz (275 nm) nem szelektív egyik részecskére sem: a perjodátióknak, a jódnak, a trijodidionnak és a kén(IV)nek is van elnyelése. Ezért a görbe igen összetett. Ez a rendszer a hullámhossz-megválasztás szelektivitási lehetőségeiből és a nulladrendű folyamat egyszerű matematikai leírásából fakadóan különösen alkalmas kinetikai jelenségek (pl. közttermékek megjelenése, folyamatok relatív időskálája) szemléletes bemutatására. A 2008. évi, Budapesten szervezett Nemzetközi Kémiai Diákolimpia egyik versenyfeladata ezeken a kutatási eredményeken alapult.³⁵

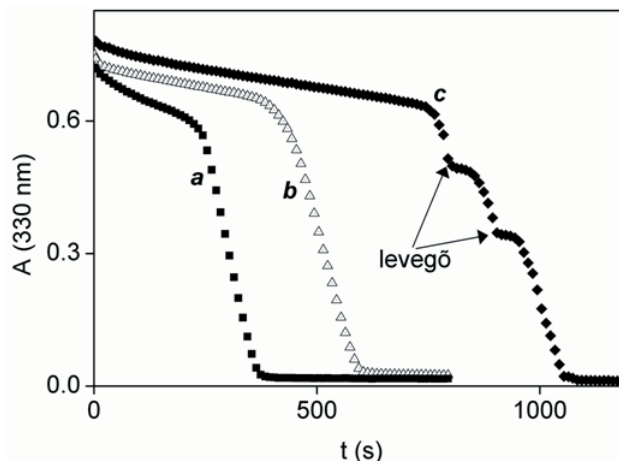


6. Ábra. A IO_4^- és $\text{S}_2\text{O}_6^{2-}$ reakciójában detektált kinetikai görbék. $[\text{S}_2\text{O}_6^{2-}] = 0,0519 \text{ M}$; $[\text{H}^+] = 0,728 \text{ M}$; $[\text{IO}_4^-] = 0,61 \text{ mM}$; $[\text{O}_2]_0 = 0,2 \text{ mM}$; $\lambda = 275 \text{ nm}$ (a), 350 nm (b) 465 nm (c); $T = 75 \text{ }^\circ\text{C}$; fényúthossz: $0,874 \text{ cm}$; $I = 0,88 \text{ M}$ (HClO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6$). Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 33-as hivatkozásból.

A ditionátiónt hasonló körülmények között Ce(IV) -gyel oxidálva újabb érdekes jelenségre bukkantunk.³³ Noha ebben a folyamatban közttermék nem mutatható ki, a kinetikai görbék mégis határozott töréspontot mutattak (7. ábra). Az ábrán használt detektálási hullámhossz a Ce(IV) -re szelektív. Tehát a kezdeti lassú Ce(IV) fogyást a töréspontban egy nagyságrenddel gyorsabb fogyás váltotta fel. A gyors fogyást mutató szakaszban a kísérleti tapasztalatok teljes összhangban voltak a 12-13-as egyenletekben javasolt kinetikai modellel.

A jelenség magyarázata az, hogy a kísérlet oldott oxigén jelenlétében történt. Az első, lassú Ce(IV) -fogyást mutató szakaszban az O_2 a sztöchiometriai oxidálószer. Ezt a 7. ábrán *c*-vel jelölt kísérlet látványosan bizonyította, mert

a gyorsan csökkenő szakaszban levegő hozzáadásával a rendszer hirtelen visszavihető volt a lassú csökkenés szakaszába. A töréspont az oxigén elfogyásának pillantában lép fel, mivel oxigénre nézve ez a reakció nulladrendű. A későbbiekben más rendszerben is gyakori megfigyelés volt a töréspont megjelenése az oldott oxigén elfogyásakor. A jelenség felhívta a figyelmet arra, hogy a kén(IV) autooxidációját a Ce(III) ion katalizálja. Ezt a jelenséget a későbbiekben függetlenül is vizsgáltuk.

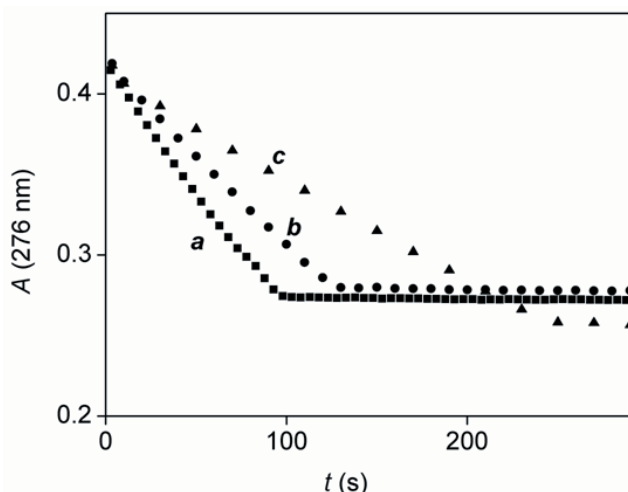


7. Ábra A Ce(IV) és $\text{S}_2\text{O}_6^{2-}$ reakciójában detektált kinetikai görbék reakció közbeni levegő-hozzáadással (*c*) és nélkül (*a, b*). $[\text{S}_2\text{O}_6^{2-}] = 0,0646 \text{ M}$ (*a, b*), $0,0861 \text{ M}$ (*c*); $[\text{H}^+] = 0,312 \text{ M}$ (*a, b*), $0,208 \text{ M}$ (*c*); $[\text{Ce(IV)}] = 0,50 \text{ mM}$ (*a, b*), $0,45 \text{ mM}$ (*c*); $[\text{O}_2]_0 = 0,2 \text{ mM}$ (*a, c*), $0,1 \text{ mM}$ (*b*); $T = 75 \text{ }^\circ\text{C}$; fényúthossz: $0,874 \text{ cm}$ (*a, b*), $1,000 \text{ cm}$ (*c*); $I = 0,51 \text{ M}$ (*a, c*) $0,47 \text{ M}$ (*b*) (HClO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6$). Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 33-as hivatkozásból.

6. Cérium(III)-függő fotoreakció a kén(IV) autooxidációjában

Az előző rész végén említett folyamat, vagyis a kén(IV) és az oxigén Ce(III) ion által katalizált reakciójához kísérleteink szerint a fény iniciáló hatása is nélkülözhetetlen.³⁶ A folyamat tanulmányozásához egy újonnan kifejlesztett fotokémiai technikát használtunk diódasoros spektrofotométer segítségével.³⁷⁻³⁸ Erről a módszerről közelmúltban összefoglaló közleményt is publikáltunk.³⁹ Az eljárás lényege, hogy a diódasoros spektrofotométerben használt intenzív fénynyaláb egyszerre hajtja és detektálja a fotokémiai reakciót. Ilyen technikával felvett kinetikai görbéket mutat be a 8. ábra. Egyúttal a folyamat fotokémiai jellegét is bizonyítjuk: a három itt látható görbét ugyanis pontosan azonos koncentrációviszonyok mellett detektáltuk, az egyetlen különbség a megvilágításban volt. Az *a* görbe esetében folyamatosan fény ment át a mintán, a *b* görbénél 5 s-os megvilágítási szakaszokat 5 s-os sötét periódusok szakították meg, a *c* görbénél a sötét időszakok hosszát 15 s-ra növeltük. A kinetikai tapasztalatok látványos eltérése egyértelmű bizonyíték arra, hogy a fénynek nagy szerepe van a reakcióban.

A használt technika előnye, hogy igen jól szabályozott körülmények között részletes, kvantitatív kinetikai méréseket tesz lehetővé. A 8. ábrán bemutatott görbék nulladrendűek, vagyis töréspontban véget érő egyenesek.

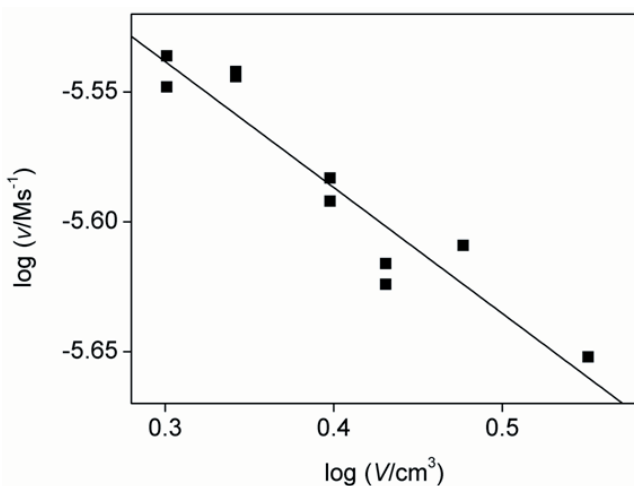


8. Ábra. Kinetikai görbék a S(IV) Ce(III) által katalizált fotokémiai autooxidációjában. $[Ce^{3+}] = 0,50$ mM; $[S(IV)] = 1,00$ mM; $[O_2] = 0,19$ mM (a, b), $0,22$ mM (c); $[H_2SO_4] = 0,10$ M; fényúthossz: $1,000$ cm; $V = 3,00$ cm³; $T = 25,0$ °C; $t_1 = 5$ s; $t_d = 0$ s (a), 5 s (b), 15 s (c). Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 36-os hivatkozásból.

Ebből következően a meghatározó reaktánsra, tehát O_2 -re nézve a reakció nulladrendű. A módszer segítségével a a folyamat teljes sebességi egyenlet meghatározható volt a 9. és 10. ábrában bemutatott módon:

$$v = k_{16}[Ce(III)]N_v^{0.5} \quad (16)$$

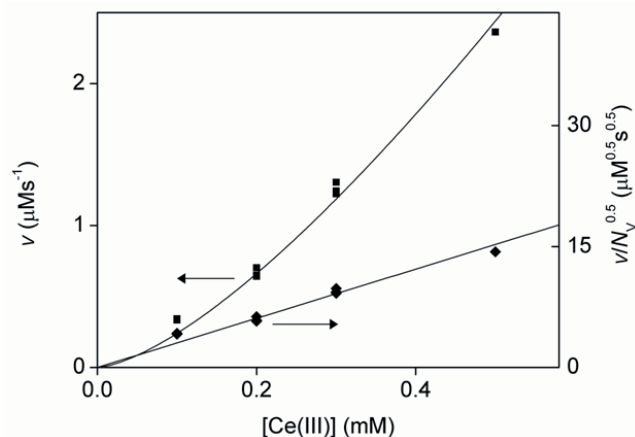
A. 16. képletben N_v az időegység alatt egységnyi térfogatban elnyelt fotonok számát jelenti. A 9. ábra az elnyelt fényintenzitástól való függés tanulmányozását mutatja be. Ennek az itt alkalmazott módszere a teljes oldattérfogat változtatása volt. Az oldaton áthaladó fényintenzitás ugyanis állandó, így a térfogat változtatásával az egységnyi térfogatra eső fényintenzitás, tehát a „fotonkoncentráció” megváltoztatható.



9. Ábra. Reakciósebesség a mintatérfogat függvényében a S(IV) Ce(III) által katalizált fotokémiai autooxidációjában. $[Ce^{3+}] = 0,50$ mM; $[S(IV)] = 1,00$ mM; $[H_2SO_4] = 0,10$ M; $T = 25,0$ °C. Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 36-os hivatkozásból.

A logaritmikus ábrázolásban bemutatott illesztett egyenes meredeksége $-1/2$, tehát a reakciósebesség az elnyelt fény intenzitásának négyzetgyökével arányos. A 10. ábra a

Ce(III)koncentrációtól való függést mutatja be. Az elnyelt fény intenzitása is függ a Ce(III) koncentrációjától, ezért a 10. ábra jobb oldali skáláján úgy mutattuk be az adatokat, hogy erre az elnyelésre már korrigáltuk őket. Az 1. táblázatban a reakció kinetikájának értelmezésére javasolt mechanizmus található meg.



10. Ábra. Reakciósebesség a Ce(III)koncentráció függvényében a S(IV) Ce(III)-által katalizált fotokémiai autooxidációjában. $[S(IV)] = 1,00$ mM; $[H_2SO_4] = 0,10$ M; $V = 3,00$ cm³; $T = 25,0$ °C. Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 36-os hivatkozásból.

1. Táblázat. A S(IV) Ce(III) által katalizált fotokémiai autooxidációjának értelmezésére javasolt mechanizmus. Az International Union of Pure and Applied Chemistry engedélyével átvéve a 39-es hivatkozásból.

Reakció	Típus ^a
$H_2O \cdot SO_2 = HSO_3^- + H^+$	E
$Ce^{3+} + H^+ + h\nu \rightarrow Ce^{4+} + 0,5 H_2$	F
$Ce^{4+} + H_2O \cdot SO_2 \rightarrow SO_3^{\cdot-} + Ce^{3+} + 2H^+$	L
$SO_3^{\cdot-} + O_2 \rightarrow SO_5^{\cdot-}$	L
$SO_5^{\cdot-} + H_2O \cdot SO_2 \rightarrow SO_4^{\cdot-} + HSO_4^- + H^+$	L
$SO_4^{\cdot-} + Ce^{3+} + H^+ \rightarrow Ce^{4+} + HSO_4^-$	L
$SO_4^{\cdot-} + SO_4^{\cdot-} \rightarrow S_2O_8^{2-}$	L

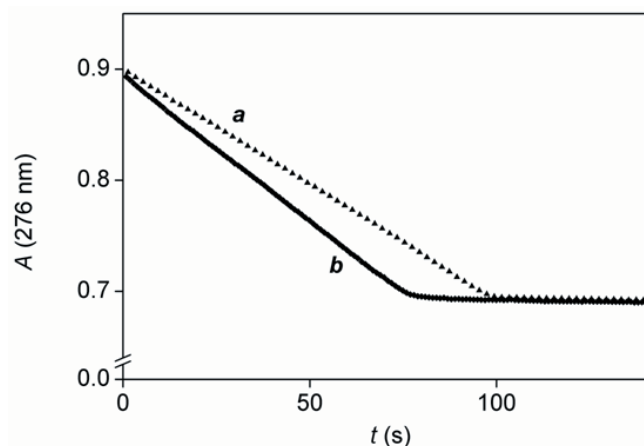
^a E: gyors egyensúly F: primer fotokémiai folyamat L: termikus elemi lépés

A folyamat láncreakció, ami a négyzetgyökös fényintenzitás-függésből már önmagában is következik. A primer fotokémiai folyamat a Ce(III) elnyelése révén Ce(IV)-et generál, ami láncvivő szerepét játssza a folyamatban. A további láncvivők a $SO_3^{\cdot-}$, a $SO_4^{\cdot-}$ és a $SO_5^{\cdot-}$; míg a láncclezáró lépés a szulfátiongyök rekombinációja. Kísérleteink szerint az átlagos lánchossz elérheti az 1000-et, s a mechanizmusból levezett sebességi egyenlet jó egyezésben van a kísérletileg meghatározottal. A rendszer kitűnő példája annak, hogy láncmechanizmusok esetében összetett, soklépéses mechanizmus is igen egyszerű, nulladrendű kinetikai görbékhez vezethet.

7. Fotoreakció a kén(IV) autooxidációjában jodidion részvételével

A Ce(III)ionnal tapasztalt fotoiniciált folyamatra emlékeztető, de jóval összetettebb kinetikát tapasztalunk a kén(IV) autooxidációjában jodidion jelenlétében.⁴⁰ Példaként

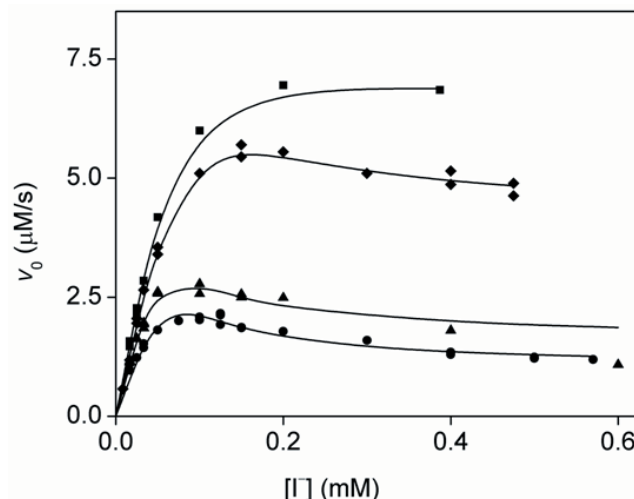
két kinetika görbét mutat be a 11. ábra. A töréspont itt is, mint a korábbi esetekben, az oxigén elfogyásának pillanatát jelöli ki. A 11. ábrán összehasonlított két kísérlet közül az egyiknél szűrőt használtunk, ez egy kloroformmal töltött 1,00 mm úthosszú küvetta volt. Ennek elnyelése olyan, hogy itt a jodidion elnyelési hullámhosszain már nem érte fény a mintát. Az ábrán látható módon a reakció mégis lezajlik, következésképp ebben az esetben – eltérően a Ce(III)-től – a kén(IV) által elnyelt fény is iniciálja a fotoreakciót. További kvantitatív analízis azt is egyértelművé tette, hogy a jodidion is fotoaktív részecske.



11. Ábra. Kinetikai görbék a S(IV) I⁻-katalizált fotokémiai autooxidációjában. *a*: kloroformos szűrő használatával, *b*: szűrő nélkül. [I⁻] = 0,050 mM; [S(IV)] = 2,0 mM; [O₂] = 0,20 mM; [H₂SO₄] = 0,575 M; V = 3,00 cm³; T = 25,0 °C. Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 40-es hivatkozásból.

A folyamat kísérleti sebességi egyenlete igen összetettnek bizonyult, zárt függvényalakban való megadását nem is kíséreltük meg. A 11. ábrán bemutatott görbék részletes elemzése szerint maguk a görbék nem nulladrendűek, a reakciósebesség valamelyest csökken az idő előrehaladtával. A kezdeti reakciósebesség jodidion-koncentrációtól való függését mutatja be a 12. ábra. Ezeken alapulva összetett mechanizmust javasoltunk, amely a 2. táblázatban látható. Ez minden szempontból értelmezi a kísérleti eredményeket, a kezdeti sebesség koncentráció- és fényintenzitás-függésére igen összetett, de zárt és explicit függvényalakot ad.⁴⁰ A kezdeti sebességeken alapuló kiértékelés ebben az esetben azért is szerencsés, mert noha a primer kinetikai görbék nem nulladrendűek, a sebesség egyetlen kísérlet alatt alig csökken (ld. 11. ábra), és így nagy biztonsággal meghatározható.

A 2. táblázatban bemutatott mechanizmus már meglehetősen sok lépést tartalmaz. Ezért természetes dolog feltenni a kérdést, hogy a kinetikai értelmezéshez valóban szükséges-e az összes részreakció figyelembe vétele. Ennek bizonyítására irányuló modellszámításokat minden ilyen nagy méretű mechanizmus esetében indokolt lenne végezni, bár a szakirodalomban sajnálatosan kevesen követik ezt a gyakorlatot. Az itt bemutatott példában egyértelműen bizonyítható, hogy bármely részlépés elhagyása vagy értelmezhetetlen mechanizmushoz vezet (amely például az egyik reaktív köztitermék lehetetlenül nagy mértékű felhalmozódását írná le), vagy jelentősen mást jósol a kezdeti sebességek 12. ábrán bemutatott változására, mint a kísérletileg mért adatok.



12. Ábra. A kezdeti reakciósebesség I⁻-koncentrációfüggése a S(IV) I⁻-katalizált fotokémiai autooxidációjában. A vonalak a 2. táblázatban mutatott mechanizmusra való legjobb illeszkedést mutatják. [S(IV)] = 3,00 mM (négyzet), 2,00 mM (rombusz), 1,00 mM (háromszög), 0,70 mM (kör); [H₂SO₄] = 0,575 M; V = 3,00 cm³; T = 25,0 °C. Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 40-es hivatkozásból.

2. Táblázat. A S(IV) I⁻-katalizált fotokémiai autooxidációjának értelmezésére javasolt mechanizmus. Az International Union of Pure and Applied Chemistry engedélyével átvéve a 39-es hivatkozásból.

Reakció	Típus ^a
H ₂ O·SO ₂ = HSO ₃ ⁻ + H ⁺	E
H ₂ O·SO ₂ + hν → *H ₂ O·SO ₂	F
I ⁻ + hν + H ₂ O·SO ₂ + O ₂ → I [·] + SO ₄ ²⁻ + H ₂ O	F
*H ₂ O·SO ₂ + I [·] + O ₂ → I + SO ₄ ²⁻ + H ₂ O	S
SO ₃ ⁻ + O ₂ → SO ₃ ⁻	L
SO ₃ ⁻ + H ₂ O·SO ₂ → SO ₄ ²⁻ + HSO ₄ ⁻ + H ⁺	L
SO ₄ ²⁻ + SO ₄ ²⁻ → S ₂ O ₈ ²⁻	L
SO ₄ ²⁻ + I [·] → I + SO ₄ ²⁻	L
I [·] + H ₂ O·SO ₂ → SO ₃ ⁻ + I ⁻ + 2H ⁺	L
I [·] + HSO ₃ ⁻ → SO ₃ ⁻ + I ⁻ + H ⁺	L
I [·] + I ⁻ = I ₂ ⁻	R
I ₂ ⁻ + H ₂ O·SO ₂ → SO ₃ ⁻ + 2I ⁻ + 2H ⁺	L
I ₂ ⁻ + HSO ₃ ⁻ → SO ₃ ⁻ + 2I ⁻ + H ⁺	L
I ₂ ⁻ + I ₂ ⁻ → I ⁻ + I ₃ ⁻	L
SO ₄ ²⁻ + I ₂ ⁻ → SO ₄ ²⁻ + I ₂	L
I ₂ + I ⁻ = I ₃ ⁻	E
I ₂ + H ₂ O·SO ₂ + H ₂ O → HSO ₄ ⁻ + 2I ⁻ + 3H ⁺	S

^a E: gyors egyensúly F: primer fotokémiai folyamat L: termikus elemi lépés S: gyors elemi reakciók sorozata R: megfordítható elemi reakció

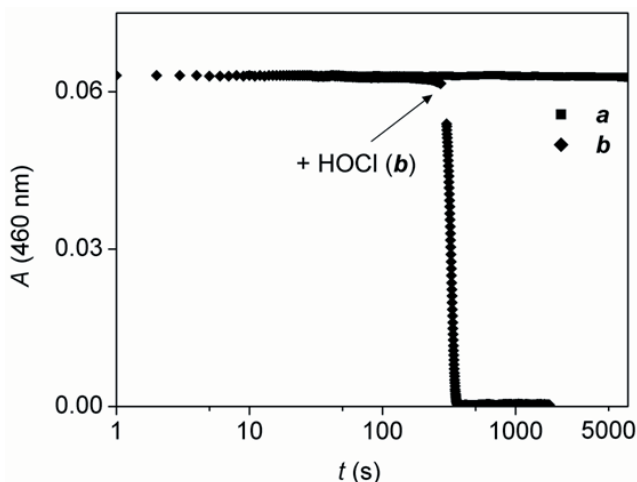
A láncmechanizmusoknál megszokott módon a sebességi állandóknak csak igen csekély hányada határozható meg az adatokból, vagyis a ténylegesen felhasznált paraméterek száma lényegesen kisebb, mint a reakciók száma.

8. A klorátion-jód reakció

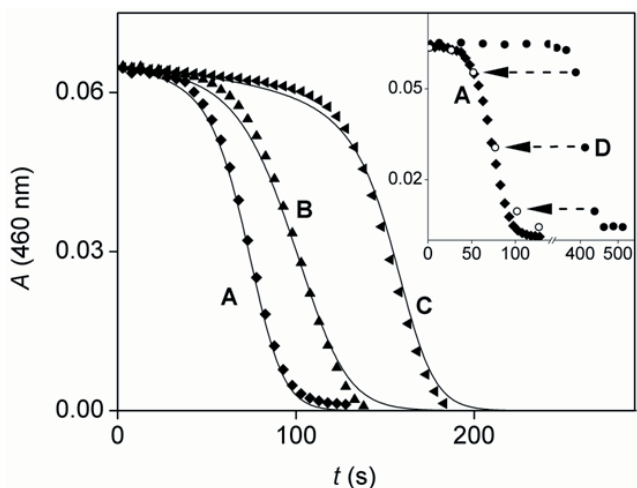
A klorátion és jód közötti autokatalitikus redoxireakcióról először Oliveira és Faria számolt be, akik kísérleteiket

diódasoros spektrofotométerben végezték, de az analízáló fény fotoreakciót iniciáló hatásának lehetőségét nem vették figyelembe.⁴¹ A tapasztalatok értelmezésére igen összetett mechanizmust javasoltak. A kísérletek megismérlésekor kutatócsoportunkban pásztázó spektrofotométerben semmiféle változást nem tapasztaltunk (13. ábra), kis mennyiségű HOCl hozzáadására viszont lezajlott a reakció.⁴²

Ezzel szemben diódasoros készülékben az irodalomban bemutatotthoz hasonló kinetikai görbéket tapasztaltunk. Ebből egyértelműen következik, hogy a reakciót a fotométer analízáló fénye váltja ki, s ezt a korábban javasolt mechanizmus,⁴¹ amelyben egy kulcsfontosságú sebességi állandó értéke amúgy is ellentmondott a közvetlen kísérleti adatoknak, nem értelmezi.



13. Ábra. A ClO_3^- és I_2 reakciójában pásztázó spektrofotométer használatával felvett kinetikai görbék reakció közbeni HOCl-hozzáadással (9 μM , b) és nélküle (a). $[\text{ClO}_3^-] = 25,1 \text{ mM}$; $[\text{I}_2] = 88 \mu\text{M}$; $[\text{H}^+] = 0,948 \text{ M}$; $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Az American Chemical Society engedélyével átvéve a 42-es hivatkozásból.



14. Ábra. A ClO_3^- és I_2 fotokémiai reakciójában mért (pontok) és illesztett (vonalak) kinetikai görbék. Betétábra: különböző lámpákkal végzett kísérletek összevetése. $[\text{I}_2] = 88 \mu\text{M}$; $[\text{ClO}_3^-] = 25,1 \text{ mM}$ (A, C, D), 16,7 mM (B), $[\text{H}^+] = 0,948 \text{ M}$ (A, B, D), 0,356 M (C); folyamatos megvilágítás (A, B, C), folyamatos megvilágítás deutériumlámpa nélkül (D), $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Az International Union of Pure and Applied Chemistry engedélyével átvéve a 39-es hivatkozásból.

Más módszerekkel is igazoltuk a fény szerepét a reakcióban. A 14. ábra D kísérletében csak a látható fényt kibocsátó halogénlámpát kapcsoltuk be. Ennek hatására az indukciós periódus hossza mintegy ötszörösére növekedett, a görbe lefutása viszont alapján véve változatlan maradt. Ebből két fontos következtetést is le lehet vonni. Egyrészt a reakciót az elemi jód fényelnyelése iniciálja, hiszen a halogénlámpa fényét semelyik másik részecske nem nyeli el. Másrészt a fény szerepe csupán az autokatalitikus részecske csekély mennyiségének kezdeti előállítására korlátozódik. Mindezek alapján nem elemi lépésekből álló vázmechanizmust javasoltunk a kísérleti tapasztalatok értelmezésére, amely a 3. táblázatban látható. A 14. ábrán folytonos vonallal megrajzolt görbék segítségével lehet megítélni, hogy a javasolt mechanizmus jó értelmezését adja a kísérleti adatoknak.

3. Táblázat. A ClO_3^- és I_2 közötti fotokémiai reakció értelmezésére javasolt mechanizmus. Az International Union of Pure and Applied Chemistry engedélyével átvéve a 39-es hivatkozásból.

Reakció	Típus ^a
$\text{I}_2 + \text{ClO}_3^- + \text{H}_2\text{O} + h\nu \rightarrow \text{IO}_3 + \text{H}_2\text{OI}^+ + \text{Cl}^-$	F
$\text{HOCl} + \text{H}^+ + \text{Cl}^- \rightleftharpoons \text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O}$	E
$\text{H}_2\text{OI}^+ + \text{ClO}_3^- \rightarrow \text{IO}_3^- + \text{HOCl} + \text{H}^+$	S*
$\text{H}_2\text{OI}^+ + 2\text{HOCl} \rightarrow \text{IO}_3 + 2\text{Cl}^- + 4\text{H}^+$	S*
$\text{I}_2 + \text{Cl}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{H}_2\text{OI}^+ + 2\text{Cl}^-$	S*

^a E: gyors egyensúly F: primer fotokémiai folyamat S*: elemi reakciók sorozata, amelyben az első a sebességmeghatározó

Itt már nem volt lehetőség a mechanizmusból levezetett, explicit kinetikai görbék vagy sebességek használatára. A kiértékelést így a 3. táblázatban bemutatott mechanizmushoz rendelhető differenciálegyenlet-rendszer numerikus integrálásával végeztük el. Ez ma lényegében minden kinetikus számára elérhető, de jelentős szaktudást igénylő módszer, amelynek veszélyeit példázza, hogy a reakcióról szóló első cikk⁴¹ hibás, a fotokémiai jeleget fel sem ismerő mechanizmusjavaslatával is jó illeszkedést értek el pusztán a figyelembe vett reakciólépések számának növelésével.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramnak a K68668 és K77936 nyilvántartási számú pályázatokban nyújtott anyagi segítségért. A cikk elkészültét segítette a Nemzeti Fejlesztési Ügynökség által kiírt Társadalmi Megújulás Operatív Program CHEMIKUT projektje (TÁMOP-4.2.2-08/1-2008-0012), a TEVA Magyarország Zrt. és a Debreceni Egyetem TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007 projektje, amely az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Hivatkozások

1. Nemes, A.; Fábián, I.; van Eldik, R. *J. Phys. Chem A* **2000**, *104*, 7995-8000.
2. Nemes, A.; Fábián, I.; Gordon, G. *Ozone Sci. Eng.* **2000**, *22*, 287-304.

3. Nemes, A.; Fábrián, I. *Magy. Kém. Foly.* **2001**, *107*, 299-312.
4. Fábrián, I. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1559-1570.
5. Fábrián, I.; Szűcs, D.; Gordon, G. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8045-8049.
6. Tóth, Zs.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4608-4614.
7. Csordás, V.; Bubnis, B.; Fábrián, I.; Gordon, G. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1833-1836.
8. Fábrián, I. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *216/217*, 449-472.
9. Tóth, Zs.; Fábrián, I.; Bakac, A. *Inorg. React. Mech.* **2001**, *3*, 147-152.
10. Tóth, Zs.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4019-4025.
11. Lente, G.; Kalmár, J.; Baranyai, Zs.; Kun, A.; Kék, I.; Bajusz, D.; Takács, M.; Veres, L.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1763-1773.
12. Bellér, G.; Lente, G.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3968-3970.
13. Bellér, G.; Bárti, G.; Lente, G.; Fábrián, I. *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 2586-2597.
14. Brandt, C.; Fábrián, I.; van Eldik, R. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 687-701.
15. Lente, G.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4204-4209.
16. Lente, G.; Fábrián, I. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 778-784.
17. Lente, G.; Espenson, J. H. *Int. J. Chem. Kinet.* **2004**, *36*, 449-455.
18. Lente, G.; Espenson, J. H. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 847-852.
19. Lente, G.; Espenson, J. H. *Green Chem.* **2005**, *7*, 28-34.
20. Lente, G.; Fábrián, I. *Dalton Trans.* **2007**, 4268-4275.
21. El-Awady, A. A.; Wilkins, P. C.; Wilkins, R. G. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2053-2057.
22. Traylor, T. G.; Xu, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6201-6202.
23. Labat, G.; Séris, J. L.; Meunier, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1471-1473.
24. Lepentsiotis, V.; van Eldik, R.; Prinsloo, F. F.; Pienaar, J. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 2759-2767.
25. Nam, W.; Lim, M. H.; Lee, H. J.; Kim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6641-6647.
26. Peintler, G.; Nagypál, I.; Jancsó, A.; Epstein, I. R.; Kustin, K. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 8013-8020.
27. Peintler, G.; Nagypál, I.; Epstein, I. R.; Kustin, K. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3899-3904.
28. Lengyel, I.; Epstein, I.; Kustin, K. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5880-5882.
29. Lengyel, I.; Li, J.; Kustin, K.; Epstein, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3708-3719.
30. Gilbert, B. C.; Stell, J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1281-1288.
31. Lente, G.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1306-1314.
32. Kormányos, B.; Peintler, G.; Nagy, A.; Nagypál, I. *Int. J. Chem. Kinet.* **2008**, *40*, 114-124.
33. Lente, G.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4019-4025.
34. Jellinek, K. *Z. Phys. Chem.* **1911**, *76*, 257-354.
35. <http://www.icho.hu/> (utolsó elérés: 2011. január 24.)
36. Kerezsi, I.; Lente, G.; Fábrián, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4785-4793.
37. Lente, G.; Espenson, J. H. *J. Photochem. Photobiol. A* **2004**, *163*, 249-258.
38. Kerezsi, I.; Lente, G.; Fábrián, I. *Dalton Trans.* **2006**, 955-960.
39. Fábrián, I.; Lente, G. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1957-1973.
40. Kerezsi, I.; Lente, G.; Fábrián, I. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4230-4238.
41. Oliveira, A. P.; Faria, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18022-18023.
42. Galajda, M.; Lente, G.; Fábrián, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7738-7739.

Mechanisms of Inorganic Reactions in Aqueous Solution

This paper describes some of the recent results obtained by the Environmental Chemical Reaction Mechanisms Research Group (Institute of Chemistry, University of Debrecen) on a variety of redox reactions of environmental relevance. The main objective is to provide a survey of experimental and evaluation techniques in these studies. It is argued that the exclusive use of the traditional kinetic approach, i.e. the use of pseudo first-order conditions may lead to biased or completely erroneous conclusions. Ample evidence is served that even complex kinetic systems can be explored on the basis of carefully designed experiments and by using advanced evaluation methods.

The somewhat complex kinetic traces in the reactions of Fe(TPPS) – a well-known catalyst of advanced oxidation procedures – with H_2O_2 and HSO_5^- (Fig. 2) were interpreted in terms of the formation of two reactive intermediates. These results are crucial in the interpretation of the catalytic cycles in the corresponding oxidation reactions. Unexpected kinetic observations in various reactions of oxone (HSO_5^-) are consistent with relatively simple kinetic models. However, fast equilibria coupled to the studied redox reactions often complicate kinetic traces especially if major absorbing species are involved in them.

Reactions of the dithionate ion ($\text{S}_2\text{O}_6^{2-}$) with a large variety of oxidizing agents shared the common feature of being zeroth-order with respect to the oxidant and were understood in terms of a unified mechanism, in which the acid disproportionation of dithionate ion is followed by fast oxidation of the sulfur(IV) species formed. Based on the recognized zeroth-order character of the processes,

a number of kinetic curves with highly counterintuitive shapes could be designed, which involve straight lines, parabolas and any combination of these. In the Ce(IV) system, dissolved oxygen was confirmed as a stoichiometric oxidant in the first part of the reaction, which gave rise to a characteristic break point in the observed kinetic traces indicating the time at which all oxygen was completely used up. The oxygen-related break-point phenomenon was also confirmed in a number of different systems by later research.

The photoinduced redox reactions in the Ce(IV) – S(IV) – O_2 and Γ^- – S(IV) – O_2 systems have been interpreted in terms of separate chain reactions with a few common steps, in which the role of light is to initiate but not to maintain the chains. Conditions were suitable for fully understanding the mechanism based on reaction rates alone, which was a complicated function of reactant concentrations in the case of the iodide ion catalyzed reaction. In the cerium ion catalyzed system, the rates only depend on cerium concentration and light intensity, giving a rare example where a reaction is zeroth-order with respect to all of its reactants.

The ClO_3^- – I_2 system featured an unexpected induction period in the kinetic curves and required comprehensive data analysis. It was shown that an earlier mechanistic proposal was completely wrong for this reaction as it failed to consider the possibility of photochemical reactions caused by the analyzing light beam of the spectrophotometer used. These studies also demonstrate that diode array spectrophotometers can be used as photoreactors in photosensitive systems.

A vizes közegű és kétfázisú fémorganikus katalízis kutatása a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékén

JOÓ Ferenc^{a,b,*}

^aDebreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1, 4010 Debrecen

^bMTA-DE Homogén Katalízis Kutatócsoport, Egyetem tér 1, 4010 Debrecen

1. Bevezetés

A Kossuth Lajos Tudományegyetem (ma Debreceni Egyetem) Fizikai Kémiai Tanszékén Beck Mihály kezdeményezésére 1968-ban indultak meg a homogén katalízis kutatások. Számos érdekes katalitikus reakció mechanizmusát feltárták (pl. kölcsönös katalízis a Cr(III)-EDTA-H₂O₂ rendszerben,¹ a bromát-jodid-aszkorbinsav óra-reakció katalízise Mo(VI), ill. V(V) ionokkal).² Megvalósították aminok diazotálását lúgos közegben [Fe(CN)₅(H₂O)]³⁻ katalizátorral.³ Elméleti megfontolásokat közöltek a katalitikus ciklusszámról,⁴ és összefoglalták a katalízis, autokatalízis, inhibíció, autoinhibíció témakörét.⁵ Utóbbi jelenségek vezetnek a tanszéken széles körben tanulmányozott nemlineáris kémiai dinamikai jelenségek kialakulásához, melyekről e folyóirat szám egy másik írása szól.

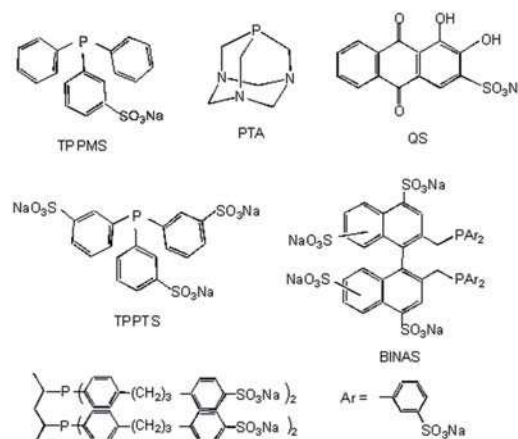
A homogén katalízis jelentősége számottevően megnövekedett az utóbbi időben. Az ipar és a kémiai kutatás egyre gyakrabban használ oldható katalizátorokat, különösen akkor, ha nagyfokú szelektivitást kell elérni. Ezzel párhuzamosan számos próbálkozás történt és történik azzal a céllal, hogy a fémkomplex katalizátort a reakció végén teljes mértékben visszanyerjék, és újabb folyamatban felhasználják. A legsikeresebbnek az a megközelítés bizonyult, amikor két egymással nem elegyedő oldószert alkalmaznak, melyek közül az egyik kizárólag a katalizátort, a másik pedig csak az átalakítandó szubsztrátumot (és a reakció termékeit) oldja. Intenzív keverés hatására a kívánt reakció vagy a folyadékfázisok határán vagy a katalizátort tartalmazó fázisban megy végbe. A reakció lejárásodását követően a két fázis ülepítéssel elválasztható, s optimális esetben az egyik a terméket, a másik pedig a katalizátort tartalmazza. A termékek kinyerésének és a katalizátor visszanyerésének ilyen kíméletes és egyszerű módja nagy jelentőséggel bír hatékony technológiák kidolgozásában.⁶

Az átalakítandó szubsztrátumok általában szerves vegyületek, és többségük csak szerves oldószerekben oldódik. Kézenfekvő ezért, hogy a másik fázis a katalizátor vizes oldata legyen. A közfelfogás szerint a fémorganikus kémia és a vizes közeg egymást kizáró fogalmak. Azonban már a fémorganikus kémia kialakulásának hajnalán is voltak olyan komplexek, melyek vizes oldatban is stabilnak mutatkoztak, mint pl. a Zeise-só, [PtCl₃(C₂H₄)]⁻ (1827). Azóta pedig számos, vízzel szemben hasonlóan stabilis fémorganikus vegyületet állítottak elő, köztük fémhidrideket is (pl. [CoH(CO)₄]), melyek pedig protonolízis útján általában könnyen bomlanak. A vizes közegű fémorganikus katalízisben ma alkalmazott katalizátorok

száma igen nagy, a ligandumok között a tercier foszfánok mellett sok N-, O- és C-donor ligandumot is találunk.

2. Vízoldható foszfánok

Az első vízoldható tercier foszfánt Ahrland, Chatt és munkatársai állították elő a trifenilfoszfán szulfonálásával, a P(III) donor atomot tartalmazó ligandumok komplexképző sajátosságainak vizsgálata céljával.⁷ Később hasonló céllal végzett részletes tanulmányokat J. Bjerrum is.⁸ Az általuk használt ligandum a *meta*-helyzetben monoszubsztituált trifenilfoszfán volt, mely tppms, ill. TPPMS (*m*tppms ill. *m*TPPMS) rövidítéssel ismert.



1. Ábra. Vízoldható ligandumok vizes közegű fémorganikus katalízishez.⁹

Az 1. ábra néhány más, a katalízisben szerepet nyert vízoldható ligandumot is mutat. Egyes ligandumok poláris vagy ionos szubsztituens bevitelle nélkül is oldhatóak vízben, mint ahogy az 1,3,5-triaza-7-foszfadamanantán (PTA) is. A vízoldható foszfánok oldhatósága tág határok között változhat (*m*tppms Na-só 12 gL⁻¹, *m*tppts Na-só 1100-1400 gL⁻¹, PhP(C₆H₃-2,3-di-COOK)₂ 1300 gL⁻¹, valamennyi szobahőmérsékleten), némelyikük, pl. a P[CH₂(CH₂CH₂O)₃CH₃]₃ szabadon elegyedek vízzel⁹.

A vízoldható foszfánkomplexek katalitikus sajátosságainak vizsgálata Tanszékünkön kezdődött 1969-ben. Viszonylag rövid idő alatt kiderült, hogy a *m*tppms ligandum vízben stabilis komplexeket képez Ru(II) és Rh(I) központi fémionokkal, s e komplexek alkalmasak a molekuláris hidrogén aktiválására^{10,11}.

*Tel.: 36 52 512 900; fax: 36 52 512 915; e-mail: joo.ferenc@science.unideb.hu

Amikor egy aromás tercier foszfán (pl. a trifenilfoszfán) szulfonálással vízdoldhatóvá teszünk, azt feltételezzük, hogy egy már jól ismert fémkomplex analógia, pl. a $[\text{RhCl}(\text{mtpmps})_3]$ vizes közegben éppoly aktív hidrogénező katalizátor lesz, mint a megfelelő $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ komplex. Nem hagyhatjuk azonban figyelmen kívül, hogy mind a ligandum, mind az oldószer más a két összehasonlított rendszerben. A foszfán ligandumok komplexképző tulajdonságait lényegesen befolyásolja térkitöltésük, amit az ún. Tolman-féle kúpszöggel szokás jellemezni. Röntgendiffrakciós vizsgálataink rámutattak arra, hogy a meta-helyzetben történő egyszeres vagy háromszoros szulfonálás igen jelentősen, de lényegében azonos mértékben növeli a kúpszöveget a PPh_3 -hoz viszonyítva (PPh_3 141,5°, mtpmps 177,6°, mtppts 170,0°). Ugyanakkor a *para*- mtpms (137,7°) és a *para*- mtppts (139,2°) kúpszöge alig különbözik a trifenilfoszfánétól.¹²

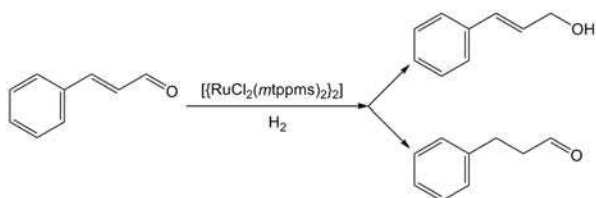
A szulfonált foszfánok általában nehezen kristályosíthatók. Felismertük, hogy guanidínium sóik rendszerint szép kristályok formájában nyerhetők, melyek alkalmasak az egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározásra.¹²

3. Vízdoldható foszfánkomplexek a katalízisben¹³⁻¹⁵

A mtpms és PTA ligandumok felhasználásával egy sor ruténium(II) és ródium(I) komplexet állítottunk elő ($[\{\text{RuCl}_2(\text{mtpms})_2\}_2]$, $[\text{RuCl}_2(\text{PTA})_4]$, $[\text{RuHCl}(\text{mtpms})_3]$, $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{mtpms})_3]$, $[\text{RhH}(\text{PTA})_4]$, $[\text{RhCl}(\text{mtpms})_3]$, $[\text{RhH}_2\text{Cl}(\text{mtpms})_3]$, stb.). Ezeket a vegyületeket elsősorban vízdoldható szubsztrátumok hidrogénezésében vizsgáltuk, és megállapítottuk, hogy - egyebek mellett - kiválóan alkalmasak telítetlen karbonsavak (maleinsav, fumársav, krotonsav, stb.) hidrogénezésére enyhe körülmények között. Ezekből a vizsgálatokból érdekes kinetikai következtetések adódtak a vizes közeg befolyására nézve.¹⁶⁻¹⁹

3.1. Telítetlen aldehidek redukciója

A telítetlen aldehidek szelektív hidrogénezésével nyerhető telítetlen alkoholok az illatszeripar és a finomkémiai ipar értékes anyagai. Előállításuk egyik legegyszerűbb példája a fahéjaldehid redukciója (2. ábra). A szelektív hidrogénezésre kevés katalizátor alkalmas, legtöbb esetben a C=C kötés könnyebben reagál és telített aldehidek képződnek.



2. Ábra. Fahéjaldehid hidrogénezése.

Az irodalomból ismert volt, hogy az aromás aldehidek, mint pl. a 4-metilbenzaldehid egyszerűen redukálhatók a megfelelő benzil-alkohollá kétfázisú, fázisátviteli rendszerben, redukálószerként Na-formiát vizes oldatát, katalizátorként pedig a szerves fázisban (klórbenzol) oldott $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ komplexet használva. Saját vizsgálataink azt mutatták,²⁰⁻²⁵ hogy ugyannerre az eredményre jutunk a vízdoldható $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtpms})_2\}_2]$ alkalmazásával, és ekkor

több kedvező hatás is érvényesül. Így pl. nincs szükség a fázisátviteli katalizátorra, ami jellegénél fogva mindkét fázisban oldódik, ezért a terméket is szennyezi. Továbbá a katalizátor ilyenkor a vizes fázisban található, így a fázisok elválasztásával recirkuláltatható, és szintén nem szennyezi a terméket. Legérdekesebb megfigyelésünk azonban az volt, hogy a telítetlen aldehidek szelektíven telítetlen alkohollá redukálódtak (1. táblázat). Ez azért is külön figyelmet érdemel, mert ugyanezzel a katalizátorral korábban sikeresen hidrogénezünk telítetlen karbonsavakat.

1. Táblázat. Aldehidek katalitikus hidrogénátviteli redukciója Na-formiát vizes oldatában.

Szubsztrátum	Alkohol (%) ^{a)}	
	$[\text{Ru}-\text{mtpms}]$ ^{b)}	$[\text{Ru}-\text{PTA}]$ ^{c)}
benzaldehid	99.7	64.0
4-metilbenzaldehid	99.5	23.6
4-metoxibenzaldehid	98.8	26.7
4-brómbenzaldehid	99.8	16.3
2-naftaldehid	100	n.a. ^{d)}
szalicilaldehid	0	0
butanal	n.a. ^{d)}	72.8
pentanal	n.a. ^{d)}	46.1
hexanal	n.a. ^{d)}	23.0
but-2-énal ^{e)}	78 ^{d)}	87.6
citrál ^{e)}	98	n.a. ^{d)}
citronellál ^{e)}	93	n.a. ^{d)}
fahéjaldehid ^{e)}	98	21.2

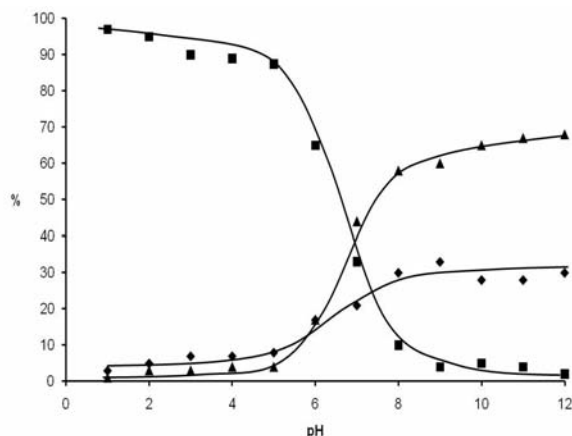
^{a)} gázkromatográfiásan meghatározva ^{b)} 0.005 mmol $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtpms})_2\}_2]$, 0.1 mmol mtpms , 1 mmol aldehid, 3 ml 5 M HCOONa vizes oldat, 80 °C, reakcióidő 1.5-7 h ^{c)} 0.0625 mmol $[\text{RuCl}_2(\text{PTA})_4]$, 1.35-6.93 mmol aldehid 5 ml klórbenzolban, 5 ml 5 M HCOONa vizes oldat, 80 °C, reakcióidő 3 h ^{d)} nincs adat ^{e)} kizárólag telítetlen alkohol képződött ^{d)} 30 °C, izolált anyag hozama ^{e)} geraniál és nerál 2:1 arányú elegye, izomerizáció nem történt.

3.2. Alkinek kétfázisú hidrogénezése

Különböző alkineket hidrogénezünk vizes-szerves kétfázisú rendszerben $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtpms})_2\}_2]$ komplexszel ligandum (mtpms) felesleg alkalmazásával.²⁶ Azt tapasztaltuk, hogy fenil-acetilén esetében kizárólag sztirol képződött, azaz a reakció 100 %-os szelektivitással játszódott le. Difenil-acetilén hidrogénezésekor (3. ábra) a vizes fázis pH-ja jelentősen befolyásolta a szelektivitást (4. ábra). Savas közegben gyakorlatilag csak sztilbén képződtek, közülük a Z-sztilbénre nézve a szelektivitás elérte a 90 %-ot. Ezzel szemben, ha a vizes fázis kémhatása semleges vagy lúgos volt, akkor az E-sztilbén mellett a Z-izomer alig volt megfigyelhető. Ilyenkor azonban igen jelentős mértékben lejtáztódott a difeniletánra történő teljes hidrogénezés is.



3. Ábra. Difenil-acetilén hidrogénezése.



4. Ábra. Difenil-acetilén kétfázisú hidrogénezésének termékeloszlása a vizes közeg pH-ja függvényében. Z-stilben - ◻; E-stilben - ▲; 1,2-difenil-etán - ◆.

Ez a reakció azt is jól példázza, hogy a vizes-szerves kétfázisú fémorganikus katalízisben a vizes közeg pH-jának döntő hatása lehet a lejátszódó reakciók sebességére és a szelektivitására.

3.3. Szén-dioxid és hidrogénkarbonátok homogénkatalitikus hidrogénezése²⁷

Az általunk vizsgált vízoldható ruténium és ródium foszfánkomplexek a szén-dioxid, ill. a hidrogén-karbonát hidrogénezésében is aktívnak bizonyultak. A szén-dioxid redukciója és C1 építőelemként történő felhasználása a földi élet alapvető folyamata. Ami azonban a fotoszintézis során óriási léptékben végbemegy, azt szintetikus úton még nem sikerült elérni, és viszonylag kevés azoknak a közleményeknek a száma, melyek vizes közegű folyamatokról számolnak be. Közelebbről tanulmányoztuk a szén-dioxid és a hidrogénkarbonát hidrogénezését; néhány eredményünket a 2. táblázat tünteti fel. A vizsgált folyamatok:



2. Táblázat. Szén-dioxid és hidrogénkarbonát katalitikus hidrogénezése vizes oldatban.

Katalizátor	Közeg	P(CO ₂)/ P(H ₂) (bar)	T (°C)	TOF (h ⁻¹) ^{a)}
{RuCl ₂ (mtppps) ₂ } ^{b)}	H ₂ O	20/60	24	1,49
[RuCl ₂ (PTA) ₄]	H ₂ O	20/60	24	0,24
{RuCl ₂ (mtppps) ₂ } ^{b)}	1M NaHCO ₃	---/60	54	47
{RuCl ₂ (mtppps) ₂ } ^{b)}	0,3 M NaHCO ₃	35/60	80	9600
[RuCl ₂ (PTA) ₄]	1 M NaHCO ₃	---/60	50	30
[RuCl ₂ (PTA) ₄]	0,3 M NaHCO ₃	35/60	50	70

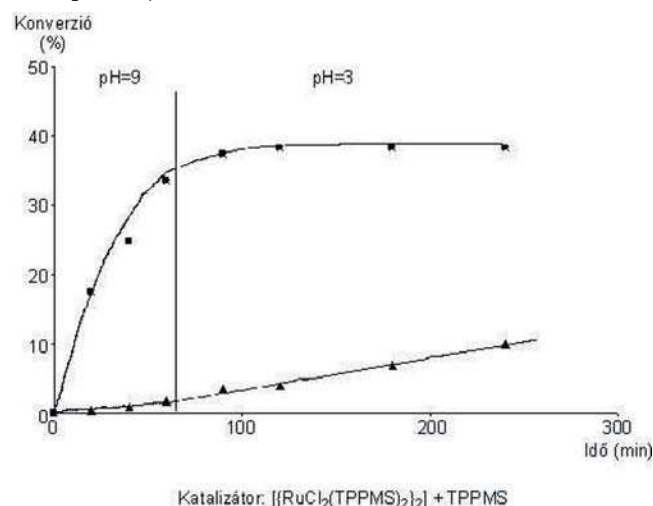
^{a)} óránkénti katalitikus ciklusszám ^{b)} mtppps feleslegben, [mtppps]/[Ru]=5

Az adatokból látható, hogy a CO₂ vizes oldatában a reakció igen lassú, ezzel szemben NaHCO₃ oldatokban lényegesen

gyorsabb. Mindez arra utal, hogy a katalitikus hidrogénezés tényleges szubsztrátuma a hidrogénkarbonát ion.^{28,29} Érdekes módon, jelentősen tovább növelhető a reakció sebessége, ha a NaHCO₃ oldatok hidrogénezését CO₂ jelenlétében végezzük: a táblázatban feltüntetett 9600 h⁻¹ időegységre jutó katalitikus ciklusszám a tisztán vizes közegben végzett reakciók körében az eddig meghatározott legnagyobb katalitikus aktivitás.³⁰

3.4. A vizes közeg pH-jának hatása fém-hidrid komplexek képződésére

Az imént említett látszólagos ellentmondás egyik oka az lehetett, hogy míg a telítetlen karbonsavak hidrogénezését savas oldatokban végeztük (pH<3), addig az aldehidek redukációjához használt vizes Na-formiát oldatok pH-ja, a koncentrációtól és a reakció előrehaladásától függően, 8 körüli volt. Ezért közelebbről is megvizsgáltuk a pH hatását a [{RuCl₂(mtppps)₂}₂] komplex és hidrogén reakciójára, a képződő hidridoruténium részecskék stabilitására. Egyrészt a pH-t állandó értéken tartva követtük a hidrogénezés hatására bekövetkező protonfelszabadulást (pH-sztatikus hidrogénezés), másrészt ¹H és ³¹P NMR spektroszkópiával azonosítottuk az adott pH-n kialakuló egyensúlyokban jelenlevő részecskéket. A teljes pH-tartományt megvizsgálva megállapítottuk, hogy atmoszférikus hidrogén nyomáson, mtppps feleslegben, savas közegben a domináns hidrid-részecske a [RuHCl(mtppps)₃] (kevés [{RuHCl(mtppps)₂}₂] egyidejű jelenlétével), míg hidrogén nyomás alatt *transz*-[RuH₂(mtppps)₄] klasszikus dihidrid képződik. Lúgos oldatokban 1 bar H₂ alatt a *cisz*-[RuH₂(H₂O)(mtppps)₃], magasabb H₂ nyomáson pedig egy nem-klasszikus, η²-H₂-t tartalmazó komplex, a [RuH₂(H₂)(mtppps)₃] alakul ki. Hasonlóképpen befolyásolja a pH a Ru-PTA-hidridek képződését is. Utóbbi esetben savas közegben a [RuHX(PTA)₄] (X=Cl, H₂O) és a [RuH(PTA)₃]⁺ monohidrido-részecske, míg lúgos oldatokban az [RuH₂(PTA)₄] dihidrido-komplex van jelen.²⁹



5. Ábra. A fahéjaldehid-hidrogénezés szelektivitásának változása a pH-val (■ fahéjalcohol, ▲ dihidrofahéjaldehid).

Mindez alkalmat ad a szelektivitás tetszés szerinti befolyásolására a közeg pH-jának megválasztásával. Egy ilyen kísérlet eredményét mutatja az 5. ábra. Ekkor a fahéjaldehid hidrogénezését enyhén lúgos oldatban kezdtük (pH=9), és gyors fahéjalcohol képződést észleltünk

csékély mértékű C=C hidrogénezés mellett. A vizes fázist megsavanyítva (pH=3) a C=O hidrogénezés megállt, viszont jól mérhető sebességgel megkezdődött a dihidrofahéjaldehid képződése.³¹⁻³³

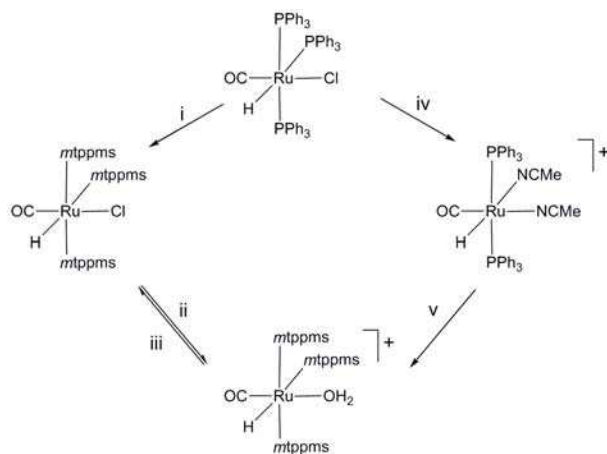
Hasonló erőteljes pH-hatást figyeltünk meg a $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{mtppps})_3]$ hidrogénezésében is.³⁴

3.5. A vizes közeg hatása a $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{mtppps})_3]$ disszociációs egyensúlyaira

Az irodalomból ismert, hogy a $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ jó katalizátora aldehidek és ketonok hidrogénezésének. A katalízis előfeltétele egy PPh_3 ligandum disszociációja, aminek révén szabad koordinációs hely válik elérhetővé a szubsztátum koordinálódása számára. Vizes-szerves kétfázisú katalitikus hidrogénezés céljával jó hozamú szintézisutat dolgoztunk ki³⁵ e komplex vízoldható analógja, $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{mtppps})_3]$ előállítására egyszerű ligandumcserével (6. ábra, i).

A komplex vizes oldatának ^1H - és ^{31}P -NMR spektrumai egyértelműen azt mutatták, hogy ilyen közegben nem a foszfán, hanem a klorid ligandum disszociációja játszódik le, kationos $[\text{RuH}(\text{CO})(\text{H}_2\text{O})(\text{mtppps})_3]^+$ képződésével.

Vizes oldatban a disszociáció már szobahőmérsékleten is csaknem teljes. Különböző klorid-koncentrációknál felvett ^{31}P NMR spektrumok alapján meghatároztuk K_d értékét, ami $9,8 \cdot 10^{-2}$ -nak adódott. Független úton is előállítottuk a $[\text{RuH}(\text{CO})(\text{H}_2\text{O})(\text{mtppps})_3]^+$ kationos komplexet (6. ábra, iv és v), ami klorid hozzáadására a várákosznak megfelelően a semleges $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{mtppps})_3]$ komplexszé alakul (6. ábra, iii).



6. Ábra. $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{mtppps})_3]$ és $[\text{RuH}(\text{CO})(\text{H}_2\text{O})(\text{mtppps})_3]^+$ szintézise. i) mtppps , CHCl_3 :THF=1:1; ii) H_2O ; iii) NaCl; iv) MeCN, reflux; v) mtppps , CHCl_3 :THF=1:1, H_2O .

Mindezek a megfigyelések egyértelműen felhívják a figyelmet arra, hogy amikor a fémorganikus katalízisben vizet használunk oldószerként, nem egyszerűen az történik, hogy az egyik oldószert egy másik helyettesítjük. A halogenid ligandum disszociációjának hajtóereje a képződő ionos termékek nagy hidratációs energiája, ami ezt a folyamatot kedvezményezetté teszi egy foszfán ligandum disszociációjával szemben.

4. Vízoldható N-heterociklusos karbén komplexek a homogén és kétfázisú katalízisben

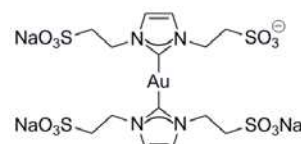
A fémorganikus homogén katalízis legtöbbet vizsgált és alkalmazott katalizátorai túlnyomó többségükben foszfán ligandumot tartalmaznak. Köszönhető ez - más okok mellett - annak, hogy a szubsztituensek változtatásával már a legegyszerűbb $\text{PR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ összetétel esetén is rendkívül finoman lehet "hangolni" a katalizátorok tulajdonságait. Ugyanakkor a foszfánok többsége könnyen oxidálódik, ami a katalizátorok stabilitását csökkenti.

Az utóbbi évtizedben az érdeklődés körébe kerültek az N-heterociklusos karbének (NHC) fémkomplexei. Ezek gyakran stabilisabbak, mint a foszfánkomplexek és számos folyamatban (mint pl. a C-C kapcsolási reakciók) nagyobb aktivitást, esetenként jobb szelektivitást mutatnak.³⁶

Ilyen irányú vizsgálataink³⁷ egy részét az 1-butil-3-metilimidazólium sók felhasználásával szintetizált Ru-komplexekkel végeztük. Kimutattuk, hogy vizes oldatban a komplex kloridot veszít és $[\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})(\text{bmim})(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^+$ és $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{bmim})(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ jön létre (bmim = 1-butil-3-metilimidazól-2-ilidén). Az akva-komplexek lúgos közegben deprotonálódnak, ami $[\text{RuCl}(\text{OH})(\text{bmim})(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]$ és $[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{bmim})(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]$ képződéséhez vezet. pH-potenciometriás mérésekkel meghatároztuk az egyes komplexek eloszlását a pH függvényében. A bmim ligandummal számos Ru(II)-, Rh(I)- és Ir(I)-komplexet, továbbá vízoldható foszfánokkal (mtppps , mtppts , PTA) szubsztituált, vegyes karbén-foszfán ligandumú származékot állítottuk elő.

A $[\text{RuCl}_2(\text{bmim})(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]$ és pta-származékai hatékony katalizátornak bizonyultak alkének, ketonok és aldehidek hidrogénezésében.³⁷ Ugyancsak jó katalitikus aktivitást mutattak allilakoholok redox izomerizációjában aldehidekké, ill. ketonokká. A pH-metriás mérések eredményeivel összhangban e reakciók sebességét a vizes fázis pH-ja nagyban befolyásolta.³⁸⁻⁴⁰ Hasonló módon számos vízoldható Rh(I)- és Ir(I)-NHC-komplexet is szintetizáltunk, és vizsgáltuk azok aktivitását hidrogénezési, hidrogén átviteli és redox izomerizációs folyamatokban.

Az arany komplexeiről az utóbbi évtizedben kimutatták, hogy - szemben a korábbi vélekedéssel - kiváló katalitikus tulajdonságokat mutatnak.⁴¹ Saját vizsgálataink során eljárást dolgoztunk ki új, vízoldható Au(I)-N-heterociklusos karbén-komplexek szintézisére;^{42,43} közülük mutat be egyet a 7. ábra.



7. Ábra. Egy vízoldható Au(I)-N-heterociklusos karbénkomplex.

Az új Au(I)-NHC komplexek jó katalizátornak bizonyultak alkének Markovnyikov-típusú hidratálásában. Így pl. a *p*-etil-toluol \rightarrow *p*-metil-acetofenon reakcióban a maximális katalitikus frekvencia (TOF) értéke 1990 h^{-1} -nek adódott⁴³.

5. Heterogenizált komplex katalizátorok vizsgálata

Az általunk vizsgált, többnyire ionos katalizátorokat, így pl. a $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ komplexet anioncserélők felületén kötöttük meg⁴⁴. A $[\text{RuCl}_2(\text{bmim})(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]$ N-heterociklusos karbénkomplex esetén pedig az ún. heteropolisavas megkötést⁴⁵ alkalmaztuk. Az így nyert katalizátorokat szuszpenzióban, továbbá az H-Cube™ mikrofluidikai rendszerű áramlásos hidrogénező reaktorban vizsgáltuk. Általánosságban elmondható, hogy a rögzített katalizátorok megőrizték aktivitásukat és szelektivitásukat (pl. difenil-acetilén hidrogénezésében), könnyen visszanyerhetők, ill. az áramlásos reaktorban hosszabb időn át stabilan alkalmazhatók voltak.

6. A számításon kémia alkalmazása homogénkatalitikus folyamatok mechanizmusának vizsgálatában

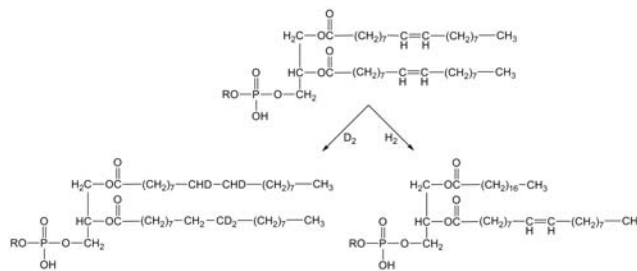
Az elméleti kémiai számítások ma már nélkülözhetetlenek a katalízis kutatásban is. A reakciók mechanizmusának finom részletei sok esetben nem vizsgálhatók kísérletes módszerekkel, a számításon kémia azonban ilyenkor is hasznosan alkalmazható.

E vizsgálataink körében felderítettük annak okát, hogy miért függ nagyon erősen a telítetlen aldehidek (pl. fahéjaldehid) vizes közegben, $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ katalizátorral végzett hidrogénezésének szelektivitása a vizes fázis pH-jától,^{46,47} és hasonló vizsgálatokat végeztünk a fenil-acetilén hidrogénezés szelektivitásának pH-függésére is⁴⁸. Számításos módszerekkel megállapítottuk az alkének D_2O -ban, $[\text{RhCl}(\text{mtppps})_3]$ katalizátorral végzett hidrogénezését kísérő H/D izotópcseré,⁴⁹ továbbá a CO_2 (valójában a HCO_3^-) vizes közegű hidrogénezésének⁵⁰ mechanizmusát. Ezek a számítások több, korábban anomálisnak tartott jelenségre magyarázatot adtak.

7. Biológiai membránok és modelljeik módosítása katalitikus hidrogénezéssel⁵¹

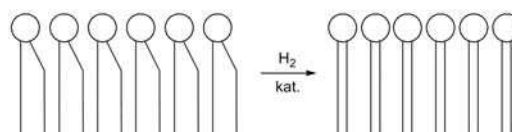
A vizes közegű fémorganikus katalízis egy speciális felhasználási területe a biológiai membránok hidrogénezése. Több más komponens (fehérjék, szénhidrátok stb.) mellett a membránok fő alkotói a poláris lipidek, melyek vizes közegben ún. *kettősréteg*be rendeződnek. A biológiai membránok modellezésére gyakran alkalmazzuk az ún. liposzómákat, amikor is vizes közegben diszpergáljuk a poláris lipideket. A membrán fizikai állapota (merevsége, ill. fluiditása) többek között attól függ, hogy milyen arányban vannak jelen a telített és telítetlen lipidek. A természetes lipidek túlnyomórészt *cisz*-telítetlen zsírsavakat tartalmaznak (rendszerint láncközepi C=C kötéssel), melyek térigénye jóval nagyobb, mint az azonos szénatomszámú telített zsírsavaké. A telítetlen lipidek hidrogénezésekor tehát a membránok rendezettebbé, merevebbé válnak. A kémiai folyamatot egy dioleil foszfolipid példáján a 8. ábra, a membránra gyakorolt hatást - nagyon szematikusan - a 9. ábra tünteti fel.

Ilyen megfontolások alapján kezdtük meg Dr. Vigh Lászlóval és munkatársaival (MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézet) a homogénkatalitikus



8. Ábra. Egy dioleil foszfolipid hidrogénezésének és deuterálásának általános folyamata.

membránhidrogénezés tanulmányozását. Kezdetben a növényi sejtek fagytűrése és membránjaik lipid-összetétele közötti kapcsolat állt a kutatások középpontjában, később a sejtek stressztűrő képességének és a sejtmembránok fizikai állapotának általános összefüggéseit vizsgáltuk.



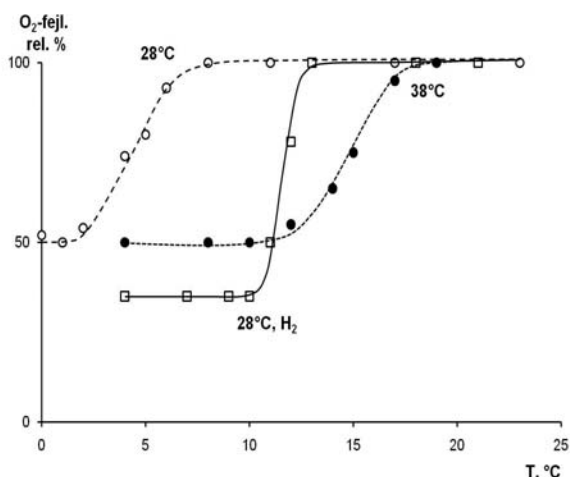
9. Ábra. A membránszerkezet hidrogénezés hatására bekövetkező változásának szematikusan ábrázolása.

A biológiai membránok stabilitása a vizes közeghez kötött, ezért módosításukhoz célszerűen vízben oldható katalizátorokat alkalmazhatunk. A szelektivitás a sejtek esetében nem csupán a kémiai folyamat kemo-, regio- és sztereoselektivitását jelenti, hanem fontos lehet a sejt térben elkülönülő részei közül egyesek szelektív hidrogénezése (pl. plazmamembrán vs. tilakoid membrán) és az ún. topológiai szelektivitás is, amikor is a kettős rétegnek csak egyik oldalát kívánjuk módosítani.

Vizsgálataink során a már tárgyalt vízoldható foszfán-komplexeiket ($[\text{RhCl}(\text{mtppps})_3]$, $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$) is alkalmaztuk katalizátorként, ezekkel azonban fiziológiás hőmérsékleteken kellő sebességű hidrogénezést csak 10-12 bar hidrogén nyomás hatására lehet elérni.^{52,53} Legalkalmasabb katalizátornak az alizarinvörös (Na-1,2-dihidroxi-9,10-antrakinon-3-szulfonát, QS) Pd(II)-komplexe, a $[\text{Pd}(\text{QS})_2]$, bizonyult. Ez a komplex akár 2-3 °C hőmérsékleten gyors katalitikus hidrogénezéseket tesz lehetővé.⁵⁴

Az *Anacystis nidulans* kék-zöld alga membránjaiban főleg palmitinsavat (16:0) és palmitoleinsavat (16:1) találunk. A lipidekben a telített és telítetlen zsírsavak aránya (pl. 16:0/16:1) függ az algák tenyésztési hőmérsékletétől. Ez az érték az alacsonyabb hőmérsékleten nevelt algák esetén kisebb, megfelelően annak, hogy a telítetlenebb, így fluidabb membránok a hideg környezetben sem kerülnek gél állapotba ("nem fagnak meg"). A különböző környezeti hőmérsékletekhez (28°C és 38°C) adaptálódott algák hidegtűrése is különböző, amit a 10. ábra szemléltet.

Ha egy fotoszintetizáló algatenyészetet fokozatosan lehűtünk, akkor előbb-utóbb bekövetkezik a fotoszintetikus oxigénfejlesztés aktivitásának gyors csökkenése, ami a sejt elpusztulását jelzi. A 38 °C-on nevelt *Anacystis* sejtek esetén ennek jellemző hőmérsékleti értéke 15 °C volt, míg a 28 °C-on nevelt sejtek 4 °C-on mentek tönkre (nagyjából megfelelően



10. Ábra. Különböző hőmérsékletekhez adaptálódott, valamint hidrogénezett *Anacystis nidulans* sejtek fotoszintetikus aktivitása a hőmérséklet függvényében.

a tenyésztési hőmérsékletek közti 10 °C különbségnek; 10. ábra). Felmerül azonban a kérdés, hogy a hidegtűrésben megnyilvánuló különbség valóban csak a membrán-lipidekben található zsírsavak telítettségének a következménye-e, hiszen 10 °C eltérés a növekedési hőmérsékletben számos más fiziológiai folyamatot is befolyásol. A katalitikus hidrogénezési kísérletek közelebb vittek a jelenség magyarázatához. A 28 °C-on nevelt sejteket 28 °C-on hidrogénezve elértük, hogy membránjaikban a telített és a telítetlen lipidek (zsírsavak) aránya közel olyan legyen, mintha 38 °C-on nőttek volna, azaz *izoterm* körülmények között tudtuk kiváltani azt a változást, ami a korábbi kísérletben a hőmérséklet megnövelésének hatására játszódott le.⁵⁵ A sejtmembránok zsírsav-összetételének megváltozása a hidegtűrésben is megmutatkozott, éspedig a 28 °C-on nevelt és 28 °C-on hidrogénezett sejtek közel úgy viselkedtek, mint amelyek 38 °C-on neveltünk (10. ábra): a fotoszintetikus aktivitás csökkenésének jellemző hőmérsékleti értéke 12 °C volt.

Későbbi munkánk során a sejtet határoló plazmamembrán szelektív hidrogénezésével azt is kimutattuk, hogy a fotoszintetikus aktivitás már a plazmamembrán telítésével is magasabb hőmérsékleteken szűnik meg, holott a fotoszintetizáló apparátus a tilakoidban található, melynek membránjait a hidrogénezés ekkor még nem érintette.⁵⁶

Az előzőekben nagyon leegyszerűsítve bemutatott vizsgálatok arra utaltak, hogy a növényi (alga) sejtek hidegtűrését elsősorban a plazmamembrán fizikai állapota befolyásolja. Más oldalról az is felvetődik, hogy a sejtek a környezet hőmérsékletét plazmamembránjuk révén érzékelik, ez utóbbi mintegy a növényi sejt "hőmérője".^{57,58}

A membránok katalitikus hidrogénezését H₂ helyett D₂-vel végezve a zsírsavlánc ismert helyeire deutériumot vihetünk be (8. ábra).⁵⁹ A deutérium-beépülés gyakran D₂O-ból is megtörténik,⁶⁰ annak ellenére, hogy a reakció H₂-atmoszférában játszódik le - ez a katalitikus hidrogénezés mechanizmusából következik. Hasznos következménye a folyamatnak az, hogy a termotróp fázisátalakulások infravörös spektroszkópiai módszerrel érzékenyebben

követhetők a deutériumot tartalmazó membránok, mint deutériumot nem tartalmazó minták esetében.⁵⁹

8. Összefoglalás

A debreceni kutatások meghatározó szerepet játszottak a vizes közegű fémorganikus katalízis fejlődésében.⁶¹ A munka folytatódik; jelenleg a klórozott szénhidrogének hidrogenolitikus lebontása,⁶² továbbá a reverzibilis hidrogénfejlesztés/tárolás homogénkatalitikus megoldása⁶³ van a vizsgálatok középpontjában.

9. Köszönetnyilvánítás

Az eredményekhez döntő részben azok munkája vezetett, kiknek neve a hivatkozásokban olvasható. Külön köszönet illeti Gombos Réka tanársegédet hatékony közreműködéséért a kézirat összeállításában. A kutatásokhoz felbecsülhetetlen segítséget jelentett az MTA-KLTE (MTA-DE) Homogén Katalízis Kutatócsoport működése. Munkánk túlnyomó részét az OTKA, ill. OTKA-NKTH támogatásával (jelenleg K 68482) végeztük. Jelenlegi kutatásaink az EU támogatásával, az Európai Szociális Alap részfinanszírozásával valósulnak meg a TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007 és a TÁMOP-4.2.2-08/1-2008-0012 (CHEMIKUT) projektek keretében. Köszönjük a TEVA Gyógyszergyár Zrt. támogatását is.

Hivatkozások

1. Beck, M. T.; Tóth, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 598-600.
2. Bazsa, Gy.; Fábrián, I. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, 2675-2680.
3. Kathó, Á.; Beck, M. T. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *154*, 99-102.
4. Beck, M. T.; Országh, I. *ACH Mod. Chem.* **1995**, *132*, 859-865.
5. Bazsa, Gy.; Beck, M. T. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1972**, *73*, 425-441.
6. Horváth, I. T.; Joó, F. *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*; NATO ASI Series, 3. High Technology, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, **1995**. Vol. 5.
7. Ahrland, S.; Chatt, J.; Davies, N. R.; Williams, A. A. *J. Chem. Soc.* **1958**, 276-288.
8. Bjerrum, J. *Kém. Közl.* **1974**, *41*, 67-80.
9. Joó, F. *Aqueous Organometallic Catalysis (Catalysis by Metal Complexes)*; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, **2001**.
10. Joó, F.; Beck, M. *Magy. Kém. Foly.* **1973**, *79*, 189-191.
11. Joó, F.; Beck, M. T. *React. Catal. Lett.* **1975**, *2*, 257-263.
12. Kathó, A.; Bényei, A. C.; Joó, F.; Sági, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 278.
13. Joó, F.; Tóth, Z. *J. Mol. Catal.* **1980**, *8*, 369-383.
14. Joó, F.; Kathó, A. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1997**, *116*, 3-26.
15. Joó, F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 738-745.
16. Joó, F.; Tóth, Z.; Beck, M. T. *Inorg. Chim. Acta* **1977**, *25*, L61-L62.
17. Tóth, Z.; Joó, F.; Beck, M. T. *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *42*, 153-161.
18. Joó, F.; Somsák, L.; Beck, M. T. *J. Mol. Catal.* **1984**, *24*, 71-75.
19. Bényei, A.; Stafford, J. N. W.; Kathó, Á.; Darensbourg, D. J.; Joó, F. *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, 157-163.

20. Joó, F.; Bényei, A. *J. Organometal. Chem.* **1989**, *363*, C19-C21.
21. Bényei, A.; Joó, F. *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 151-163.
22. Papp, G.; Kovács, J.; Bényei, A. Cs.; Laurenczy, G.; Nádasdi, L.; Joó, F. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 635-641.
23. Papp, G.; Elek, J.; Nádasdi, L.; Laurenczy, G.; Joó, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 172-174.
24. Darensbourg, D.J.; Joó, F.; Kannisto, M.; Kathó, Á.; Reibenspies, J.H. *Organometallics* **1992**, *11*, 1990-1993.
25. Darensbourg, D.J.; Joó, F.; Kannisto, M.; Kathó, Á.; Reibenspies, J.H.; Daigle, D.J. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 200-208.
26. Horváth, H. H.; Joó, F. *React. Kin. Catal. Lett.* **2005**, *85*, 355-360.
27. Jessop, P. G.; Joó, F.; Tai, C.-C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2425-2442.
28. Joó, F.; Laurenczy, G.; Nádasdi, L.; Elek, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 971-972.
29. Laurenczy, G.; Joó, F.; Nádasdi, L. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5083-5088.
30. Elek, J.; Nádasdi, L.; Papp, G.; Laurenczy, G.; Joó, F. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, *255*, 59-67.
31. Joó, F.; Kovács, J.; Bényei, A. Cs.; Kathó, Á. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1024-1026.
32. Joó, F.; Kovács, J.; Bényei, A. Cs.; Kathó, Á. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 969-970.
33. Joó, F.; Kovács, J.; Bényei, A. Cs.; Kathó, Á. *Catal. Today* **1998**, *42*, 441-448.
34. Kovács, J.; Joó, F.; Frohning, C.D. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1033-1036.
35. Papp, G.; Horváth, H.; Kathó, Á.; Joó, F. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 566-573.
36. Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676.
37. Csabai, P.; Joó, F. *Organometallics*, **2004**, *23*, 5640-5643.
38. Fekete, M.; Joó, F. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 783-786.
39. Fekete, M.; Joó, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, *72*, 1037-1045.
40. Campos-Malpartida, T.; Fekete, M.; Joó, F.; Kathó, Á.; Romerosa, A.; Saoud, M.; Wojtków, W. *J. Organometal. Chem.* **2008**, *693*, 468-474.
41. Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3221.
42. Almássy, A.; Nagy, Cs. E.; Bényei, A. C.; Joó, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 2484-2490.
43. Czégéni, Cs. E.; Papp, G.; Kathó, Á.; Joó, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *nyomdában*, doi: 10.1016/j.molcata.2011.03.009
44. Horváth, H. H.; Papp, G.; Csajági, C.; Joó, F. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 442-446.
45. Zsigmond, Á.; Balatoni, I.; Notheisz, F.; Joó, F. *J. Catal.* **2004**, *227*, 417-424.
46. Kovács, G.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Joó, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 862-872.
47. Rossin, A.; Kovács, G.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Joó, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 5010-5023.
48. Kovács, G.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Joó, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2879-2889.
49. Kovács, G.; Schubert, G.; Joó, F.; Pápai, I. *Organometallics* **2005**, *24*, 3059-3065.
50. Kovács, G.; Schubert, G.; Joó, F.; Pápai, I. *Catal. Today* **2006**, *115*, 53-60.
51. Quinn, P.J.; Joó, F.; Vigh, L. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1989**, *53*, 71-103.
52. Vigh, L.; Joó, F.; van Hasselt, P.R.; Kuiper, P.J.C. *J. Mol. Catal.* **1983**, *22*, 15-19.
53. Vigh, L.; Joó, F.; Cséplő, Á. *Eur. J. Biochem.* **1985**, *146*, 241-244.
54. Joó, F.; Balogh, N.; Horváth, L.I.; Filep, Gy.; Horváth, I.; Vigh, L. *Anal. Biochem.* **1991**, *194*, 34-40.
55. Vigh, L.; Joó, F. *FEBS Lett.* **1983**, *162*, 423-427.
56. Vigh, L.; Gombos, Z.; Joó, F. *FEBS Lett.* **1985**, *191*, 200-204.
57. Vigh, L.; Gombos, Z.; Horváth, I.; Joó, F. *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, *979*, 361-364.
58. Horváth, I.; Glatz, A.; Varvasovszky, V.; Török, Zs.; Páli, T.; Balogh, G.; Kovács, E.; Nádasdi, L.; Benkő, S.; Joó, F.; Vigh, L. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 3513-3518.
59. Török, Zs.; Szalontai, B.; Joó, F.; Wistrom, C.A.; Vigh, L. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1993**, *192*, 518-524.
60. Szalontai, B.; Joó, F.; Papp, É.; Vigh, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2299-2300.
61. Dyson, P.J.; Geldbach, T.J. *Metal-Catalyzed Reactions in Ionic Liquids* (Catalysis by Metal Complexes, Vol. 29), Springer, **2005**, p. 1.
62. Bényei, A.Cs.; Lehel, S.; Joó, F. *J. Mol. Catal. Chem.* **1997**, *116*, 349-354.
63. Joó, F. *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 805-808.

Research into aqueous and biphasic organometallic catalysis at the Institute of Physical Chemistry of the University of Debrecen

1. Introduction

Chemical research and industrial production applies homogeneous catalysis especially in cases where selectivity is of prime significance.⁹ Perhaps the most successful way of recovering soluble metal complex catalysts is the use of two immiscible liquid phases. In many cases one of the phases is an aqueous solution of the catalyst, the other phase being made of an organic solvent containing the substrates and products of the catalyzed reaction. After phase separation the catalyst is retained in the aqueous phase and can be reused in successive runs. Solubility of organometallic catalysts is usually provided by their water-soluble ligands, such as *mtpmms*, *mtppts*, or PTA. (Fig. 1), however, in addition to complexes of tertiary phosphanes, several N-, O- and C-donor ligands are also applied for such purposes.⁹

The introduction of aqueous biphasic catalysis closely followed the developments in aqueous organometallic catalysis. The study of the latter field started at the Lajos Kossuth University of Debrecen

(now University of Debrecen) in the late 1960-ies.^{10,11} In a few years it was demonstrated that water-soluble Rh(I)- and Ru(II)-complexes of the monosulfonated triphenylphosphane ligand (*m*-diphenylphosphinobenzenesulfonic acid, *mtpmms*) were stable in aqueous solutions and catalyzed the hydrogenation of a variety of substrates. These studies laid the foundations of a burgeoning field of organometallic catalysis in aqueous media.¹³⁻¹⁵

An ever important aim is to increase the activity and selectivity of the (usually expensive) catalysts. For that reason, the mechanisms of catalyzed reactions must be known in detail. In addition, new catalytic processes have to be developed for utilization of renewable starting materials (e.g. carbohydrates) and for that of abundant ones such as e.g. CO₂. The intensive research into aqueous organometallic catalysis at the Institute of Physical Chemistry of the University of Debrecen has been devoted to these objectives and the results are illustrated by the following selected examples.

2. Selective hydrogenation of unsaturated aldehydes to unsaturated alcohols in two-phase systems

In biphasic hydrogenation of cinnamaldehyde catalyzed by $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ + excess *mtppps* the selectivity was strongly influenced by the pH of the aqueous phase: in acidic solutions a slow but selective hydrogenation was observed to yield 3-phenylpropanal, while the use of a basic aqueous phase led to the formation of the unsaturated alcohol (cinnamylalcohol; Table 1 and Fig. 5). With aqueous sodium formate as hydrogen source only the valuable unsaturated alcohols were obtained, due to the basicity of the formate solution.²⁰⁻²⁵

3. Selectivity in the biphasic hydrogenation of internal alkynes

In biphasic hydrogenation of diphenyl acetylene (Fig. 3) we achieved complete selectivity towards the formation of *Z*-stilbene using acidic solutions of $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ while the selectivity was reversed by applying basic solutions of the catalyst (Fig. 4).²⁶ Theoretical calculations revealed the causes of this pH-effect.

4. Catalytic hydrogenation of carbon dioxide and carbonates

Carbon dioxide and NaHCO_3 were successfully hydrogenated to formate by $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$, $[\text{RuCl}_2(\text{PTA})_4]$ and $[\text{RhCl}(\text{mtppps})_3]$ (Table 2). When NaHCO_3 was hydrogenated under CO_2 pressure an exceedingly high catalyst turnover frequency (TOF) of 9600 h^{-1} was determined.²⁷⁻³⁰

5. The effect of pH on the formation of metal-hydride species in aqueous solution

In several cases we observed a pronounced effect of pH on the rate and/or selectivity of the catalyzed reactions.³¹⁻³⁴ In case of Ru(II)-*mtppps* complexes, depending on the pH and H_2 pressure, formation of $[\text{RuHCl}(\text{mtppps})_3]$, $[\{\text{RuHCl}(\text{mtppps})_2\}_2]$ and *trans*- $[\text{RuH}_2(\text{mtppps})_4]$ was detected in acidic solutions by NMR methods. In basic solutions *cis*- $[\text{RuH}_2(\text{H}_2\text{O})(\text{mtppps})_3]$ and $[\text{RuH}_2(\text{H}_2)(\text{mtppps})_3]$ could be identified; the latter is one of the rare dihydrogen complexes stable in aqueous solution.

6. The effect of water on dissociation equilibria of catalytically important metal complexes

A new synthesis of $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{mtppps})_3]$ was developed and the complex was studied in aqueous solution. Unexpectedly, we observed dissociation of chloride (Fig. 6) in contrast to phosphane dissociation observed in organic solvents. At room temperature, the equilibrium constant of chloride dissociation was found $K_d = 9,8 \cdot 10^{-2}$. The resulting $[\text{RuH}(\text{H}_2\text{O})(\text{CO})(\text{mtppps})_3]^+$ was also synthesized and isolated on an independent way (Fig 6)³⁵.

7. Water-soluble N-heterocyclic carbene complexes in homogeneous and biphasic catalysis

N-heterocyclic carbenes (NHC-s) can replace tertiary phosphanes as ligands in catalytically important transition metal complexes.³⁶ With the aim of developing new water-soluble catalysts we studied the complexes formed from N-heterocyclic imidazolium salts, some of which were purposefully synthesized to yield complexes with high water solubility.

$[\text{RuCl}_2(\text{bmim})(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]$ (*p*-cymene = *p*-isopropyl-toluene, *bmim* = 1-butyl-3-methyl-imidazol-2-ylidene) was synthesized¹⁸ from $[\{\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\}_2]$. In aqueous solutions this complex undergoes chloride dissociation and –as a function of the pH– yields aqua- and hydroxo-ruthenium(II) complexes. Similar Ru(II)-, Rh(I)-, and Ir(I)-NHC complexes were also obtained. These complexes actively catalyzed the hydrogenation of alkenes, aldehydes and ketones as well as the redox isomerization of allylic alcohols. The reactions were strongly influenced by the pH of the catalyst-containing aqueous phase.³⁷⁻⁴⁰

It has been demonstrated recently that –in contrast to the general expectations– complexes of gold show spectacular catalytic properties. We synthesized new water-soluble NHC ligands and their Au(I) complexes (Fig. 7). These compounds showed high catalytic activity in the Markovnikov-type hydration of terminal alkynes⁴²⁻⁴³ up to a turnover frequency of 1990 h^{-1} .

8. Application of computational chemistry in mechanistic study of homogeneous catalytic reactions

Fine details of reaction mechanisms are often unattainable for experimental scrutiny while computations still can provide important insight. With the use of computational chemistry, we established the causes for a dramatic selectivity change in the biphasic hydrogenation of unsaturated aldehydes^{46,47} catalyzed by $[\{\text{RuCl}_2(\text{mtppps})_2\}_2]$ upon changing the pH of the aqueous phase and similar studies were made on the hydrogenation of diphenyl acetylene⁴⁸. The mechanism of H/D isotope exchange⁴⁹ during the hydrogenation of alkenes in D_2O with the water-soluble $[\text{RhCl}(\text{mtppps})_3]$ catalyst as well as that of the hydrogenation of CO_2 (in fact: $[\text{HCO}_3^-]$)⁵⁰ were also established by theoretical methods. These computations provided explanations for several unusual phenomena observed earlier.

9. Modification of biological membranes by catalytic hydrogenation

Several important properties of biomembranes are largely influenced by the ratio of unsaturated and saturated polar lipids contained in the lipid bilayer.⁵¹ This ratio can be isothermally changed by homogeneous catalytic hydrogenation using water-soluble catalysts. Extensive studies were done on the modification of biomembranes of living cells with this technique, the results of which shed light on questions of stress tolerance of the cells.⁵²⁻⁵⁷ One of the important conclusions was that environmental temperature is sensed by the cells through the fluidity changes of their plasmamembrane.⁵⁸

Kolloid- és felületkémiai kutatások a DE Kémiai Intézetében

BÁNYAI István*

Debreceni Egyetem, Kémiai Intézet, Egyetem tér 1. 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A kolloidoknak, azoknak részecskéknél, amelyek mikroszkóppal nem jól vizsgálhatók (kisebbség, mint 500 nm) illetve a kémiájukban már szerepe van a méretnek, méreteloszlásnak és az alaknak (nagyobbak mint 1 nm) időről időre változik a szerepe a kémiai kutatásban. Volt időszak, mikor eredményeik az elméleti fizikai-kémiai kutatásokat segítették át a holtpontra, és volt olyan is, amikor a kémiai ipar szükségletei miatt nőtt meg a társadalom érdeklődése a kutatások iránt. Ma sok tényező mellett két nagyon fontos társadalmi érdek helyezte az érdeklődés középpontjába ezt, az amúgy mindig is alkalmazás orientált területet. Az egyik kétségtelenül a biokémia és a molekuláris biológia, illetve ennek a hatása az orvostudományra és a gyógyításra. Ennek során kolloidika találkozására mágneseles magrezonanciával (NMR) olyan távlatokat nyitott a szerkezetkutatásban, amelyet több Nobel-díjjal is elismertek. A másik terület a nanotechnológia. Ennek a tudománynak/technológiának az intenzív növekedési szakaszában vagyunk. Mint általában az ilyen periódusban, nagyon sokan a gyors (esetenként anyagi) sikerek reményében nagy erővel fordulnak a rohamosan fejlődő terület felé. A gyors haladás hoz váratlan sikereket, de igen sok kudarcot is, hiszen a fejlesztők esetenként megkísérelnek kihagyni alapvető kutatási lépéseket. Napjainkra, véleményem szerint, a nanotudomány egy konszolidációs szakaszba lépett és megkezdődött az alapvető törvényszerűségek felfedezése (esetenként újrafelfedezése), aminek következménye egy lassúbb, de egy jobb minőségű növekedés lesz.

A kolloidika és a felületi kémia kutatása a világ jelentős egyetemében a fizikai kémiai tanszékeken folyik. Hazánkban, „történeti okokból”, minden nagyobb egyetemen külön tanszék, vagy legalább is nevesített részleg foglalkozott a fizikai kémiával ezzel az ágával. E diszciplína jellemzője, hogy a diszperz rendszerek teljes szabadentalpiájának leírása során nem tekintenek el a γdA tag, azaz a felületi szabadentalpia hozzájárulásától (természetesen *nem* elhanyagolva a $-SdT$ és a Vdp tagokat!). Ma hazánkban már csak a Debreceni Egyetemen van nevesítve kolloidika tanszék, ami természetesen távolról sem jelenti azt, hogy csak itt folynak kolloidika kutatások. Okként újfent csak „történeti okokra” kell hivatkoznom, aminek egy természettudomány esetében csaknem mindig az a szerepe, hogy megmagyarázza azt, ami nem logikus, vagy ami megmagyarázhatatlan. E bemutatkozó írásban *A Kolloid- és Környezetkémiai Tanszéken*, és jogelődjein, az elmúlt 60 évben és a jelenleg folyó kutatásokat foglalom össze. A folyóirat szám egy másik közleményében a jelenlegi felületkémiai kutatások más vetületét foglalják össze a Kémiai Intézet Izotóp Laboratórium kutatócsoportjának munkatársai.

2. Történeti elemek

A felületkémiai kutatások Debrecenben az Imre Lajos vezette Fizikai Kémiai Tanszék keretei között indultak meg, majd az ő általa vezetett Izotóp Laboratóriumban folytatódottak.^{1,2} Mádi István kezdett el a kolloidokkal, mint hatékony szorbensekkel foglalkozni, elsősorban a radioaktív nuklidok adszorpciójával kapcsolatban. Ő és munkatársai a fémhidroxid felületek szorpciós sajátosságait, és oldatbeli viselkedését kutatták, radioizotópos mérési technikákat alkalmazva.^{3,4} Ennek a közös szakmai vonalnak lett a következménye az, hogy a csoport a Fizikai Kémiai Tanszékről az Izotóp Laboratóriumba került. Imre Lajos halálát követően a Laboratórium vezetését Mádi István vette át. Három alapvető irány alakult ki, a diffúzió, az adszorpció és az elektródfelületek vizsgálata. A mikroheterogén felületeken történő anyagtranszport vizsgálatában Varró Tibor játszott vezető szerepet. Ő és követői jelentős eredményeket értek a kísérleti technikák fejlesztésében. Céljuk az ionok diffúziójának vizsgálata volt ioncserélő gyantákban, növényi szövetekben, membránokban és talajokban. Munkáját korai halála után Antal Károly folytatta. Sikeres újdonságokat vezettek be a két detektoros radioaktív módszerekkel történő transzport mérések metodikájában.⁵⁻¹⁰ A felületkémiai alapvető kutatások eredménye egy szabadalom lett, amelynek tárgya ma már egy forgalmazott gyógyászati segédeszköz.¹¹

1989-ben a Debreceni Egyetemen (Kossuth Lajos Tudományegyetem) is létrejött az önálló Kolloidkémiai Tanszék. Joó Pál vezetésével az Izotóp Laboratórium kolloidikával foglalkozó munkatársaiból alakult meg. A Tanszék folytatta a transzport folyamatok vizsgálatát és kiterjesztette ezeket a kutatásokat agyagásványokra is. Módszerként az izotópos nyomjelzés mellett elektrokémiai vizsgálatokat is alkalmaztak.¹² Joó Pál gyümölcsöző együttműködésben Horányi Györggyel (MTA Központi Kémiai Kutatóintézet) az elektródfelületeket tanulmányozta. A módosított elektródok vizsgálatában és az elektródfelületeken történő adszorpció tanulmányozásában ért el jelentős eredményeket.^{10,13-23} Berka Márta munkatársaival folytatta a hidroxid csapadékok felületi és adszorpciós tulajdonságainak vizsgálatát. Megállapították, hogy a kolloid állapotú hidroxidok adszorpciós kapacitása jelentős, és összefüggéseket találtak a keletkezésük módja, szerkezetük és adszorpciói egyensúlyaik között.^{3,4,24-28} Berka Márta önállóan folytatta a kutatásokat az oxidfelületek felületi komplexképződési modelljének alkalmazásával. Meghatározta alkálifémek, alkáli-földfémek, valamint néhány átmeneti fém szilika és alumina komplexének stabilitását.^{29,30} A Fizikai Kémiai Tanszéken Szalay Tibor végzett ipari jelentőségű felületi kémiai kutatásokat. Az ioncsere és adszorpciós folyamatokat tanulmányozta eredményesen wolfram oxidbronzokon.^{31,32}

*tel/fax: 52 512900/22384, Banyai.istvan@science.unideb.hu

1997-ben a Tanszék neve Kolloid- és Környezetkémiai Tanszékre változott. Borbély János vezetésével a biopolimerek vizsgálata és módosítása révén új kutatási irány kezdődött: a szerves nanoszerkezetek vizsgálata. A Bruckner Győző által felfedezett poli-gamma-glutaminsav (PGA), és a kitozán keresztkötésekkel való szerkezetmódosításával törekedtek új, elsősorban gyógyászati célokra alkalmas, természetes alapú nanorészecskék előállítására.^{33,34} Módosított nanorészecskék szintézisét dolgozták ki,³³⁻³⁶ és az önszerveződés kihasználásával összetett polimer nanorészecskéket is állítottak elő.^{37,38} Tanulmányozták a polimerek fémmegkötő képességét,³⁹ illetve gyógyszerszállításra való alkalmasságukat is.³⁵

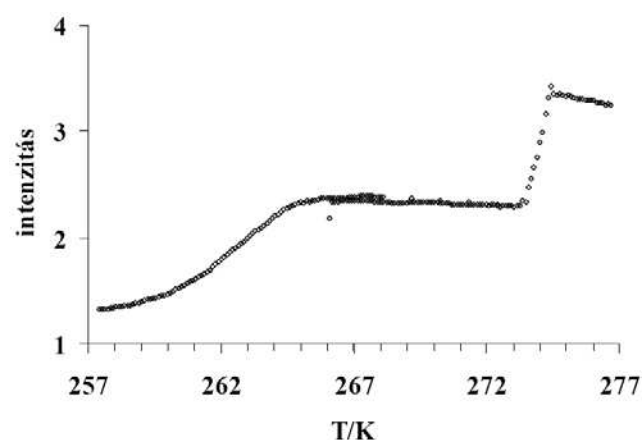
3. Jelenlegi kutatások

2005-ben a Tanszék vezetését Bányai István vette át, azzal a szándékkal, hogy korábbi dinamikus NMR kutatásait (1. e számban az NMR-ről szóló ismertetőt) és a kolloidok kutatását összehangolja. Erre kiváló példaként szolgált a Stockholm-i Királyi Műszaki Egyetem Fizikai Kémiai Tanszéke, ahol több látogatást is tett. A biopolimerek kutatása részben tovább folytatódott, de most már a vizsgálatokat kiegészítettük oldatbeli NMR szerkezetvizsgálatokkal. Több dimenziós NMR módszerrel igazoltuk Novák Levente sikeres szintézisét, a PGA benzilaminnal való funkcionálizálását.⁴⁰ A reakció érdekessége, hogy a PGA karboxil csoportjainak funkcionálizálását katalizátor nélkül valósítottuk meg dimetil-szulfidban. Kimutattuk, hogy a részleges hidrofobizálás eredményeképpen egy kisebb méretű makromolekula képződött. Ennek valószínű oka az, hogy a hidrofób benzil-csoportok a molekula belseje felé fordulva a részecskéket kompakt, gömbszerű kolloiddá alakítoták, és/vagy az aggregációs képesség is jelentősen csökkent a szubsztitúció hatására. Ezt diffúzió NMR-rel és NOE spektroszkópiával bizonyítottuk.⁴¹ E kutatások folytatásaként előállítottuk a parciálisan hisztaminnal, valamint a hisztaminnal és benzilaminnal együttesen amidált amfil makromolekulákat. A célunk az, hogy kolloid méretű ligandumokat állítsunk elő, amelyek fémkomplexei a részleges hidrofobizálás következtében alkalmasak lehetnek vízben kevésbé oldódó, hidrofób karakterű szubsztrátumok befogadására és átalakításuk katalízisére oxidációs reakciókban. Ezt az ún. dendritikus katalízist magukkal a dendrimerekkel is tanulmányozzuk. A cél a működési mechanizmus megismerése, ennek ismeretében a polimerek módosításával, olcsóbb változatok szintézise, hogy gyakorlati alkalmazásuk gazdaságossá váljon. Ezt a Fábán István vezette CHEMIKUT innovatív kutatócsoport keretében végezzük, az NFÜ támogatásával.

Az NMR módszerek alkalmazásával a kolloidok oldatbeli viselkedése is igen hatékonyan tanulmányozható. PFGE NMR vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a víz diffúziójának sebessége csökken mind ionos mind nem ionos micellák jelenlétében. A jelenség kvantitatív vizsgálatával meg tudtuk határozni micellák hidratációs számát.⁴² Az anionos micellák az ellenionok NMR vizsgálatával is tanulmányozhatók.²³ Na-NMR-rel, a transzverzális relaxációsebesség ($1/T_2$) mérésével a Na-dodecil-szulfát kiritikus micellaképződési koncentrációja is könnyen és gyorsan meghatározható. Ha a ²³Na ionok diffúziósebességét mérjük, akkor az ionos micellákkal egy hidrodinamikai egységet képező Na⁺-

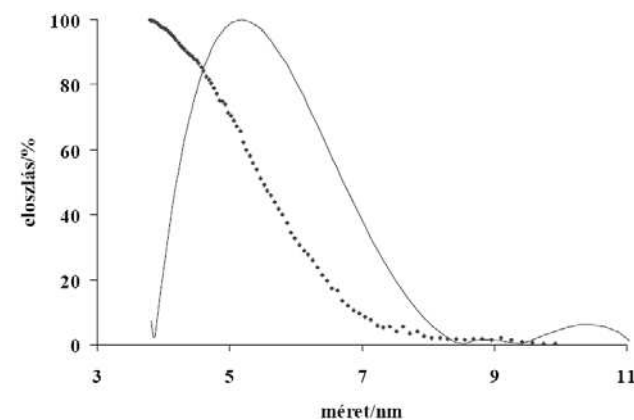
ionok száma is megadható. Ennek az értelmezése további elemzések tárgya.

A Buffalo-i (NY) Roswell Park Cancer Institute-tal együttműködve 2005-ben megkezdtük, az ott terápiás célokra már tesztelés alatt álló, poli-amido-amin dendrimerek (PAMAM) fizikai kémiai vizsgálatát.⁴³ Ennek előzménye Balogh Lajossal (Editor in Chief of Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, Elsevier) az ott működő nukleáris medicina kutatócsoport akkori társigazgatójával való közös kutatómunkánk volt.⁴⁴⁻⁴⁶ A PAMAM dendrimerek jelentős jövő elé néznek az irányított gyógyszerszállításban és alkalmazhatók a lokális sugárterápiában is.^{47,48} A jelenleg is tartó együttműködésben vezérfonal az, hogy a klinikai alkalmazások során felmerülő váratlan komplikációk száma jelentős mértékben csökkenthető, ha előzetesen precíz alapkutatásokkal tisztázunk az oldatbeli szerkezeti és dinamikai viszonyokat.



1. Ábra. A Kieselgel 60-ban lévő olvadt víz NMR jelének intenzitása a hőmérséklet függvényében. Olvadáspont görbe.

Ennek kapcsán intenzíven folytatjuk, és részben közlésre beküldtük a PAMAM dendrimerek egymással, és az oldószerrel valamint egyéb kismolekulákkal való kölcsönhatásának vizsgálatát multinukleáris NMR módszerekkel tárgyaló dolgozatunkat



2. Ábra Az 1. ábrán látható olvadásgörbéből számított kumulatív és differenciális méreteloszlás (eloszlási sűrűségfüggvény) a Kieselgel 60 jelzésű szilikára.

A jövőre nézve a debreceni NMR centrumban felhalmozódott tapasztalatok alapján, a DE Kutató Egyetemi programjának keretében, egy érdekesnek tűnő új irányt kezdtünk el. Az

oldatbeli és szilárdfázisú NMR vizsgálatok kombinált alkalmazását próbáljuk ki porózus testek (aerogélek), lágy anyagok és a környezetben fontos szorbensek vizsgálatára. Ennek biztató kezdeteként az 1. ábrán egy tipikus NMR olvadásgörbe látható, ami az NMR krioporozimetria elsődleges kísérleti adata. A krioporozimetria elve az, hogy az olvadáspont a görbületi sugár (x) függvénye:

$$\Delta T_m = 4\sigma_{sl}T_m/x\Delta H_f\rho_s$$

Nagyon fontos, hogy ez az *un.* Gibbs-Thomson-egyenlet, termodinamikai egyenlet, azaz egyensúlyra vonatkozik. Érdekessége, hogy Gibbs mellett a második név ugyan egyértelműen egy személyhez, a későbbi Lord Kelvinhez kötődik az alkalmazók tudatában, egyes kutatók szerint két másik Thomson is jelentősen hozzájárult a felfedezéshez (Joseph John Thomson Nobel-díjas brit fizikus és James Thomson, Lord Kelvin bátyja). A módszer a gyakorlatban a következőképpen működik. A jégben lévő protonok relaxációs sebessége olyan nagy, hogy megfelelő módszerrel (egyszerű spin-echo), csak a folyadék víz protonjainak NMR jele látható a spektrumban. Így minden hőmérsékleten meg lehet mondani, hogy a víz hány százaléka fagyott meg, azaz mennyi adott méretű pórus van jelen. A 2. ábrán az olvadt víz mennyisége alapján számított pórusméret-eloszlás görbe mutatja a módszer teljesítőképességét és pontosságát, a vizsgált Kieszelgel 60 kolonna töltet hivatalos átlagos pórusmérete ugyanis 6 nm.

A további terveink szerint a kutatási pozícióinkat igyekszünk az alapkutatás és az igényes innovációs kutatás együttes végzésére helyezni, amint az egyetemünk fejlesztési koncepciójában megfogalmazódott. Ennek során visszatérünk hagyományainkhoz, diffúzió (I. Varró T. és munkatársainak korábban említett kutatását) és krioporozimetriás NMR technikával vizsgáljuk a faforgácsok szerkezetének változását impregnálószerkezetek adalékolásának hatására. (Baross program 2010).

Nemzetközi és hazai együttműködésekben igyekszünk ellensúlyozni a csoport viszonylag kis létszámát. 2011-től valószínűleg egy Kínai-Magyar TET pályázat keretében (a kínai fél már 2010.-ben hivatalosan jelezte a pozitív döntést) a dendrimerek és a PGA fizikai kémiai vizsgálatában együttműködünk Xiangyang Shi-vel a Sahnghaj-i Donghua University professzorával. A közös kutatásunk Balogh Lajos Ann Arbor-i (USA, University of Michigan) laboratóriumában kezdődött.⁴⁴⁻⁴⁶ Közös kutatásokat illetve tapasztalatcserét tervezünk a Stockholmi-i Királyi Műszaki Egyetemen (KTH) működő ipari NMR-centrummal, amelyet Furó István vezet. Szintén ígéretes az együttműködés a Dél-Dakota-i Állami Egyetem Kémiai Intézetével (SDSU), ahol talajok kolloid kémiáját kutatják környezetvédelmi indíttatással.⁴⁹⁻⁵¹ Természetesen a hazai szakmai közösségben is igyekszünk kihasználni a kölcsönösen előnyös együttműködési lehetőségeket. Közös munkát végeztünk a Szegedi Tudományegyetem valamint a BME Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszékeivel a vas-oxid nanorészecskék NMR relaxációs vizsgálatában illetve gélek porozitásának vizsgálatában (egy dolgozat beküldve). Az ELTE Kémia Intézetének Határfelületi- és Nanoszerkezetek Laboratóriumával lipidek NMR vizsgálatában kezdtünk ígéretes közös kutatást, és a micellák NMR vizsgálataiban is számíthatunk a közreműködésükre.

A kutatócsoport összetétele igen szerencsés. A vegyészek mellett biológus, matematikus és környezetkutató kollégák is vannak a csoportban. A jövőben a kutatócsoport vezetése változik, és a szándékunk a környezettudomány irányába való elmozdulás, mert a kolloidok és határfelületek jelentősége a természeti és ipari környezetünkben igen nagy. Ennek egyik jele az, hogy a kutatócsoportunk neve 2011 január 1-től Környezeti Kolloidok Kutatócsoportra változott. A környezetkémiai kutatásokat sokoldalú együttműködés keretében végezzük, egy a Kémiai Intézetben folyó kutatóprogram keretében (CHEMIKUT), a régió kisebb és nagyobb ipari vállalataival karöltve.

Köszönetnyilvánítás

A kutatócsoport 2005-ös megalakulásában és működésének fejlődésében elvülhetetlen érdeme van a OTKA T49044 kutatási pályázatnak valamint a Bogdány Petrol és a Bomul Kft-knek. A környezettudományos kutatások TÁMOP-4.2.2-08/1-2008-0012 (CHEMIKUT) keretében folynak. A faforgácsokkal kapcsolatos projektet a Baross. REG_EA_KFI_09 (desma091) pályázat támogatta. A csoport részt vesz Debreceni Egyetem kutatóegyetemi programjában. A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatta. A két TÁMOP projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg

Hivatkozások

1. Imre, L. *Kolloid-Zeitschrift*, 131, p. 21-38 **1953**, 131, 21-38.
2. Imre, L. *Kolloid-Zeitschrift* **1954**, 135, 161-176.
3. Párkányi Berka, M.; Mádi, I. *Acta Chimica Hungarica-Models in Chemistry* **1988**, 125, 695-703.
4. Párkányi Berka, M.; Mádi, I. *Acta Chimica Hungarica-Models in Chemistry* **1988**, 125, 705-715.
5. Varró, T.; Somogyi, G.; Bölskei, A.; Mádi, I. *Nuclear Track Detection* **1977**, 1, 181-188.
6. Varró, T.; Somogyi, G.; Varga, Z.; Mádi, I. *Radiochimica Acta* **1979**, 26, 117-121.
7. Varró, T.; Somogyi, G.; Mádi, I. *Journal of Radioanalytical Chemistry* **1981**, 67, 15-24.
8. Varró, T.; Gelencsér, J.; Somogyi, G. *Acta Biochimica Et Biophysica Hungarica* **1985**, 20, 65-65.
9. Antal, K.; Joó, P. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry-Articles* **1995**, 190, 251-256.
10. Antal, K.; Joó, P. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1999**, 105, 49-60.
11. Antal, K. Berényi, P. In *T/66 124, 92.07.06. SzKV 1994/9. 1434*; Szabadalmi Hivatal, Magyarország, 1994.
12. Joó, P.; Fitch, A. *Environmental Science & Technology* **1996**, 30, 2681-2686.
13. Joó, P.; Fitch, A. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1997**, 103, 365-372.
14. Joó, P.; Fitch, A.; Park, S. H. *Environmental Science & Technology* **1997**, 31, 2186-2192.
15. Horányi, G.; Joó, P. *Russian Journal of Electrochemistry* **2000**, 36, 1189-1194.
16. Horányi, G.; Joó, P. *Journal of Colloid and Interface Science* **2000**, 231, 373-378.
17. Horányi, G.; Joó, P. *Journal of Colloid and Interface Science* **2000**, 227, 206-211.
18. Joó, P.; Hollo, V.; Varga, K.; Hirschberg, G. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2000**, 106, 148-158.

19. Joó, P.; Horányi, G. *Journal of Colloid and Interface Science* **2000**, *223*, 308-310.
20. Joó, P.; Lukács, M.; Szabó, O.; Antal, K. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2000**, *106*, 362-373.
21. Joó, P.; Óri, N.; Lukács, M. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2001**, *107*, 328-336.
22. Joó, P.; Varga, K. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2001**, *193*, 161-173.
23. Joó, P. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2003**, *229*, 97-105.
24. Párkányiné, Berka M.; Mádi, I. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1986**, *92*, 424-428.
25. Párkányiné Berka, M.; Mádi, I. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1986**, *92*, 437-442.
26. Csobán, K.; PárkányiBerka, M.; Joó, P. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1996**, *102*, 89-93.
27. Csobán, K.; Joó, P. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **1997**, *219*, 19-24.
28. Csobán, K.; Párkányi-Berka, M.; Joó, P.; Behra, P. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **1998**, *141*, 347-364.
29. Berka, M.; Bányai, I. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1999**, *105*, 454-464.
30. Berka, M.; Bányai, I. *Journal of Colloid and Interface Science* **2001**, *233*, 131-135.
31. Szalay, T.; Német, T.; Bartha, L. *Zeitschrift Für Physikalische Chemie-Leipzig* **1978**, *259*, 641-652.
32. Szalay, T.; Ludányi, A.; Kiss, B. A. *Journal of Materials Science* **1987**, *22*, 3543-3546.
33. Szuromi, E.; Berka, M.; Borbély, J. *Macromolecules* **2000**, *33*, 5310-5310.
34. Krecz, A.; Pócsi, I.; Borbély, J. *Folia Microbiologica* **2001**, *46*, 183-186.
35. Bako, J.; Szepesi, M.; Veres, A. J.; Cserhati, C.; Borbély, Z. M.; Hegedus, C.; Borbély, J. *Colloid and Polymer Science* **2008**, *286*, 357-363.
36. Bodnar, M.; Daroczi, L.; Batta, G.; Bako, J.; Hartmann, J. F.; Borbély, J. *Colloid and Polymer Science* **2009**, *287*, 991-1000.
37. Hajdu, I.; Bodnar, M.; Filipcsei, G.; Hartmann, J. F.; Daroczi, L.; Zrinyi, M.; Borbély, J. *Colloid and Polymer Science* **2008**, *286*, 343-350.
38. Keresztessy, Z.; Bodnar, M.; Ber, E.; Hajdu, I.; Zhang, M.; Hartmann, J. F.; Minko, T.; Borbély, J. *Colloid and Polymer Science* **2009**, *287*, 759-765.
39. Bodnar, M.; Kjoniksen, A. L.; Molnar, R. M.; Hartmann, J. F.; Daroczi, L.; Nystrom, B.; Borbély, J. *Journal of Hazardous Materials* **2008**, *153*, 1185-1192.
40. Novák, L.; Bányai, I.; Fleischer-Radu, J. E.; Borbély, J. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1624-1632.
41. Nagy, Z.; Novák, L.; Kozma, C.; Berka, M.; Bányai, I. *Progress in Colloid Polymer Science* **2008**, *135*, 200-208.
42. Vass, Sz.; Grimm, H.; Bányai, I.; Meier, G.; Gilanyi, T. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 11870-11874.
43. Bányai, I.; Orszagh, I.; Berka, M.; Balogh, L. P. *Polymer Preprints 2005* **2005**, *46*, 519.
44. Shi, X.; Bányai, I.; Rodriguez, K.; Islam, M. T.; Lesniak, W.; Balogh, P.; Balogh, L. P.; Baker, J. R. *Electrophoresis* **2006**, *27*, 1758-1767.
45. Shi, X. Y.; Bányai, I.; Islam, M. T.; Lesniak, W.; Davis, D. Z.; Baker, J. R.; Balogh, L. P. *Polymer* **2005**, *46*, 3022-3034.
46. Shi, X. Y.; Bányai, I.; Lesniak, W. G.; Islam, M. T.; Orszagh, I.; Balogh, P.; Baker, J. R.; Balogh, L. P. *Electrophoresis* **2005**, *26*, 2949-2959.
47. Balogh, L. P.; Minc, L. D.; Berka, M. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine* **2007**, *3*, 338-338.
48. Balogh, L. P.; Minc, L. D.; Berka, M. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine* **2007**, *3*, 351-351.
49. Berka, M.; Rice, J. A. *Langmuir* **2004**, *20*, 6152-6157.
50. Berka, M.; Rice, J. A. *Langmuir* **2005**, *21*, 1223-1229.
51. Berka, M.; Pla, S. P.; Rice, J. A. *Langmuir* **2006**, *22*, 687-692.

Colloid and surface chemistry research in the Chemistry Department of University of Debrecen

The paper summarizes the most important results achieved in Chemistry Department of UD in the last six decades on colloid and surface chemistry. Describes the main milestones and bifurcation points appeared in the checkered history of colloid and surface

chemistry in Debrecen until 2010. Recently, a new perspective has been opened by combination of NMR spectroscopy and colloid science. Since 2011 a new research group, named Laboratory of Environmental Colloids continues the activity in this field.

pH-oszcilláció kémiai reakciókban

RÁBAI Gyula

Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék; 4010 Debrecen

Bevezetés

A hidrogénion (illetve a hidroxidion is) vitathatatlanul fontos tényező a vizes oldatokban lejátszódó kémiai reakciók többségében. Koncentrációja sokszor alapvetően befolyásolja a sztöchiometriát, továbbá hatással van a reakciósebességre is. Összetett reakciók egyes lépéseiben keletkezik, más lépésekben pedig fogy. Ennek következtében esetenként sajátos visszacsatolások kulcsszereplőjévé válhat. Ezek a kinetikai hatások olyan különösen érdekes dinamikai viselkedés forrásai lehetnek, mint például az oligo-oszcilláció, vagy a periodikus és kaotikus oszcillációk. 1985-ben írtunk egy előzetes közleményt a Magyar Kémiai Folyóiratba a hidrogénion-oszcillátorokról,¹ amelyben javasoltuk a pH változásának szisztematikus követését oszcillációs és oligo-oszcillációs reakciókban. Rámutattunk, hogy a pH-mérés egyszerűsége mellett kétségtelen előnye az akkor elterjedten alkalmazott redoxi potenciál meghatározásához képest, hogy megbízhatóbban rendelkezhető a kísérletileg mért jel a hidrogénionhoz, mint a redoxi potenciál a reakcióban résztvevő részecskék valamelyikéhez. Jeleztük, hogy ezen a módon olyan új kísérleti adatokhoz lehet jutni, amelyek lehetővé, illetve esetenként szükségessé teszik az ismert oszcillációs reakciók mechanizmusára vonatkozó javaslatok finomítását, pontosabbá tételét. Arra is számítottunk, hogy a pH szisztematikus mérésével új, esetleg biokémiai jelentőségű oszcillációs reakciókat lehet felfedezni, illetve olyan kémiai rendszereket lehet összeállítani, amelyek pH-oszcillációt mutatnak. A pH-oszcilláció a hidrogénion-koncentráció időben, vagy térben néhány, vagy sok szélsőértéket mutató változása a reakció során. Tekintettel arra, hogy az előzetes közleményt illik a témát részletesebben kifejtő publikációnak követnie, jelen cikkben megpróbálok eleget tenni ennek az illemszabálynak, még ha egy kicsit megkétszerezve is.

Az előzetes közleményünk megjelenése óta eltelt negyedszázadban olyan jelentős előrehaladást tapasztalhattunk a pH-oszcillátorok kutatása terén, amely igazolta, sőt meg is haladta az akkori várakozásainkat. A pH időbeli változásának nyomon követése sok olyan kémiai oszcillátor felfedezését, illetve tervszerű összeállítását eredményezte, amelyekben az oligo-oszcillációs, valamint egyszerű periodikus viselkedés mellett komplex periodikus, sőt esetenként kaotikus oszcillációk is megfigyelhetők voltak döntően áramlásos reaktorban. Ezeket a jelenségeket több esetben jól lehetett modellezni a rendszerben lejátszódó komponens-reakciók független kísérletekben meghatározott empirikus sebességi egyenleteit figyelembe véve. Dolgozatomban megkísérlem, hogy rövid áttekintést adjak erről a területről kiemelt figyelmet szentelve a Debreceni Egyetemen elért eredményeknek. Előre kell bocsátani, hogy a pH-oszcillátorok ma már az oszcillációs reakciók legnagyobb családját képezik, és a terület művelésében, az

eredmények elérésében nagyon fontos szerepet játszottak magyar kutatók.

pH-oligo-oszcillátorok

Korábbi közleményeinkben Beck Mihály kezdeményezésére oligo-oszcillációs reakcióknak javasoltuk nevezni azokat a régebben overshoot-undershoot² folyamatként számon tartott reakciókat, amelyekben a résztvevők valamelyikének koncentrációja az idő függvényében egynél több, de csak néhány szélsőértéket mutat. Ez a jelenség meglepő, hiszen egy „közönséges” kémiai reakciónál az várható, hogy a reaktánsok koncentrációja monoton csökken, a termékeké monoton növekszik, a köztitermékeké pedig egy maximumot ér el az idő függvényében. Meg kell jegyezni, hogy az oszcilláció és az oligo-oszcilláció között a megfigyelhető szélsőértékek számában jelentkező különbségen kívül abban is eltérés van, hogy alapvetően más típusú reakciómechanizmus hozza létre a két jelenségszort. Míg az oszcillációra jellemző, hogy az egymást követő maximumokat visszatérően ugyanazok a komponens-folyamatok alakítják ki a koncentráció-idő görbén, addig az oligo-oszcilláció esetén rendre más komponens-reakciók kerülnek túlsúlyba a második, harmadik, esetleg további szélsőértékek helyén. Kétségtelen, hogy ilyen jelenség csak összetett reakciókban, reakciórendszerekben alakulhat ki oly módon, hogy az oligo-oszcillációt mutató anyag több komponens-folyamat közös szereplője, egy vagy több komponens-folyamatban keletkezik, másokban pedig fogy. A bromátion – aszkorbinsav – malonsav reakciórendszerben a bromidion koncentrációjában lehetett megfigyelni több szélsőértéket az idő függvényében, amelyet egyszerűen lehetett modellezni is.^{3,4} Más halogénionnal megvalósított oxidációk során is kimutattunk a halogénidion koncentrációjában több szélsőértéket az idő függvényében.^{5,6} Mégis azt lehet mondani, hogy ritka ez a jelenség. Mivel a hidrogénion közös szereplője a vizes oldatban lejátszódó sok reakciónak, ezért várható, hogy az egyébként nagyon ritka oligo-oszcilláció gyakrabban megfigyelhető a pH-ban, mint bármilyen más változó koncentrációjában. Erre több példát is felsorakoztattunk⁷

A pH-oszcillátorok két csoportja

Elfogadott ma már, hogy egy vizes oldatban lejátszódó oszcillációs reakcióban a hidrogénionnak (vagy ezzel egyenértékűen a hidroxidionnak) két fajta szerep juthat:

A pH indikátora az oszcillációnak. Vannak olyan esetek, amikor az oszcilláció kialakulásáért felelős visszacsatolásokban a hidrogénion nem játszik döntő

*e-mail: rabai.gyula@science.unideb.hu

szerepet, tehát nem elsődleges fontosságú a részvétele a jelenség kialakulásáért felelős mechanizmusrészen. Néha azonban ilyenkor is mérhető pH-oszcilláció, mintegy indikátorként jelezve magát a reakció oszcillációs jellegét. Ezekre a pH-oszcillációkra többnyire jellemző a pH-váltakozásának kis amplitúdója, hiszen a hidrogénion kezdeti koncentrációja rendszerint lényegesen nagyobb, mint a visszacsatolásokban kulcsszerepet játszó résztvevők jellemző koncentrációja. Legrégebbi ismert példa erre a hidrogén-peroxid – jódát reakciórendszer (Bray reakció), ahol a mért pH a jód és a jodidion koncentrációjával, valamint a redoxi potenciállal párhuzamosan mutat oszcillációs lefutást.⁸ A mért pH-amplitúdó csupán néhány század pH egység pH=2 környezetében, hiszen a $[H^+]$ kezdeti értéke néhány század M, míg a nagy amplitúdóval oszcilláló jodidion század mM koncentrációban van jelen. Ugyancsak ebbe a csoportba sorolható a kloritron és a tioszulfácion közötti reakcióban CSTR-ben (folyamatos áramlású kevert tartályreaktor) kimutatott hidrogénion-koncentráció oszcilláció is.¹⁷ Nem szabad azonban elfeledkezni arról, hogy az ismert esetek mindegyikében elengedhetetlenül fontos, hogy a közeg pH-ját jól válasszuk meg, ellenkező esetben nem oszcillációs módon játszódik le a reakció, ha egyáltalán végbe megy. Tehát a közeg optimális pH-ja akkor is fontos, ha nem a hidrogénion-koncentráció változása hozza létre a szükséges visszacsatolásokat, ami azonban nem azt jelenti, hogy a hidrogénion egyáltalán nem szerepel a reakciómechanizmusban. A fentieket támasztja alá az az érdekes megfigyelés, hogy ha megfelelően megválasztott sav-bázis puffer alkalmazásával állítjuk be az optimális pH értéket, akkor a pH-ban egyébként mérhető kis amplitúdójú oszcilláció majdnem teljesen elnyomható, miközben a többi mért paraméterben változatlanul megfigyelhető a periodikus viselkedés. Ha azonban a pufferrel beállított pH nem kedvező, akkor semmilyen paraméterben nem figyelhető meg a periodikus válasz.

A pH vezérli az oszcillációt. Más esetekben az oszcilláció azért jöhet létre, mert a hidrogénion kulcsszereplője a szükséges visszacsatolásoknak.⁹ Vegyük figyelembe példának okáért azt a lehetőséget, amikor a vizsgált reakciórendszer egy komponens-folyamatában hidrogénion keletkezik, és ugyanakkor a hidrogénion koncentrációjának növekedése gyorsítja ezt a folyamatot. Az így létrejövő pozitív visszacsatolás (autokatalitikus komponens-reakció) a kulcsa lehet a hidrogénion oszcilláció kialakulásának. Ezeket a reakciókat soroljuk a pH-vezérelt oszcillátorok csoportjába.⁹ Jellemző rájuk, hogy a pH-változás rendszerint nagy, több pH egység is lehet. Ennek megfelelően a hidrogénion-koncentrációtól függő komponens-folyamatok sebessége is több nagyságrendet változhat. Az első ilyen nagy amplitúdójú pH-oszcillációt 1985-ben Orbán és Epstein mutatták ki a szulfidion hidrogén-peroxidtal megvalósított oxidációja során CSTR-ben.¹⁰ A platina elektródán mért redoxi potenciál és az oldat színének periodikus váltakozása mellett nagy amplitúdójú pH-oszcillációt is észleltek, amelyet periodikus csapadékkiválás - visszaoldódás is kísért. Ez tekinthető az első olyan reakciónak, amelyben a hidrogénion-koncentráció kinetikai szabályozó szerepe kétséget kizáróan kulcsfontosságú az oszcilláció kialakulásában, amint azt a vonatkozó mechanizmus-javaslat mutatja.¹¹ Az azóta eltelt időben sok reakcióról kiderült a pH-mérés módszerével,

hogy kedvező körülmények között periodikusan játszódnak le. Az ismeretek bővülése fokozatosan elvezetett azoknak az alapvető elveknek a kikristályosodásához, amelyek alkalmazásával új periodikus rendszereket lehet tervszerűen összeállítani megfelelően megválasztott egyszerűbb reakciókat használva építőelemként. Továbbá kaotikusan viselkedő reakciórendszereket is létre lehetett hozni, és sikerült egyszerű módon, szigorúan kémiai alapokon megérteni működésüket. Ma már pH-vezérelt oszcillációs reakciók felhasználásával dinamikus és stacionárius térbeli szerkezetek is létrehozhatók reakció-diffúzió kémiai rendszerekben. Meg kell jegyezni, hogy egy adott pH-oszcillátort csak akkor lehet egyértelműen besorolni a fenti két csoport valamelyikébe, ha megbízhatóan ismert a mechanizmusa. A mechanizmus ismerete nélkül, a mért jellemzők alapján csak valószínűsíthető, hogy melyik csoportba tartozik a kérdéses reakció. Mostanra már olyan nagy számban vált ismertté pH-oszcilláció, hogy a csoportosítás még ezzel a bizonytalansággal is indokolt, hiszen a pH-oszcillációk képezik az ismert oszcillációs reakciók legnagyobb családját.

pH-vezérelt oszcillációk

Az 1. táblázat tartalmazza az 1985 óta leírt pH-oszcillációs reakciókat, reakciórendszereket. A már említett első nagy amplitúdójú pH-oszcillátort¹⁰ további felfedezések követték. Ismereteim szerint a pH-vezérelt (pH-regulated) kifejezést először Orbán és Epstein¹³ használta 1987-ben erre a típusú reakciócsaládra. A pH-vezérelt oszcillátorok felfedezésében kulcsszerepe van az áramlásos reaktornak (CSTR), amelyben sokkal több kémiai reakció mutat oszcillációt, mint zárt reaktorban. Itt ugyanis kevesebb feltételt kell teljesítenie a rendszer kémiájának, mert a folyamatos anyagbeáramlás helyettesíti az úgynevezett „tápreakciókat”, amelyek zárt rendszerben szükségesek, hogy folyamatosan pótolják az egyes ciklusokban elfogyott kulcsrészcsoportokat. Természetesen a kevesebb feltételnek több kémiai rendszer képes megfelelni. Az áramlásos reaktor azért is előnyös a dinamika tanulmányozására, mert igazi fenntartott állapot – stacionárius, oszcillációs, kaotikus – csak ebben a kísérleti elrendezésben lehetséges.

Az 1. táblázatban látható, hogy vannak csupán két kiindulási anyagból álló, egyszerűnek tűnő reakciók, valamint több komponensből tervszerűen összeállított reakciórendszerek. A látszólag egyszerűbb összetétel nem szükségképpen jelenti azt, hogy az oszcilláció mechanizmusa is egyszerűbb. Sőt gyakran éppen ennek az ellenkezője igaz, az egyszerűbb összetételhez bonyolultabb, nehezebben feltárható mechanizmus társul.

A kémiai oszcilláció matematikai modellekben tükröződő általános kinetikai feltételeiből kiindulva megfogalmazható, hogy legalább két alapvetően fontos komponens-reakcióra van szükség ahhoz, hogy egy oszcillációs rendszer létrejöhessen. Az egyik egy olyan öngyorsuló reakció, amely meg tudja valósítani a szükséges pozitív visszacsatolást. Ez az esetek többségében autokatalízis révén lehetséges, de néha a sajátinhibíció (szubsztráthinhibíció) is szerepet játszik.

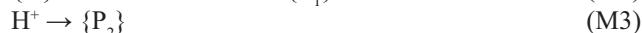
1. Táblázat. pH-szabályozott oszcillációs reakciók és reakciórendszerek

reakciórendszer	Év	referencia
$S^{2-} + H_2O_2$	1985	10
$IO_3^- + HSO_3^- + Fe(CN)_6^{4-}$	1986	12
$S_2O_3^{2-} + H_2O_2 + Cu^{2+}$	1987	13
$IO_3^- + HSO_3^- + tiokarbamid$	1987	14
$IO_3^- + HSO_3^- + S_2O_3^{2-}$	1988	15, 16
$BrO_3^- + HSO_3^- + Fe(CN)_6^{4-}$	1989	17
$H_2O_2 + HSO_3^- + Fe(CN)_6^{4-}$	1989	18
$H_2O_2 + Fe(CN)_6^{4-}$	1989	19, 20
$IO_4^- + S_2O_3^{2-}$	1989	21
$IO_4^- + NH_2OH$	1989	22
$IO_3^- + NH_2OH$	1990	23
$BrO_2^- + I^-$	1992	24
$BrO_2^- + NH_2OH + fenol$	1994	25
$BrO_2^- + S_2O_3^{2-} + fenol$	1995	26
$BrO_3^- + HSO_3^- + márvány (CaCO_3)$	1996	27
$H_2O_2 + HSO_3^- + márvány CaCO_3$	1996	28
$H_2O_2 + HSO_3^- + HCO_3^-$	1996	29
$H_2O_2 + HSO_3^- + HCO_3^- + Fe(CN)_6^{4-}$	1996	30
$H_2O_2 + HSO_3^- + S_2O_3^{2-}$	1999	31
$BrO_3^- + HSO_3^- + MnO_4^- (Mn^{2+})$	1999	32
$S_2O_4^{2-} + H_2O_2$	2001	33
$S_2O_4^{2-} + H_2O (bomlás)$	2002	34
$BrO_3^- + HSO_3^-$	2005	35

A másik pedig egy olyan folyamat, amely kellő időbeli eltolódással képes elvonni a reakcióközéből az öngyorsulásért felelős anyagfajtát. Ezeknek a reakcióknak a kölcsönhatása oszcillációt eredményezhet egy nyitott rendszerben, ha a kezdeti feltételek és a sebességi viszonyok kedvezőek. Egy ilyen párosítás egyszerűnek tűnik, azonban a gyakorlatban mégis nagyon ritkán sikerül oszcillációs rendszert összerakni. Ugyanis az oligo-oszcillációs rendszerekkel foglalkozó bekezdésben írtakhoz hasonlóan ez esetben is nehéz két olyan megfelelő kinetikájú reakciót találni, amelyekben egy közös részecske a kívánalmaknak megfelelően vesz részt. Ez esetben is nagyobb esélyt ad a sikeres válogatáshoz, ha ez a közös részecske a H^+ , ami vizes oldatban szinte minden kémiai folyamatban szerepel. Így azután vizes közegben számos olyan reakció akad, amelyek hidrogénionra nézve autokatalitikus. Ugyancsak nehézség nélkül találhatók hidrogénionot fogyasztó folyamatok is vizes oldatban. Ennek a nagy választéknak a következtében pH-oszcillációt mutató reakciórendszerek szisztematikusan összeállítására egyszerűbb részfolyamatokból sokkal eredményesebb volt, mint más típusú oszcillációk tervszerű létrehozása ezen a módon.

pH-vezérelt oszcillációt mutató reakciórendszerek tervezésének alapjai³⁶

A hidrogénion rendszerint protonálódási egyensúlyokon keresztül fejti ki kinetikai hatását (katalitikus hatás, inhibíciós hatás). Ezért a tervezés első lépéseként vegyünk figyelembe egy olyan egyszerű oszcillációs modellt, amely egy protonálódási egyensúlyból (M1) indul ki és tartalmazza a szükséges autokatalitikus (M2) és protont elvonó (M3) komponens-folyamatokat:



Ha a kapcsos zárójelben lévő részecskék koncentrációját állandónak tekintjük, akkor a modell három dinamikai változót tartalmaz csupán. Megjegyzendő, hogy (M2) nem elemi lépés, de két lépésből álló, nagyon egyszerű mechanizmussal értelmezhető:

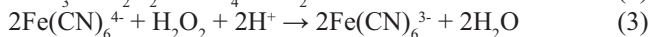
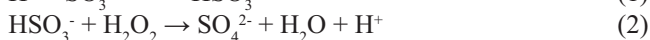


(M2a) egy második protonálódási egyensúly, amit (M2b) sebességmeghatározó lépés követ. Az egyszerűbb kezelhetőség érdekében használjuk a nem elemi (M2) folyamatot a továbbiakban. Válasszuk (M1) pK értékét 7,0-nak. Az (M1) – (M3) modell alapján numerikus szimulációval nagy amplitúdójú pH-oszcillációt kapunk áramlásos rendszerben A^- és H^+ egyenletes bevezetése, valamint mindhárom változó egyenletes elvezetése mellett (CSTR konfiguráció). A sebességi állandókat és a bemenő koncentrációkat természetesen optimálisan kell megválasztani. Az optimalizált sebességek egy tipikus kombinációja lehet például a következő: $v_{M1} = 10^{10}[A^-][H^+]$; $v_{-M1} = 10^3[AH]$; $v_{M2} = 10^5[AH][H^+]$; $v_{M3} = 0,1[H^+]$.

A bemenő koncentrációkat $[A_0] = 0,005$; $[H^+] = 0,001$ M értékre választva széles áramlási sebesség-tartományban ($k_0 = 2,7 \times 10^{-6} - 4,0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) számítható oszcilláció mindhárom változó koncentrációjában.

Az (M1) – (M3) séma segítséget nyújt ahhoz, hogy megtaláljuk a megfelelő komponens-folyamatokat egy ilyen típusú rendszerhez. A modellnek megfelelő kémiai rendszerben A^- legkézenfekvőbbben egy könnyen protonálódó, oxidálható anion lehet, pl. SO_3^{2-} , S^{2-} , NO_2^- , AsO_3^{3-} . Ezek az anionok protonált formában általában gyorsabban reagálnak oxidáló szerekkel, mint deprotonált alakban.³⁷ Az oxidálószer lehet halogénion, H_2O_2 , $S_2O_8^{2-}$, esetleg oxigén. Ha az oxidáció során hidrogénion keletkezik, akkor megteremtődik az (M2) szerinti autokatalitikus visszacsatolás, hiszen a reakció előrehaladásával növekszik a hidrogénion koncentrációja, nő a protonált részecske aránya, gyorsul a reakció. Másrészt a hidrogénion elvonására alkalmas kémiai reakciók is kiválaszthatók. Ezek is lehetnek redoxi reakciók, de mára már kiderült, hogy a szilárd $CaCO_3$ (márvány) lassú oldódása, sőt a HCO_3^- protonálódása és a CO_2 lassú távozása is betöltheti ezt a szerepet.

A tervszerűen összeállított pH-vezérelt oszcillációra tipikus példa a hidrogén-peroxid – szulfition – ferrocianid-ion oszcillációs reakciórendszer.¹⁸



Független kinetikai mérések alapján a (2) reakció sebességi egyenlete két tagból áll, amelyek közül az egyik a hidrogénion-koncentrációjától független, a másik pedig első rend szerint függ tőle:

$$v_2 = (k_2 + k_2'[\text{H}^+])[\text{HSO}_3^-][\text{H}_2\text{O}_2] \quad (2')$$

A v_2 sebességi egyenlet alakja jelzi, hogy a (2) reakció autokatalitikus H^+ -ra nézve, hiszen H^+ képződik és a sebesség nő a $[\text{H}^+]$ növekedésével. A v_2 szerinti sebességi egyenlet azzal a mechanizmussal magyarázható legkézenfekvőbben, hogy a kétszeresen protonált szulfition gyorsabban reagál a hidrogén-peroxiddal, mint az egyszer protonált alak. A (3) reakció szerepel hidrogénion elvonóként, így ez a kémiai rendszer jól megfelel az (M1) – (M3) sémának. Áramlásos reaktorban valóban megfigyelhető nagy amplitúdójú pH-oszcilláció.¹⁸ Később kiderült, hogy a ferrocianid-ion és a hidrogén-peroxid közötti reakció szulfition nélkül is mutathat oszcillációt CSTR-ben, ha kedvezően választjuk meg a kísérleti körülményeket.¹⁹ Erre az oszcillációra azért van lehetőség, mert a ferrociano-komplexek és a H_2O_2 között végbemenő reakció iránya a közeg pH értékétől függ, hiszen a H_2O_2 redukciós potenciálja függ a pH-tól:

$$E(\text{V}) = 0,84 - 0,059\text{pH}.$$

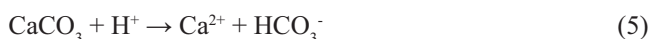
Mivel a hexacianoferrat(II)/(III) standard oxidációs potenciálja 0,36 V, $\text{pH} \leq 8$ esetén tízszeres H_2O_2 felesleget alkalmazva a ferrocianid-ion oxidációja (3), míg nagyobb pH értékeknél a ferricianid-ion redukciója megy végbe (4):



A pH-oszcilláció szempontjából fontos, hogy a (3) reakcióban a H^+ képződik, míg a (4)-ben fogy.

Ez utóbbi oszcillátor érdekes sajátossága, hogy a dinamikai viselkedése nagyon érzékeny látható fényre, ami azzal van összefüggésben, hogy a (3) reakció fotokatalitikus.³⁸

Az (M1) – (M3) sémának megfelelő reakciórendszerben a hidrogénion elvonására CaCO_3 is használható, amely (5)-nek megfelelően távolítja el a H^+ -t.



A szilárd CaCO_3 -ot például egy darab márvány formájában elhelyezve a reaktorban az oszcilláció megvalósítható a HSO_3^- különböző oxidációiban.^{27, 28} Mivel az (5) szerinti hidrogénion elvonás sebessége függ a reaktorba helyezett márvány folyton változó felületi állapotától, ezért az így létrehozott pH-oszcilláció paraméterei (periódusidő, amplitúdó) lassan változnak az idő előre haladásával.

Fontos körülmény, hogy az (5) reakcióban keletkező HCO_3^- további hidrogéniont vehet fel (6) szerint, amely azután CO_2 formájában el is hagyhatja a reakcióelegyet.



Az (5) és (6) reakciósor alapján megvalósuló hidrogénion-elvonás láthatóan összetett folyamat, aminek következtében az oszcilláció negatív visszacsatolása több, egymástól időben is elkülönülő lépésben alakul ki. Ennek az az eredménye, hogy a dinamikai viselkedés kaotikussá válik. A káoszhoz vezető periódus-kettőződéses út az egyszerű periodikus oszcillációtól komplex oszcillációkon át mind kísérletileg, mind modellszámítással kimutatható. A kaotikus pH-oszcilláció szilárd márvány helyett HCO_3^- hozzáadásával is megfigyelhető a $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{HSO}_3^- - \text{HCO}_3^-$ rendszerben²⁹ azt igazolva, hogy a kaotikus viselkedés a homogén rendszerben is kialakul. Valószínűleg ez a legegyszerűbb mechanizmusú kaotikus oszcilláció, amelyet kémiai reakciókban eddig megfigyeltek. A kaotikus viselkedés a nagyon egyszerű (1), (2), (6) reakció sorral modellezhető.²⁹ További kaotikus oszcillációt mutató rendszer³¹ a $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{HSO}_3^- - \text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ reaktánsokból állítható össze.

A pH-oszcillátorok alkalmazása

Bár még számos megoldásra váró érdekes részletkérdés felmerülhet a pH-oszcillátorok területén, mégis úgy vélem, hogy a jelenség legfontosabb kérdései mára már tisztázódtak. Ezért bizonyára lanyhulni fog a kutatói érdeklődés a terület iránt. Ezzel gyökeresen ellentétes tendencia, vagyis az érdeklődés élénkülése csak akkor várható, ha esély kínálkozik arra, hogy egyik-másik reakció valamilyen formában hasznosításra kerüljön. Több érdekes elképzelés került napvilágra a pH-oszcillátorok felhasználásával kapcsolatban már eddig is. Így például felvetették, hogy egy nagy amplitúdójú pH-oszcillátort alkalmazni lehetne periodikus gyógyszeradagolás vezérlésére.^{39, 40} Az elképzelés azon alapszik, hogy bizonyos gyógyszermolekulák vizes oldatban protonált, vagy deprotonált formában lehetnek jelen az oldat pH-jától függően. Ennek megfelelően a molekulák töltés nélküliek, vagy töltéssel rendelkeznek. A töltés nélküli részecskék sokkal gyorsabban tudnak áthaladni a lipofil membránon, mint a töltéssel rendelkezők. Így ha a kérdéses gyógyszeroldat pH-ja oszcillálna, spontán periodikus gyógyszeráthaladást lehetne fenntartani pl. bőrön keresztül. Az ötletet érdemes tovább gondolni, bár a mai napig ismert pH-oszcillátorokkal az elgondolás biztosan nem valósítható meg a gyakorlatban. Talán egy jól kézben tartható, hosszú ideig zárt reaktorban működő, nagy amplitúdójú pH-oszcillátor létrehozása adhatna lendületet ennek a kutatási iránynak. A hangsúly a zárt reaktoron van, mert a CSTR, vagy a félig nyitott reaktor működtetése nem egyszerű az adott helyzetben.

Ugyancsak kecsegtető alkalmazási lehetőséget rejt magában a pH-érzékeny hidrogélek és a pH-oszcilláció kölcsönhatása, ahol a pH-oszcilláció a gélek térfogatának, alakjának periodikus váltakozását vezérli.⁴¹ Az ilyen oszcilláló térfogatú gélek szimulálhatják biológiai rendszerek periodikus térfogatváltozásait, egyéb mozgását, illetve fontos életfolyamatok szabályozását.

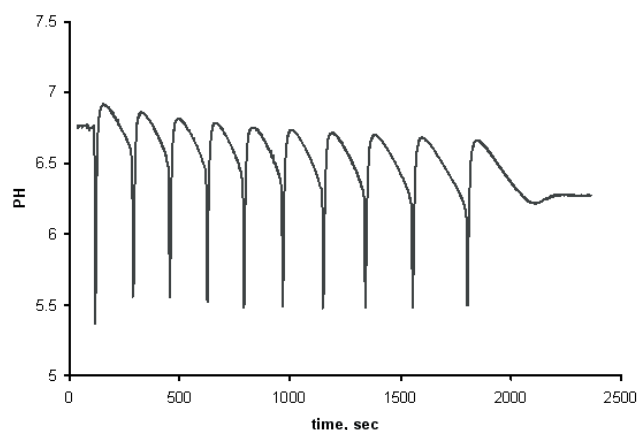
Egy újabb alkalmazás a DNS molekula konformációjának pH-oszcillátorral előidézett periodikus váltakozása.⁴² A citozinban gazdag és proton-érzékeny DNS-molekulának kétféle konformációja lehetséges: nyitott és zárt. A két forma közötti periodikus átmenetet ritkán dezoxiribózok vagy enzimek segítségével érték el. Figyelemre méltó, hogy a konformációk közötti periodikus váltás egyszerű pH-oszcillátorral is előidézhető. Fontos, hogy a pH-oszcillátor által átfogott pH-tartomány biokompatibilis legyen, mert egyébként elbomlik a DNS molekula.

Amennyiben egy olyan egyensúlyra vezető kémiai folyamatot kapcsolunk pH-oszcillátorral, amelyiknek az egyensúlyi helyzetét a pH változásával eltolhatjuk, akkor oszcillációt lehet előidézni olyan ionok koncentrációjában, amelyek közvetlenül nem vesznek részt az oszcillációért felelős mechanizmusban. Eredményes ez a megközelítés komplex egyensúlyokkal (CaEDTA), vagy csapadék-képződéssel járó egyensúlyi reakciók esetén.⁴³

Egy új zárt rendszerű pH-oszcilláció

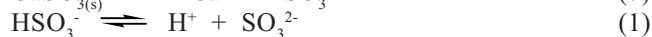
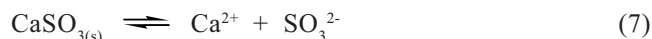
Végezetül szeretném az olvasót arra készíteni, hogy készítsen el egy főzőpohárban sokáig, nagy pH-amplitúdóval oszcilláló reakciórendszert, és mutassa be diákjainak, kollégáinak. Ehhez szükséges anyagok a következők: $\text{CaSO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , H_2O_2 , H_2SO_4 , metil-vörös indikátor. Amennyiben kristályos kalcium-szulfit nem áll rendelkezésre a laboratóriumban, akkor készítsen pár grammot úgy, hogy vízben jól oldódó kalcium sóból (klorid, nitrát) oldjon fel 0,1 mólnyi mennyiséget kevés vízben, ehhez adjon 0,1 mólnyi Na_2SO_3 -ot, amelyet előzetesen szintén feloldott. Az elegyítés után kivált csapadékot, szűrje le, mossa vízzel, kevés acetonnal. Szobahőmérsékleten való szárítás után tárolja levegőtől elzárva. A kalcium szulfit barátságos anyag, élelmiszeripari adalékként is használják. Kell még készíteni 0,10 M H_2O_2 , 0,010 M H_2SO_4 és 0,010 M Na_2CO_3 oldatokat. Készítsen jeges fürdőt, és a jeges fürdőbe helyezett lombikba mérjen be 227 ml desztillált vizet, 13,0 ml kénsav oldatot és 10,0 ml nátrium-karbonát oldatot az előbb elkészített törzsoldatokból. Adjon ehhez az oldathoz 2,0 g kalcium-szulfitot. Kevertesse mágneses keverővel. Adjon hozzá 5,0 ml szokásos koncentrációjú metil-vörös indikátort. Miután lehült az oldat, adjon hozzá 50 ml előhűtött hidrogén-peroxid oldatot. Piros és sárga színek váltakozása figyelhető meg, amelyek körülbelül 2 perces időközönként követik egymást mintegy fél órán keresztül. Ez a pH-oszcillátor sokkal olcsóbb, sokkal barátságosabb, veszélytelenebb az ismert Belouszov–Zsabotyinszkij, vagy Briggs–Rauscher reakciókhoz képest. Ezért iskolai demonstrációkhoz célszerűbben alkalmazható, mint klasszikus elődei. Az 1. ábrán látható a mért pH periodikus váltakozása a kalcium-szulfitot, hidrogén-peroxidot, nátriumkarbonátot és kénsavat tartalmazó vizes szuszpenzióban. További előnye ennek a zárt rendszerű pH-oszcillátornak, hogy a mechanizmusa is jobban érthető diákok számára. A vízben rosszul oldódó kalcium szulfitból (7) származó szulfition gyorsan protonálódik az enyhén savas oldatban (1).

A hidrogénszulfid-iont a feleslegben jelen lévő hidrogén-peroxid autokatalitikus reakcióban oxidálja (2). A (2) reakció azért autokatalitikus, mert H^+ képződik az oxidáció során, ugyanakkor a vonatkozó sebességi egyenlet (2') egy



1. Ábra. A mért pH periodikus váltakozása a kalcium szulfit – hidrogén-peroxid – nátrium-karbonát – kénsav vizes szuszpenzióban 2,0 °C hőmérsékleten. 0,2 g kristályos $\text{CaSO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -ot adtunk 25,0 ml vizes oldathoz, amely 1,0 ml 0,010 M Na_2CO_3 , 1,30 ml 0,010 M H_2SO_4 oldatot tartalmazott. Ehhez adtunk 5,0 ml előhűtött 0,10 M H_2O_2 oldatot. A reakcióelegyet mágneses keverővel kevertük.

$[\text{H}^+]$ -tól függő tagot is tartalmaz. Ez az autokatalitikus reakció elfogyasztja a HSO_3^- -t. Ezt követően kerül előtérbe a (8) reakció, amelyben a hidrogénion a HCO_3^- ionokkal CO_2 -t képez, ami csökkenti a $[\text{H}^+]$ értékét, így lassítja a (2) folyamatot. Ezáltal lehetővé válik a HSO_3^- koncentrációjának újbóli növekedése a kalcium-szulfit oldódása révén, és kezdődhet előlről egy újabb ciklus. Fontos rámutatni, hogy a (8) reakció nem nagyon gyors, és hűtéssel elérhető olyan kedvező sebességarány a komponens folyamatok között, amely lehetővé teszi a periodikus pH váltakozást.



Az (1), (2), (7) és (8) reakciókból álló séma alapján jól modellezhető a kísérletileg tapasztalt oszcilláció. A modellezés eredményeit hamarosan közölni fogjuk.

Összefoglalás

A dolgozat rövid áttekintést ad a pH-oligo-oszcillációt és pH-oszcillációt mutató reakciókról. Megmutatja az oligo-oszcilláció és az oszcilláció közötti különbségeket. A pH-oszcillátorok csoportosítása mellett bemutatja, hogy a jelenség kialakulásához szükség van egy hidrogéniont autokatalitikusan termelő (pozitív visszacsatolás) és egy hidrogéniont fogyasztó komponens-folyamatra. Ha ez a két folyamat megfelelő sebességgel játszódik le, akkor periodikus pH-oszcilláció alakul ki CSTR-ben. Esetenként félig nyitott reaktorban is megjelenik a pH-oszcilláció. Komplex periodikus, illetve kaotikus oszcilláció is létrejöhet, ha a hidrogéniont elvonó folyamat több, időben elkülönülő lépésből tevődik össze. A pH-oszcillátorok lehetséges alkalmazásai új lendületet adhatnak az oszcillációs reakciók kutatásának. Az új alkalmazásokhoz fontos lehet zárt reaktorban is pH-oszcilláló mutató reakciórendszerek felkutatása. Erre mutatja be példaként a dolgozat a $\text{CaSO}_3 - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{HCO}_3^-$ reakciórendszert.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatta. A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Irodalom

1. Beck, M.; Rábai, Gy. *Magy. Kém. Foly.* **1985**, *91*, 332-333.
2. Rábai, Gy.; Bazsa, Gy.; Beck, M. T. *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6746-6748.
3. Rábai, Gy.; Bazsa, Gy.; Beck, M. T. *Magy. Kém. Foly.* **1980**, *86*, 112-117.
4. Rábai, Gy.; Bazsa, Gy.; Beck, M. T. *Int. J. Chem. Kinetics* **1981**, *13*, 1277-1288.
5. Beck, M. T.; Rábai, Gy. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 1687-1689.
6. Beck, M. T.; Rábai, Gy. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 1669-1672.
7. Beck, M. T.; Rábai, Gy. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 3907-3910.
8. Matsuzaki, I.; Woodson, J. H.; Liebhaufsky, H. A. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1970**, *43*, 3317.
9. Rábai, Gy.; Orbán, M.; Epstein, I. R. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 258-263.
10. Orbán, M.; Epstein, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2302-2305.
11. Rábai, Gy.; Orbán, M.; Epstein, I. R. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 5415-5419.
12. Edblom, E. C.; Orbán, M.; Epstein, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *108*, 2826-2831.
13. Orbán, M.; Epstein, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 101-106.
14. Rábai, Gy.; Nagy, Zs. V.; Beck, M. T. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1987**, *33*, 23-29.
15. Rábai, Gy.; Beck, M. T. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 4831-4835.
16. Rábai, Gy.; Beck, M. T. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2804-2807.
17. Edblom, E. C.; Luo, Y.; Orbán, M.; Kustin, K.; Epstein, I. R. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 2722-2727.
18. Rábai, Gy.; Kustin, K.; Epstein, I. R. *J. Amer. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3870-3874.
19. Rábai, Gy.; Kustin, K.; Epstein, I. R. *J. Amer. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8271-8273.
20. Rábai, Gy. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1083-1084.
21. Rábai, Gy.; Beck, M. T.; Kustin, K.; Epstein, I. R. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 2853-2857.
22. Rábai, Gy.; Epstein, I. R. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 7556-7559.
23. Rábai, Gy.; Epstein, I. R. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 6361-6365.
24. Orbán, M.; Epstein, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1252-1256.
25. Orbán, M.; Epstein, I. R. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 2930-2935.
26. Orbán, M.; Epstein, I. R. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2358-2362.
27. Rábai, Gy.; Hanazaki, I. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 10615-10619.
28. Rábai, Gy.; Hanazaki, I. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 15454-15459.
29. Rábai, Gy. *J. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 7085-7089.
30. Rábai, Gy.; Kaminaga, A.; Hanazaki, I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2181-2182.
31. Rábai, Gy.; Hanazaki, I. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 7268-7273.
32. Okazaki, N.; Rábai, Gy.; Hanazaki, I. *J. Phys. Chem.* **1999**, *103*, 10915-10920.
33. Kovács, K. M.; Rábai, Gy. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 9183-9187.
34. Kovács, K. M.; Rábai, Gy. *Chem. Commun.* **2002**, 790-791.
35. Szántó, T. G.; Rábai, Gy. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5398-5402.
36. Rábai, Gy. *ACH Models in Chemistry* **1998**, *109*, 257-263.
37. Szirovicza, L.; Nagypál, I.; Boga, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2842-2845.
38. Gáspár, V.; Beck, M. T. *Polyhedron* **1983**, *2*, 38-42.
39. Giannos, S. A.; Dihm, S. M.; Berner, B. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *16*, 539.
40. Siegel, R.; A. Pitt, C. G. *J. Controlled Release* **1955**, *33*, 173.
41. Yoshida, R.; Ichijo, H.; Hakuta, T.; Yamaguchi, T. *Macromol. Rapid. Commun.* **1995**, *16*, 305.
42. Liedl, T.; Simmel, F. C. *Nano Lett.* **2005**, *5*, 1894.
43. Kurin-Csörgei, K.; Epstein, I. R.; Orbán, M. *Nature* **2005**, *433*, 139-142.

pH-oscillations in chemical reactions

Brief description of the pH-oligo-oscillation and pH-oscillation found in chemical reactions and differences between them are presented in this paper. In addition to a list of the known pH-oscillators, the author discusses that an autocatalytic hydrogen ion producing (positive feedback) and a hydrogen ion consuming composite process (negative feedback) are needed for pH-oscillation to occur. These kinds of composite processes taking place with appropriate rate in a CSTR give pH-oscillation to rise.

Similar behaviour in a semibatch reactor configuration has also been summarized. Complex periodic oscillation or even chaos may develop if the hydrogen ion consuming composite process consists of several separated steps. Possible applications of pH-oscillators may open new research field. It seems to be important for opening new directions of application to discover long-lived, large amplitude pH-oscillations in a closed reactor. An example of such an oscillator is given in the $\text{CaSO}_3 - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{HCO}_3^-$ reaction system.

Abszolút konfiguráció meghatározása kiroptikai spektroszkópiával oldatban és szilárd fázisban.

KURTÁN Tibor*

Szerves Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem, Egyetem tér 1, 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

Az optikailag aktív természetes és szintetikus vegyületek abszolút konfigurációjának meghatározása szerkezetvizsgálatuk utolsó lépése, és elengedhetetlen a szerkezet-farmakológiai hatás összefüggések feltárásához. A farmakológiailag aktív vegyületek jelentős hányada királis és így legalább két sztereoizomer formájában létezik. A szerkezetünk olyan királis szerveződésnek tekinthető, amely a hatóanyagok célpontjaként királis, nem racém enzimeket, receptorokat és ionsatornákat tartalmaz. Ha a királis hatóanyagok kizárólag az egyik enantiomerje hordozza a teljes farmakológiai hatást, a racém elegy gyógyászati szempontból 50%-os tisztaságúnak tekinthető. A farmakológiailag aktív királis anyagoknál az enantiomerek elválasztása, a rezolválás (pl. optikailag aktív állófázisú HPLC-en) és az abszolút konfigurációjuk meghatározása elkerülhetetlen a gyógyszerhatóanyag engedélyezéséhez. A természetből izolált anyagoknál, melyek gyakran a gyógyszerfejlesztések vezérmolekulái lehetnek, az abszolút konfiguráció meghatározása a hatás-szerkezet összefüggések megismerésénél nélkülözhetetlen. Az utóbbi 25 évben a kereskedelemben lévő gyógyszerhatóanyagok kb. 40%-a közvetve vagy közvetlenül kapcsolódik a természetes anyagokhoz.

Az abszolút konfiguráció meghatározásának a legszélesebb körben alkalmazható lehetősége a királis, nem racém vegyületek abszolút sztereokémiáját tükröző optikai paraméterek mérésén alapul. Ezek az alábbiak:

- 1) *Optikai forgatás vagy fajlagos forgatóképesség* egy adott hullámhosszon, leggyakrabban a Na D vonalán (589,3 nm).
- 2) *Optikai rotációs diszperzió* (ORD) a moláris forgatóképesség változása az UV-látható tartományban.
- 3) *Elektronikus cirkuláris dikroizmus* (ECD) a moláris abszorpciós koefficiens különbségének ($\Delta\epsilon$) változása az UV-látható tartományban.
- 4) *Fluoreszcens detektált cirkuláris dikroizmus* (FDCD)
- 5) *Vibrációs cirkuláris dikroizmus* (VCD)
- 6) *Raman optikai aktivitás* (ROA)

A fenti kiroptikai módszerek közül az elektronikus cirkuláris dikroizmust (ECD) több mint fél évszázada használják az abszolút konfiguráció meghatározására, és ez a leginkább elterjedt és a legjobban vizsgált módszer. Az ECD spektroszkópia révén a molekula abszolút konfigurációja vagy konformációja határozható meg az alábbi eljárások alkalmazásával:

I) *Félempirikus szabályok alapján:* az ECD spektroszkópia történe során számos, elméleti alapokon nyugvó tapasztalati

szabályt vezettek be a különböző kromoforokra. Ide tartoznak a szektor és helicitási szabályok; pl. az oktáns szabály optikailag aktív ketonok konfigurációjának meghatározására vagy a második (harmadik) szférában kiralitást hordozó benzolszármazékok helicitási szabályai (tetralin, kromán, és egyéb helicitási szabályok).

II) *Exciton csatolt cirkuláris dikroizmus alkalmazásával:* két egymáshoz közeli, nagy átmeneti elektromos momentumú kromofor relatív térbeli elrendeződése olyan kölcsönhatáshoz (exciton csatoláshoz) vezet, ami egy ellentétes előjelű sávpárt eredményez az ECD spektrumban. A sávpár előjeléből közvetlenül lehet következtetni a kromoforok konfigurációjára, ha a relatív konfiguráció ismert. Az exciton csatolt cirkuláris dikroizmust a Bijvout féle röntgendiffrakciós módszerhez hasonlóan abszolút módszernek tekintik, mert pozitív sávpár mindig pozitív kiralitású átmeneti elektromos momentumok csatolásától származik.

III) *Rotátorerősség és ECD spektrum számított és mért adatainak összehasonlításával:* a kvantummechanika fejlődése lehetővé tette az elektronátmenetekhez kapcsolódó rotátorerősség és az ECD spektrum számítását, ami a kísérleti spektrummal összevetve, egyezés esetén megadja az abszolút konfigurációt. Félempirikus kvantummechanikai módszerekkel (pl. ZINDO/S) viszonylag gyorsan és elfogadható pontossággal lehetett számítani az ECD spektrumokat, majd a múlt évtizedben ennek továbbfejlesztéseként vezették be az *ab initio* TDDFT (Time-Dependent Density Functional Theory) kvantum-mechanikai módszert, mellyel a közepes méretű molekulák (~ 30 nehéz atom) ECD spektrumai megengedhető számítógépidő ráfordítással jóval nagyobb biztonsággal számíthatók. A CD számításra alapuló abszolút konfiguráció-meghatározás lépései a következők:

- a) relatív konfiguráció meghatározása (NMR, röntgendiffrakció)
- b) konformációanalízis: oldatban jelen lévő konformerek és képződéshőjük meghatározása
- c) egyes konformerek ECD spektrumainak számítása a kiválasztott enantiomerre
- d) konformerek ECD spektrumainak Boltzman súlyozása a képződéshők alapján
- e) súlyozott ECD spektrum összevetése a kísérleti ECD spektrummal

Az oldatban mért ECD spektrumot az oldatban egymással egyensúlyban lévő konformációs izomerek ECD

*Tel.: (52)316666/22466 mellék; fax: (52) 512744; e-mail: kurtan@tigris.unideb.hu.

spektrumainak súlyozott átlaga adja. Az oldat ECD spektrum számításán alapuló konfiguráció-meghatározás kritikus lépése a konformációs izomerek meghatározása és számolt képződéshőjük alapján a Boltzman eloszlásuk megadása. Az egyes konformációs izomerek gyakran ellentétes Cotton-effektust (CE) adnak a karakterisztikus ECD átmenetre; így minőségük és pontos arányuk meghatározó az eredő ECD spektrum biztonságos számolásához. A konformációs flexibilis molekulák esetén a konformációanalízis gyakran túl sok, kis energiakülönbségű konformációs izomert eredményez, melyekből az eredő ECD spektrum nem számolható biztonsággal és így a számolás nem alkalmas az abszolút konfiguráció meghatározására.

A jelen összefoglaló keretében az elmúlt öt évben publikált kutatási eredményeit mutatom be tézisek formájában a kiroptikai spektroszkópia és a sztereokémia területén, különös tekintettel a természetes anyagok és szintetikus származékok oldat és szilárd fázisú ECD vizsgálatának összehasonlítására.

2. Szilárd fázisú ECD módszer

2.1. Szilárd fázisú ECD módszer kidolgozása és alkalmazása izolált természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására.

2.1.1. Kimutattuk, hogy a KCl pasztillában mért szilárd fázisú mikrokristályos ECD a röntgendiffrakciós szerkezetre számolt TDDFT ECD spektrummal összevetve hatékony módszer a természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására, és a KCl pasztillában történő méréshez optimalizáltuk a mérési körülményeket és vizsgáltuk a makroszkópikus anizotrópia hozzájárulását a szilárd ECD spektrumhoz.¹⁻¹⁸

A szilárd fázisú mikrokristályos ECD a kristályban lévő rögzített konformációjú konformertől származik, és így az ECD számolásánál csak ezt a konformert kell figyelembe venni, melynek a szerkezete (atomok koordinátái, relatív konfiguráció) a röntgendiffrakciós vizsgálatból ismert. Az ECD spektrum számolásához a szilárd fázisú konformer röntgendiffrakciós koordinátáit használjuk, így a mért és a számoláshoz tartozó konformációs izomer megegyezik és a konformációanalízis feleslegessé válik. Így az oldatban konformációs flexibilis molekulákat is biztonsággal vizsgálhatjuk, mivel nem kell számolnunk a konformációs egyensúllyal. A szilárd és oldat ECD spektrumok összehasonlítása azt is megmutatja, hogy a szilárd fázisban a termodinamikailag legkedvezőbb konformáció valósul meg. A kristályosodás során ugyanis a molekulák megfelelő illeszkedésének elérése érdekében gyakran nem a legalacsonyabb energiájú konformer válik ki az oldatból. A szilárd fázisban mért ECD-vel olyan vegyületek sztereokémiáját is biztonsággal meghatározhatjuk, melyek oldatban egyensúlyi tautomerek és/vagy diasztereomerek formájában jelennek meg. A szilárd fázisú ECD spektrum méréséhez a vizsgált kromofortól függően 30-250 µg mennyiségű minta elegendő, ami a kis mennyiségben (gyakran 1-2 mg) izolált természetes anyagok vizsgálatánál nagy előnyt jelent. Összehasonlításuképpen kis molekulatömegű szerves vegyületek oldat VCD spektrumának méréséhez

általában 10 mg körüli anyag szükséges, ami nem mindig elérhető.^{19,20} A módszer alkalmazásának feltételei:^{16,18}

- 1) a kristályos minta röntgendiffrakciós szerkezetét ismernünk kell.
- 2) KCl vagy KBr pasztillában, makroszkópikus hozzájárulásoktól mentes, valós szilárd fázisú ECD spektrum mérését technikailag biztosítani kell.
- 3) szilárd fázisú ECD-nek molekuláris eredetűnek kell lennie, minimális inter- vagy szupramolekuláris hozzájárulással.

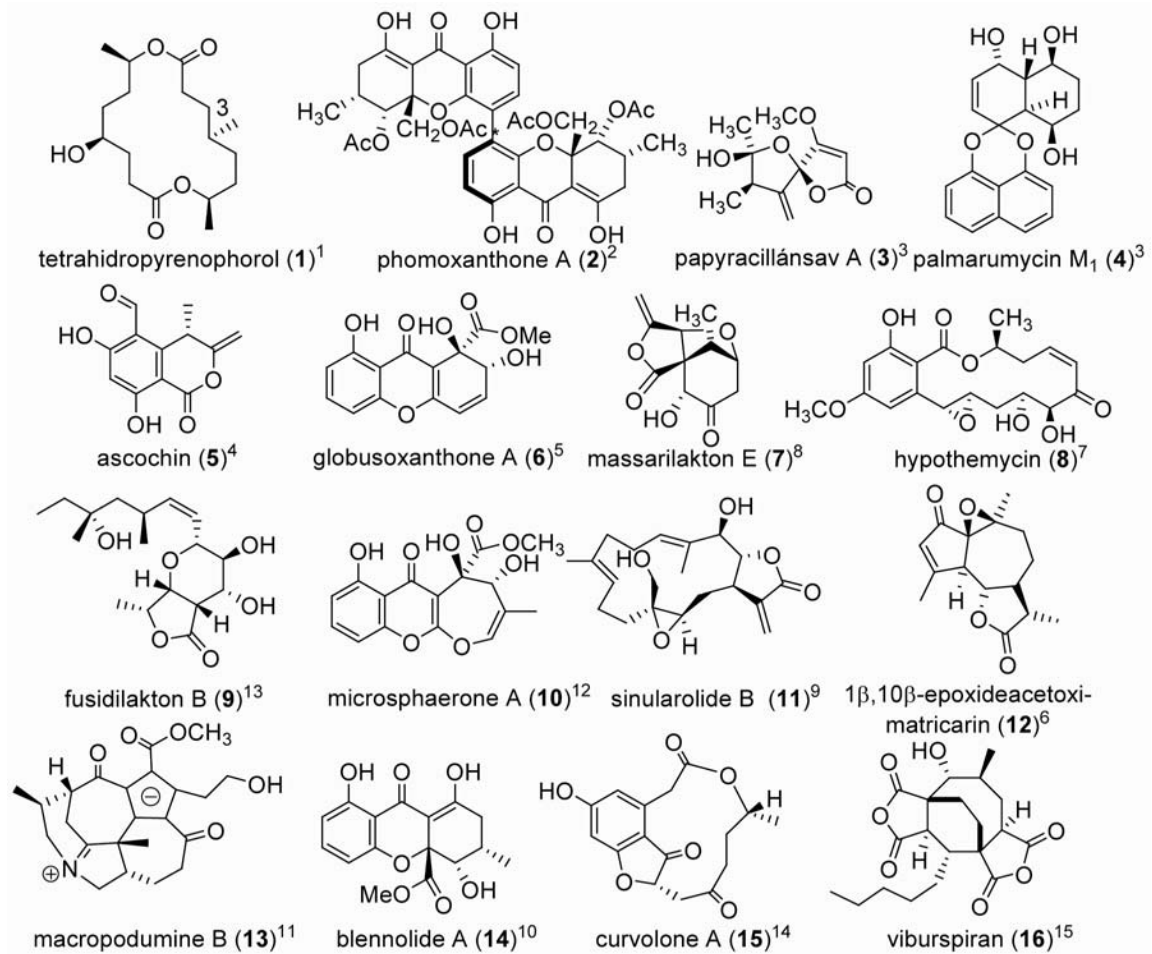
Ha a vizsgált vegyületekben nehéz atom (pl. Br, S) van, a röntgendiffrakciós vizsgálatok megadják a vizsgált vegyület abszolút konfigurációját. Az izolált természetes anyagok jelentős része azonban csak H, C, O és N atomokat tartalmaz, és a röntgendiffrakciós szerkezetük az esetek többségében csak a relatív és nem az abszolút konfigurációt határozza meg. Meg kell említeni, hogy kiváló minőségű egykristály és megfelelő adatgyűjtés esetén már O vagy F atom jelenléte is elegendő lehet az abszolút konfiguráció röntgendiffrakcióval történő meghatározásához.

A Cambridge CSD adatbázisban 2010 márciusáig közel 8000 királis pontcsoportba tartozó vegyület röntgendiffrakcióval meghatározott abszolút konfigurációja található meg (az adatbázis összesen 68600 királis vegyület röntgendiffrakciós szerkezetét tartalmazza), melyből mindössze 586 vegyület tartalmazott csak „könnyű atomokat, H, C, O és N atomokat, és 51 vegyület H, C, O, N és F atomokat. Az adatok alapján jelentős mozgástér van a szilárd fázisú ECD módszer alkalmazásával történő abszolút konfiguráció meghatározásra az ismert röntgendiffrakciós szerkezetű vegyületek esetén, mivel az esetek kevesebb, mint 8%-ában határozták meg az abszolút konfigurációt nehéz atom vagy ismert konfigurációjú kiralitáselem hiányában. Nemzetközi együttműködések keretében az elmúlt öt évben közel 30, különböző kromoforokat tartalmazó természetes anyag abszolút konfigurációját határoztuk meg a módszer révén (1.ábra).¹⁸ A példák között vannak konformációs flexibilis vegyületek [pl. tethidropirenophorol (1),¹ hypothemycin (8),⁷ fusidilakton B (9), curvolone A (15)], ikerionos természetes anyagok [macropodumine B (13)] és oldatban tautomer és diasztereomer egyensúlyt mutató vegyületek is [papyracillánsav A (3)], melyeknél az oldat ECD módszer alkalmazása nehézségekbe ütközött volna (1.ábra).

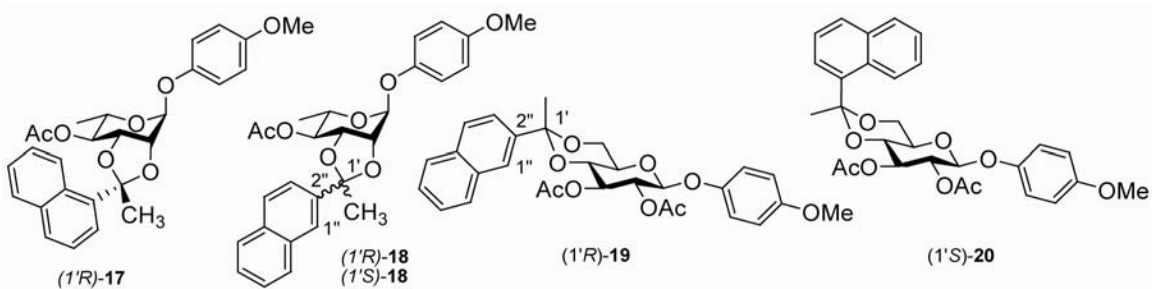
2.2. Szilárd fázisú ECD módszer alkalmazása szintetikus anyagok abszolút sztereokémiájának vizsgálatára.

2.2.1. 1,3-dioxolán [(1'R)-17, (1'R)-18, (1'R)-18] és 1,3-dioxán típusú [(1'R)-19, (1'S)-20] (1- és 2-naftil)etilidén ketál származékok szintézisét végeztük el p-metoxifenil- α -L-ramnopiranozidból és p-metoxifenil- β -D-glükopiranozidból kiindulva, és sztereokémiájukat oldat és szilárd ECD mérésekkel, röntgendiffrakcióval és ECD számolásokkal vizsgáltuk (2.ábra).²¹

Az oldat és szilárd fázisú CD spektrumok közötti eltéréseket a szilárd fázisban az egymáshoz közeli kromoforok között fellépő intermolekuláris exciton kölcsönhatással és az oldat és szilárd fázisú konformerek közötti eltérésekkel magyaráztuk.



1. **Ábra.** Természetes anyagok szerkezetei, melyek abszolút konfigurációját szilárd fázisú ECD módszerrel határoztuk meg.¹⁻¹⁸

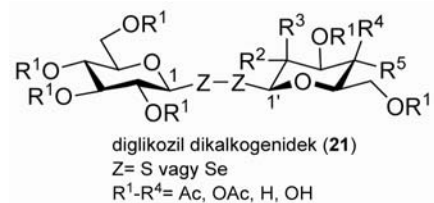


2. **Ábra.** 1,3-dioxolán és 1,3-dioxán típusú (1- és 2-naftil)etilidén ketal származékok szerkezete.²¹

Az (1'R)-17 esetén oldatban és szilárd fázisban ellentétes előjelű exciton sávpárt mértünk, amit úgy értelmeztünk, hogy a kristályrácsban kölcsönható szomszédos molekulák kromoforjai között intermolekuláris exciton kölcsönhatás jön létre. Ezzel szemben az oldatban mért exciton sávpár a naftil és *p*-metoxifenil kromoforok közötti intramolekuláris exciton csatolás eredménye. Az (1'R)-17 szilárd ECD vizsgálata a csak szilárd fázisban megvalósuló optikai aktivitás egyik ritka példáját derítette fel.²¹

2.2.2. Diglikozil dikalkogenidek (21) oldat és szilárd fázisú ECD spektrumaival vizsgáltuk az alacsony energiájú $n_1-\sigma^*$ és $n_2-\sigma^*$ átmenetek előjele és az önmagában királis diszulfid és diszelenid kromofor helicitása közötti összefüggést (3. ábra).²²

A 21 diglikozil dikalkogenidekben lévő -Z-Z- szerkezeti elem önmagában királis kromofor az R-Z-Z-R torziós szög preferált *P* vagy *M* helicitásának köszönhetően (3. ábra). Ha az R csoport királis, nem racém egység (pl. egy monoszacharid), az egymással egyensúlyban lévő *P* és *M*



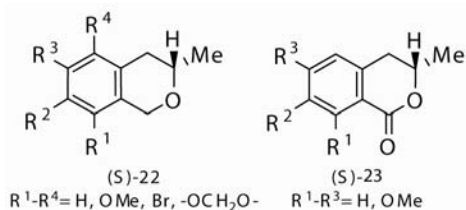
3. **Ábra.** Vizsgált diglikozil dikalkogenidek általános szerkezete.

helicitású formák eltérő energiájú diasztereomerek és oldatban arányuk eltérő az 1:1-től. Kristályosítás során az egyensúly a gyorsabban kristályosodó diasztereomer irányába tolódik el, ami lehetővé teszi izolálását és szerkezetvizsgálatát szilárd fázisú CD-vel és röntgendiffrakcióval. A röntgendiffrakciós eredmények, oldat és szilárd fázisú ECD mérések összevetése alapján megállapítottuk, hogy a diszulfid és diszelenid származékokra azonos ECD szabály érvényes; a magasabb hullámhossznál megjelenő n_{π}^* - σ^* -ECD átmenet előjele pozitív P helicitású ($0 < \omega < 90^\circ$) és negatív M helicitású ($-90 < \omega < 0^\circ$) dikalkogénid kromofor esetén.²²

3. Abszolút konfiguráció meghatározása oldatban

3.1. Optikailag aktív (S)-1-arylpropán-2-olokból az aromás gyűrűben különböző szubsztitúciójú (S)-3-metilzokromán [(S)-22] és 3,4-dihidroizokumarin [(S)-23] származékokat állítottunk elő, melyek oldat ECD vizsgálata alapján általános érvényű helicitási szabályt fogalmaztunk meg az izokromán kromoforra (4. ábra).²³

A benzol kromofort tartalmazó kondenzált O-heterociklusok (kromán, 2,3-dihidrobzeno[b]furán,²⁴ pterokarpán²⁵)^{26, 27} sztereokémiai vizsgálatának folytatása-ként az izokromán kromofor ECD helicitási szabályát vizsgáltuk, ami lehetővé teszi természetes és szintetikus izokrománok abszolút konfigurációjának meghatározását a mért oldat ECD spektrumból. Ennek érdekében optikailag aktív (S)-1-arylpropán-2-ol származékokat állítottunk elő kinetikus rezolválással, és az ismert konfigurációjú alkoholokat oxa-Pictet-Spengler gyűrűzárási reakcióban (S)-3-metilzokrománokká [(S)-22] alakítottuk (4. ábra).



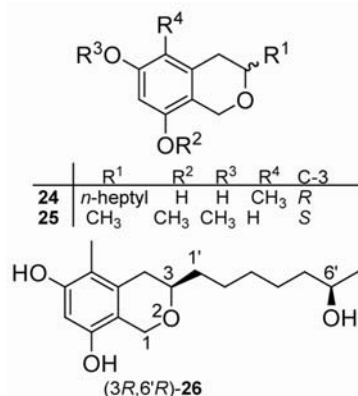
4. Ábra. Szubsztituált izokromán és 3,4-dihidroizokumarin származékok.

Az aromás gyűrűben különböző pozícióban nagy spektroszkópiai momentumú csoportokat²⁸ tartalmazó (S)-22 izokrománok ECD vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a királis tetralin és 2,3-dihidrobzeno[b]furán kromoforoktól eltérően a benzol gyűrű nagy spektroszkópiai momentumú akirális szubsztituensei nem változtatják meg a szubsztituálatlan izokromán kromoforra vonatkozó helicitási szabályt. Ennek alapján az izokromán heterogyűrűjének (P)/(M) helicitásához pozitív/negatív 1L_b CE tartozik az aromás szubsztituensek minőségétől és helyzetétől függetlenül.²³ A helicitási szabály alapján az izokromán vázat tartalmazó természetes anyagok abszolút konfigurációja ECD spektrumuk 1L_b CE-a alapján biztonsággal hozzárendelhető.

Az optikailag aktív (S)-22 izokrománokat Jones reagenssel vagy dimetildioxiránnal (DMDO) az (S)-23 3,4-dihidroizokumarin származékokká alakítottuk (4. ábra), melyek pozitív $\pi-\pi^*$ és $n-\pi^*$ átmeneteket mutattak a 278-307 nm-es és a 252-268 nm-es tartományokban az oldat ECD spektrumaikban. Kimutattuk, hogy a 252-268 nm-es

tartományban jelentkező $n-\pi^*$ átmenet nem érzékeny az aromás gyűrű szubsztitúciójára, és pozitív CE-ához a 3-alkil-dihidroizokumarin kromofor heterogyűrűjének P helicitása és (S) abszolút konfigurációja tartozik.²³ Az $n-\pi^*$ átmenet tehát felhasználható 3,4-dihidroizokumarin vázú természetes anyagok abszolút konfigurációjának meghatározására.

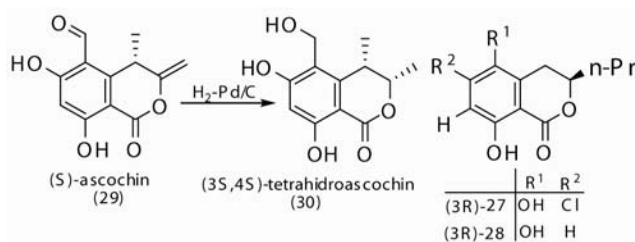
3.2. A *Pseudoanguillosprin* sp. endofita gombából izolált *pseudoanguillosprin* A és B izokromán vázas természetes anyagok (24, 26) heterogyűrűjének C-3 abszolút konfigurációját az izokromán helicitási szabály, az oldallánc hidroxil csoportjának abszolút konfigurációját a Mosher módszer révén határoztuk meg (5. ábra).¹⁹



5. Ábra. Pseudoanguillosporin A (24) és B (26) szerkezete.

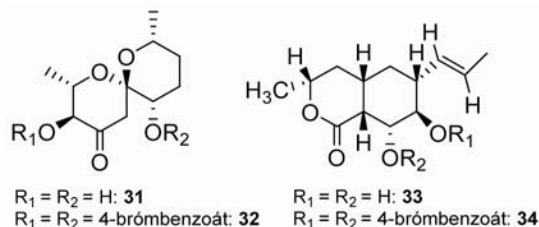
A *Pseudoanguillosprin* sp. endofita gombából izolált *pseudoanguillosporin* A (24) és B (26) természetes anyagok a benzol gyűrű szubsztitúcióját tekintve hasonlóak az általunk előállított (S)-25 izokrománhoz, mivel a nagy spektroszkópiai momentumú szubsztituensek (OMe, OH) azonos helyzetben vannak (5. ábra). A 24 és 25 vegyületek oldat ECD spektrumában 280 nm környékén negatív 1L_b CE-t mértünk, amihez az izokromán helicitási szabályunk alapján M helicitású heterogyűrű és a C-3 oldallánc igazolt ekvatoriális térállása esetén (3R) abszolút konfiguráció tartozik. A 26 vegyület oldalláncában lévő C-6' kiralitáscentrum abszolút konfigurációját az ECD spektrumból nem lehet meghatározni, ezért ezt az optikailag aktív α -metoxifenilecetsav enantiomerekkel képzett észtereinek NMR vizsgálatával (Mosher módszer) végeztük el.¹⁹

3.3. Dihidroizokumarin kromofor karakterisztikus $n-\pi^*$ ECD átmenete alapján meghatároztuk a phomolakton A, B (27, 28) természetes anyagok és az ascochin (29) természetes anyag redukciójával kapott tetrahidroascochin (30) abszolút konfigurációját (6. ábra).^{5, 29}



6. Ábra. (S)-ascochin (29) hidrogénezése a (3S,4S)-tetrahidroascochin (30) származékká és phomolakton A [(3R)-27] és B [(3R)-28] szerkezete.^{5, 29}

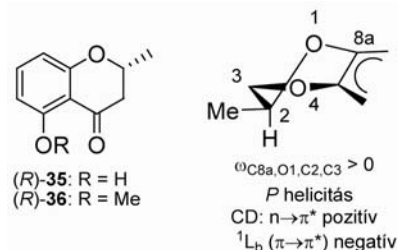
3.4. A *Dinemasporium strigosum* endofita gombából izolált dinemason A (31) és B (33) természetes anyagok abszolút konfigurációját a keton és lakton kromoforjuk $n-\pi^*$ ECD átmenetének félempirikus szabályai és a 32, 34 dibenzoát származékaik exciton csatolt sávpárjának előjele alapján határoztuk meg (7. ábra).³⁰



7. Ábra. Dinemason A (31) és B (33) és 32, 34 bis(4-brómbenzoátjaik) szerkezete.³⁰

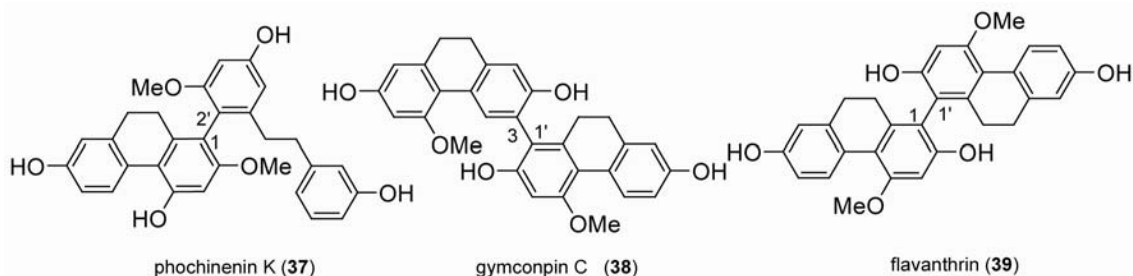
3.5. A *Nodulisporium sp.* gombából alacsony enantiomerfelesleggel izolált 5-hidroxi-2-metil-kromán-4-on [(R)-35] és metil-éter származéknál [(R)-36] az optikailag

aktív állófázison, on-line HPLC-CD módszerrel felvett ECD spektrumok alapján meghatároztuk az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációját (8. ábra).³¹



8. Ábra. (R)-35 és (R)-36 kromanon származékok szerkezete és összefüggés a heterogvűrűjük helicitása és a karakterisztikus ECD átmenetek előjele között.³¹

3.6. A *phochinenin K* (37), *gymconpin C* (38) és *flavanthrin* (39) axiális kiralitású, racém formában izolált természetes anyagok enantiomerjeit Chiralpak IA királis HPLC oszlopon elválasztottuk, és az enantiomerek online HPLC-CD spektrumai alapján CD számolással hozzárendeltük az enantiomerek abszolút konfigurációját (9. ábra).³²



10. Ábra. Phochinenin K (37), gymconpin C (38) és flavanthrin (39) szerkezete.³²

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt és az NKTH (K-68429) támogatta. A projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A szerző szintén köszönettel tartozik az MTA Bolyai János kutatási ösztöndíjért.

Hivatkozások

- Krohn, K.; Farooq, U.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3206-3211.
- Elsasser, B.; Krohn, K.; Florke, U.; Root, N.; Aust, H. J.; Draeger, S.; Schulz, B.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4563-4570.
- Dai, J.; Krohn, K.; Elsaesser, B.; Flörke, U.; Draeger, S.; Schulz, B.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4845-4854.
- Hussain, H.; Krohn, K.; Floerke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 292-295.
- Krohn, K.; Kock, I.; Elsaesser, B.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1123-1129.
- Hassan, Z.; Hussain, H.; Ahmad, V. U.; Anjuni, S.; Pesciteffi, G.; Kurtán, T.; Krohn, K., *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, *18*, 2905-2909.
- Hussain, H.; Krohn, K.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, *18*, 925-930.
- Krohn, K.; Ullah, Z.; Hussain, H.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Chirality* **2007**, *19*, 464-470.
- Zhang, W.; Krohn, K.; Ding, J.; Miao, Z. H.; Zhou, X. H.; Chen, S. H.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Kurtán, T.; Guo, Y. W., *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 961-966.
- Zhang, W.; Krohn, K.; Ullah, Z.; Flörke, U.; Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Antus, S.; Kurtán, T.; Rheinheimer, J.; Draeger, S.; Schulz, B., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4913-4923.
- Guo, Y. W.; Kurtán, T.; Krohn, K.; Pescitelli, G.; Zhang, W., *Chirality* **2009**, *21*, 561-568.
- Krohn, K.; Kouam, S. F.; Kuigoua, G. M.; Hussain, H.; Cludius-Brandt, S.; Flörke, U.; Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Di Bari, L.; Draeger, S.; Schulz, B., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12121-12132.
- Qin, S.; Krohn, K.; Flörke, U.; Schulz, B.; Draeger, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3279-3284.
- Dai, J. Q.; Krohn, K.; Flörke, U.; Pescitelli, G.; Kerti, G.; Papp, T.; Kövér, K. E.; Bényei, A. C.; Draeger, S.; Schulz, B.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6928-6937.
- Saleem, M.; Hussain, H.; Ahmed, I.; Draeger, S.; Schulz, B.; Meier, K.; Steinert, M.; Pescitelli, G.; Kurtán, T.; Flörke, U.; Krohn, K., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 808-812.

16. Pescitelli, G.; Kurtán, T.; Flörke, U.; Krohn, K., *Chirality* **2009**, *21*, E181-E201.
17. Dai, J. Q.; Hussain, H.; Drager, S.; Schulz, B.; Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Flörke, U.; Krohn, K., *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 1175-1180.
18. Pescitelli, G.; Kurtán, T.; Krohn, K., Assignment of the Absolute Configurations of Natural Products by means of Solid-State Electronic Circular Dichroism and Quantum-Mechanical Calculations. In *Comprehensive chiroptical spectroscopy*, Berova, N.; Polavarapu, P.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Eds. John Wiley & Sons, Inc.: **2011**.
19. Kock, I.; Draeger, S.; Schulz, B.; Elsaesser, B.; Kurtán, T.; Kenéz, A.; Antus, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Speakman, J. B.; Rheinheimer, J.; Krohn, K., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1427-1434.
20. Polavarapu, P. L.; Jeirath, N.; Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Krohn, K., *Chirality* **2009**, *21*, E202-E207.
21. Kerti, G.; Kurtán, T.; Borbás, A.; Szabó, Z. B.; Lipták, A.; Szilágyi, L.; Illyés-Tünde, Z.; Bényei, A.; Antus, S.; Watanabe, M.; Castiglioni, E.; Pescitelli, G.; Salvadori, P., *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1676-1688.
22. Kurtán, T.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Kenéz, A.; Antus, S.; Szilágyi, I.; Illyés, T. Z.; Szabó, I., *Chirality* **2008**, *20*, 379-385.
23. Kerti, G.; Kurtán, T.; Illyés, T. Z.; Kövér, K. E.; Sólyom, S.; Pescitelli, G.; Fujioka, N.; Berova, N.; Antus, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 296-305.
24. Kurtán, T.; Baitz-Gács, E.; Májer, Z.; Antus, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 453-461.
25. Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Bényei, A., *Chirality* **2003**, *15*, 558-563.
26. Antus, S.; Kurtán, T.; Juhász, L.; Kiss, L.; Hollósi, M.; Májer, Z., *Chirality* **2001**, *13*, 493-506.
27. Kurtán, T.; Antus, S.; Pescitelli, G., Electronic CD of Benzene and Other Aromatic Chromophores for Determination of Absolute Configurations. In *Comprehensive chiroptical spectroscopy*, Berova, N.; Polavarapu, P.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Eds. John Wiley & Sons, Inc.: **2011**.
28. Deninno, M. P.; Perner, R. J.; Morton, H. E.; Didomenico, S., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7115-7118.
29. Hussain, H.; Akhtar, N.; Draeger, S.; Schulz, B.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Antus, S.; Kurtán, T.; Krohn, K., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 749-756.
30. Krohn, K.; Sohrab, M. H.; van Ree, T.; Draeger, S.; Schulz, B.; Antus, S.; Kurtán, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5638-5646.
31. Dai, J.; Krohn, K.; Flörke, U.; Draeger, S.; Schulz, B.; Kiss-Szikszai, A.; Antus, S.; Kurtán, T.; van Ree, T., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3498-3506.
32. Yao, S.; Tang, C. P.; Ye, Y.; Kurtán, T.; Kiss-Szikszai, A.; Antus, S.; Pescitelli, G.; Salvadori, P.; Krohn, K., *Tetrahedron-Asymmetry* **2008**, *19*, 2007-2014.
33. Kerti, G.; Kurtán, T.; Kövér, K. E.; Sólyom, S.; Greiner, I.; Antus, S., *Tetrahedron-Asymmetry* **2010**, *21*, 2356-2360.

Determination of absolute configuration in solution and solid state by chiroptical spectroscopy

The configurational assignment of optically active natural and synthetic derivatives is the final step of their structural elucidation and it is inevitable for the exploration of the structure-activity relationship. A solid-state ECD method was developed for the determination of absolute configuration, which was applied for near 30 natural products of versatile structures, such as conformationally flexible or zwitterionic ones, as well as natural products existing as equilibrating diastereomers or tautomers in solution (I.chart). The microcrystalline solid-state ECD is measured as KCl disc and compared with the TDDFT ECD spectrum calculated for the geometry of the X-ray structure. Thus the measured and calculated conformational isomers are identical making the demanding

conformational analysis redundant. The solid-state ECD method was also utilized for the stereochemical study of synthetic 1,3-dioxolane- and 1,3-dioxane-type (1- and 2-naphthyl)ethylidene ketals of carbohydrates (**17-20** in 2.chart). Optically active 3-methylisochromans [(*S*)-**22**] and 3,4-dihydroisocoumarins [(*S*)-**23**] with different substitution pattern of the aromatic ring were synthesized and their ECD study allowed formulating general helicity rules. The absolute configurations of pseudoanguillosporin A and B (**24**, **26**), dihydroisocoumarins **27**, **28** and **30**, dinamason A and B (**31**, **33**) were determined by their solution ECD spectra using semiempirical rules. The HPLC-CD analysis of racemic natural products (**37-39**) was proved a powerful method to study the stereoisomers of natural products.

Egykristály-röntgendiffrakciós szerkezet-meghatározások a Debreceni Egyetem Kémiai Intézetében

BÉNYEI Attila^{a*}

^aDebreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék, Röntgendiffrakciós Szerkezetvizsgáló Laboratórium, Egyetem tér 1, 4032 Debrecen

1. Bevezetés

Az egykristály-röntgendiffrakció az egyik legnagyobb hatékonyságú szerkezetvizsgáló módszer, jelentősen hozzájárul a kémia és a szerkezeti biológia napjainkban tapasztalható dinamikus fejlődéséhez. Ennek egyik oka hogy az egykristály-röntgendiffrakció abszolút módszer: nem igényel lényegi kémiai információt a vizsgált rendszerről. Sok esetben még az elemösszetétel ismerete sem szükséges a teljes szerkezet sikeres meghatározásához, a vizsgálandó anyagból kell megfelelő egykristályt növeszteni. A méréshez használt kb. 0,3x0,3x0,3 mm-es egykristályban lévő sok-sok millió elemi cella végzi el azt az erősítést, ami lehetővé teszi, hogy a mikrovilág jelenségéről (az elektronsűrűség eloszlása) makroszkópikus eszközökkel (a szórési kép formájában) információkat szerezzünk. Ma az új vegyületek szerkezeti jellemzésének végső próbaköve az egykristály-röntgendiffrakciós szerkezetigazolás. A módszer jelentőségét mutatja az is, hogy a Nemzetközi Krisztallográfiai Unió (International Union of Crystallography) ajánlására 2013 a krisztallográfia éve (International Year of Crystallography, IYCr2013).

A Debreceni Egyetemen (volt Kossuth Lajos Tudományegyetemen) évtizedek óta folyó preparatív kémiai kutatások a 80-as évek végére egyre inkább szükségessé tették a röntgendiffrakciós vizsgálatokat. Ezt felismerve az akkori Kémiai Tanszékcsoporthoz (ma Kémiai Intézet) több pályázatot adott be egy diffraktométer megvásárlására ami végül a T-09252-95. sz. TEMPUS Structural Joint European Project pályázat segítségével sikerült. 1996 decemberében installáltuk az új, Enraf Nonius (ma Bruker-Nonius) gyártmányú, MACH3 típusú négykörös egykristály-röntgendiffraktométert. A készüléket hazai pályázatokból (MTA, OTKA, OMFB stb.) kiegészítettük zártkörű vízhűtővel, folyékony nitrogént használó alacsony hőmérsékletet (90-300K) biztosító Oxford Cryosystem gyártmányú termosztáttal, polarizációs sztereo mikroszkóppal, számítógépekkel és software eszközökkel valamint programozható, egykristály növelésére alkalmas termosztáttal. Mindezek segítségével 1996-ban létrejött az első (és ma is egyedüli) Budapesten kívüli egykristály-röntgendiffrakciós laboratórium hazánkban (<http://puma.unideb.hu/~xray>).

A specializáció segítésére vegyész MSc hallgatók számára a *Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat* választható tantárgyat, biológia MSc hallgatók számára a *Fehérjekrisztallográfia* kurzust hirdetjük meg.

Az egykristály-röntgendiffrakciós szerkezet- meghatározás szépsége jelenti egyben a nehézségét is. A Debrecenben

elvégzett szerkezet-vizsgálatok kémiai szempontból nagyon széles területet ölelnek fel: az átmeneti fémek komplexeitől a kis szerves molekulák és cukorszarmazékok konfigurációján és konformációján át a hidrogén hidas rendszerek topológiai elemzéséig. Az 1996-2011 években együttműködő partnereinkkel közösen mintegy 60 tudományos közleményt publikáltunk. A kutatásokat hazai és külföldi egyetemekkel (Szeged, Budapest, Veszprém, Texas A and M University, College Station, University of St Andrews, Tokyo Institute of Technology) valamint gyógyszergyárakkal együttműködve végezzük.

Az itt nem tárgyalt kutatási témák közül említésre érdemes a ritkaföldfémek makrociklusokkal alkotott komplexeinek¹ vagy a vízoldható foszfinok guanidinium sóinak és platinafém komplexeinek elemzése² is.

2. Abszolút konfiguráció meghatározása

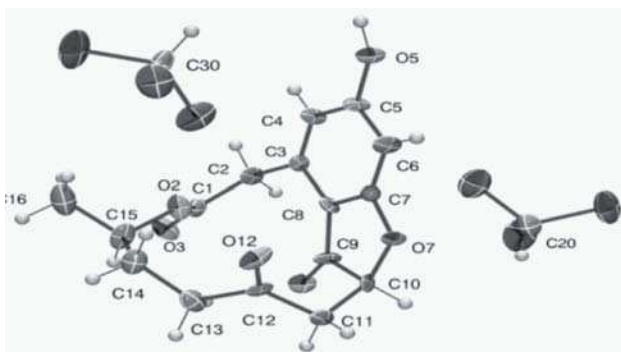
Az optikai aktivitás és a kiralitás a kémia egyik fontos jelensége. Az abszolút konfiguráció egyértelmű meghatározásának máig egyetlen, széles körben alkalmazható módszere az egykristály-röntgendiffrakció. Spektroszkópiai módszerekkel (CD, NMR shift reagensek) is tehetünk összehasonlításokat egy-egy vegyületcsaládon belül. Már vannak olyan, a cirkuláris dikroizmust és a kvantumkémiai számításokat ötvöző módszerek, amikkel – pl. a szilárd fázisban röntgendiffrakcióval felderített szerkezet és a Cotton effektus ismeretében - javaslatot lehet tenni az abszolút konfigurációra, de ezek alkalmazhatósága korlátozott. Az egykristály-röntgendiffrakciós módszer jelentős redménye volt, hogy vele sikerült igazolni a D cukrok lebontásával nyert (+) gliceraldehyd (*R*) konfigurációját. Az abszolút konfiguráció röntgendiffrakciós ab initio meghatározása azon alapul, hogy ha pontosan megmérjük a (*hkl*) és (*-h-k-l*) reflexiók (Friedel párok) intenzitását az eltérésekből következtetni tudunk az abszolút konfigurációra. Ahhoz, hogy ezt a kicsiny eltérést biztonsággal detektálni tudjuk a szerkezetben nehéz atomnak (a mi készülékünk esetén legalább foszfor vagy kén) kell lennie.

2.1. Egy metabolit abszolút szerkezete.

Ez a projekt kitűnően példázta az egykristály-röntgendiffrakció hatékonyságát abszolút konfiguráció és ismeretlen szerkezet meghatározásában. Német kutatókkal együttműködve³ egy *Fungus Curvularia sp.* gombából kinyert metabolit szerkezete volt kérdéses. A problémát nehezítette, hogy csak minimális anyagmennyiség állt rendelkezésünkre és az előzetesen elvégzett ¹H NMR

*Tel.: 36 52 512 900/22486; fax: 36 52 512 915; e-mail: benyei.attila@science.unideb.hu

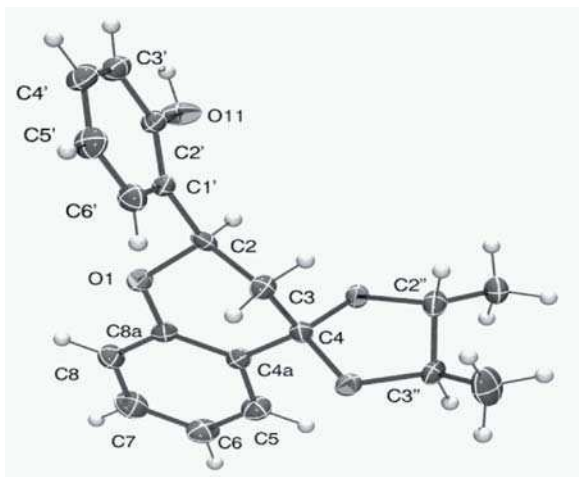
mérések csak annyit valószínűsítettek, hogy a szerkezetre tett feltételezés helytelen. A kutatócsoportunknak azonban szerencséje volt! Az NMR csőből néhány szép kristály vált ki, mint kiderült az anyag kloroform szolvátjának formájában. A néhány nap alatt elvégzett diffrakciós vizsgálat egyértelműen tisztázta a szerkezetet (1. ábra), a királis centrumok korábban feltételezettől eltérő, C10(*S*), C15(*R*) konfigurációját és természetesen a további NMR mérések eredményei is magyarázhatóvá váltak. Külön előny, hogy a röntgendiffrakciós szerkezetet felhasználva a CD vizsgálatokat felhasználó kvantumkémiai számítások is ellenőrizhetőek lettek.



1. Ábra. A Curvulone A.2CHCl₃ szerkezet.

2.2. Ismert kiralitás centrumra vonatkoztatott konfiguráció

Ha a szerkezetben nincs nehéz atom, de valamely kiralitás centrum konfigurációját ismerjük, akkor az ismeretlen konfigurációt erre vonatkoztatva adhatjuk meg. A transz-*Pterocarpan* előállításánál során egy köztitermék⁴ (-)-(*R,R*)-2,3-butándiollal reagáltatva a képződött ketál szerkezetének meghatározása (2. ábra) lehetővé tette a C2 atom (*R*) konfigurációjának egyértelmű azonosítását. A röntgendiffrakciós szerkezet-meghatározás további CD vizsgálatokhoz^{5,6} fontos kiinduló pontot adott.

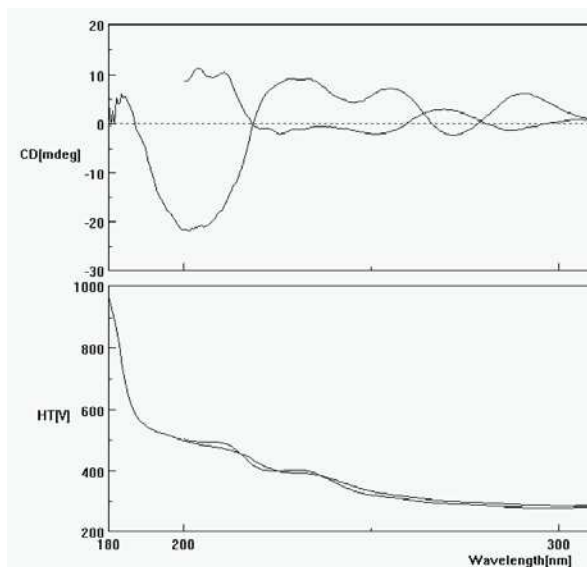


2. Ábra. Relatív konfiguráció meghatározása: C2(*R*), mivel C2''(*R*) és C3''(*R*).

2.3. Racém konglomerátum képződése

Nagyon érdekes jelenség hogy egyes esetekben racém elegy konglomerátum formájában kristályosodik, vagyis a két enantiomer külön-külön képez makroszkopikus kristályokat.

Napjaink egyik intenzív kutatási területe a kiralitás létrejötté akirális környezetben. Ennek egyik példája a racém konglomerátum képződése. A krisztallográfia nyelvén ez azt jelenti, hogy a racém elegy a királis molekulák számára megengedett 65 tércsoport valamelyikében kristályosodik és csak az egyik enantiomer vagy annak a tércsoport szimmetriája által megengedett részlete van az aszimmetrikus egységben. A tiszta enantiomerek makroszkopikus kristályai külön-választhatóak. Az utóbbi 2 évben több olyan anyagot is találtunk, amelyeknél ez a viszonylag ritkának tartott jelenség tapasztalható volt. A tercier amino effektus vizsgálata során⁶⁻⁹ azt tapasztaltuk, hogy egy vegyület (6,7,8,8a-tetrahidrodibenzo[*e,g*]pirrolo[1,2-*a*]azocin-9,9(10*H*)-dikarbonitril) röntgendiffrakciós szerkezete arra utalt, hogy az anyag racém konglomerátum.



3. Ábra. CD effektus racém konglomerátum egyetlen kristályán illetve egy másik kristályból készített oldaton mérve. Az elporított anyagból készült oldat nem mutat effektust.

Nehéz atom hiányában az abszolút konfigurációt nem tudtuk meghatározni, de cirkuláris dikroizmus módszerrel is igazoltuk (3. ábra) feltételezésünket. Egyetlen kristályt szilárd formában mérve adott CD effektust, egy másik kristályt feloldva ellentétes effektust kaptunk míg a teljes mintából készült oldat nem forog. Vízoldható foszfán ligandumok esetén is találtunk racém konglomerátumot, ekkor az abszolút konfigurációt is meg tudtuk határozni. Érdekes módon ezek a vegyületek is aminszármazékok voltak. A kristályosítási körülmények hatásának részletes vizsgálatától reméljük, hogy jobban megértjük a racém konglomerátumok képződését.

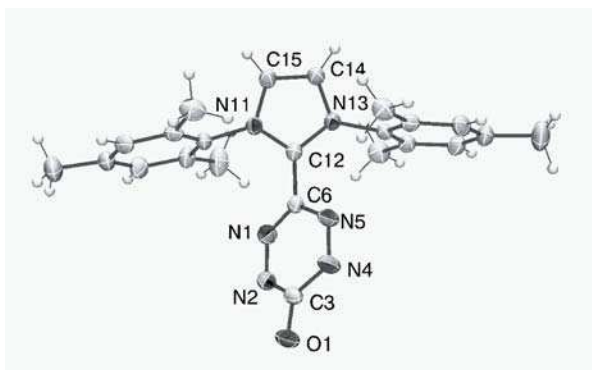
3. Váratlan szerkezetek

A kémia összehasonlításra alapuló tudomány: összevetjük a különböző funkciós csoportok reaktivitását az adott körülmények között. A kapott ismereteket felhasználva próbáljuk megjósolni az új reakciók termékének szerkezetét és ezt igazoljuk az ugyancsak összehasonlításra alapuló a spektroszkópiai módszerekkel. Ez az esetek nagy részében sikeres is, de mindig vannak váratlan reakciók vagy a kapott termék új szerkezeti elemet tartalmaz. Az egykristály-röntgendiffrakció mint független és abszolút

módszer lehetővé teszi a termékek szerkezetének igazolását. Saját tapasztalatainkkal egyezik más kristallográfusok véleménye: az esetek 5-8%-ában a feltételezett szerkezet hibás voltát bizonyítja a röntgendiffrakciós szerkezet-meghatározás és még érdekesebb új anyagot állítottunk elő!

3.1. Egy új vegyületcsalád: kinoidális tetrazinok

N-heterociklusos karbéneket reagáltatva 3,5-bisz(3',5'-dimetilpirazolil)-tetrazinnal szervesen karbonát sók jelenlétében érdekes, új tulajdonságú anyagokat¹⁰ kaptunk: kinoidális tetrazinokat (4. ábra). A röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezettel általában összhangban voltak a spektroszkópiai eredmények de nem magyaráztak egy érdekes megfigyelést: a tetrazin és az imidazol gyűrűk a szilárd fázisban nem koplánarisak.



4. Ábra. Kinoidális tetrazin struktúra.

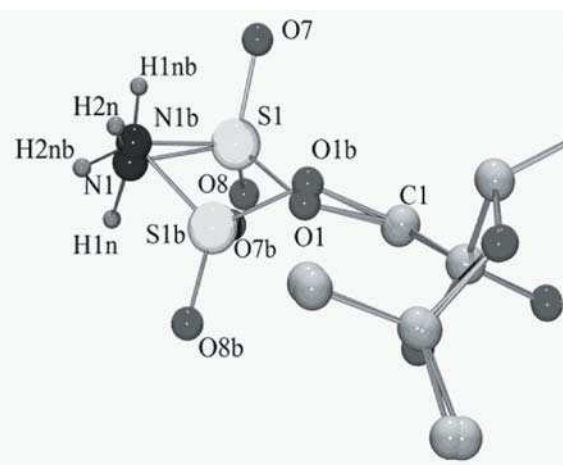
A különböző oldószerekben felvett UV-VIS spektrumok erős polaritás függést mutatnak ami konjugációra utal. A szintézist elvégeztük az N11 és N13 pozíciókban különböző, kisebb és nagyobb térkitöltésű szubsztituenst tartalmazó származékokkal¹¹ és a röntgendiffrakcióval meghatározott szilárd fázisú szerkezetek minden esetben mutatták a gyűrűk kifordulását 18-42°-al ami viszont a konjugáció megszűntét jelzi. A jelenség magyarázata hogy a kristályban a molekulák között fellépő kölcsönhatások konformáció változást okoznak.

4. Polimorfia kutatások

Legújabbban a kutatási témánkat kiegészítettük a polimorfia (vagy polimorfizmus) jelenségének vizsgálatával. Számos anyagról – köztük gyógyszeripari hatóanyagokról – ismert, hogy a kristályosítási körülményektől függően a szilárd fázis szerkezete (tércsoport, elemi cella, a molekulák elrendeződése és konformációja) különböző lehet, azaz több polimorf formában léteznek. A különböző formák eltérő tulajdonságot, szint, oldódási sebességet, biológiai elérhetőséget és aktivitást, akár különböző ízt mutatnak. Ennek megfelelően a polimorfia a csokoládétól a pigmenteken át a gyógyszerekig a mindennapjainkat is jelentősen befolyásoló jelenség. A polimorfok vizsgálatának alapvető eszköze a röntgendiffrakció, a pormintáról készült felvétel. Gyógyszerész hallgatók számára hirdetjük a *Gyógyszerhatóanyagok polimorfizmusa* választható tárgyat és több gyógyszergyárral van kapcsolunk a polimorfia kutatásban.

4.1. Szulfonamid polimorfok

A szulfonamidokról ismert, hogy könnyen képeznek polimorfokat¹² mivel különböző hidrogénkötés-mintázatokat¹³ tudnak alkotni. Ezért nem volt meglepő, hogy egy szulfonamid cukorszármazék két különböző kristályformában is előállítható volt (5. ábra) amikben az C1-O1 kötés körüli elfordulás 2 illetve 3 hidrogén híd létrejöttét tette lehetővé és ez tükröződik az eltérő olvadáspontokban. A jelenség érdekessége, hogy a polimorfok közötti átjárást egyik irányból sem sikerült elérni vizes alkoholból való átkristályosítással, az oldat enyhe melegítésével sem! Csak a szintézis lépéseinek módosításával sikerült egyik polimorf helyett a másikat előállítani. Ez a példa is igazolja, hogy a hidrogénkötések hálózata még poláris oldószerben is dimer vagy oligomer formában tartja az anyagokat.



5. Ábra. Szulfonamid polimorfok.

5. További tervek

Az elmúlt 15 év eredménye, hogy Debrecenben meghonosodott és mindennapi segédeszköz lett az egykristály-röntgendiffrakciós szerkezet-meghatározás. Ezeket a kutatásokat széleskörű együttműködésben végezzük. A továbblépést a kis molekulák területén a polimorfia vizsgálata jelenti. Ugyanakkor elindultunk a fehérjekristallográfiai kutatások megteremtésének irányába is. A Röntgendiffrakciós Laboratórium és több más kutatócsoport részvételével létrejött a Szerkezeti Biológia és Molekuláris Felismerés Műhely (<http://www.structbiol.uni.deb.hu>). Folyamatosan pályázunk egy új, CCD detektoros diffraktométer megvásárlására, ami egyrészt a ma már elavult készülék kiváltását, másrészt fehérje kristályok diffrakciós vizsgálatát is lehetővé teszi.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet az együttműködő kutatócsoportoknak, hallgatóknak és kutatóknak a mérésekhez szükséges anyagokért. Jelenlegi kutatásaink az EU támogatásával, az Európai Szociális Alap részfinanszírozásával valósulnak meg a TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007 projekt keretében. Köszönet a bírálók hasznos észrevételeiért.

Hivatkozások

1. Tircsó, G.; Bényei, A.; Brücher, E.; Kis, A.; Király, R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4951–4962.
2. Kathó, Á.; Bényei, A.; Joó, F.; Sági, M. *Adv.Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 278-282.
3. Dai, J.; Krohn, K.; Flörke, U.; Pesticelli, G.; Kerti G.; Papp, T.; Kövér, E.K.; Bényei, A.C.; Draeger, S.; Schulz, B.; Kurtán, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6928–6957.
4. Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Bényei, A. *Chirality*, **2003**, *15*, 558-563.
5. Kurtán, T.; Borbás, A.; Szabó, Z.B.; Lipták, A.; Bényei, A.; Antus, S. *Chirality*, **2004**, *16*, 244-250.
6. Kurtán, T.; Baitz, G.E.; Majer, Z.; Bényei, A.; Antus, S. *JCS Perkin. Trans. I*, **2002**, 888-894.
7. Polonka-Bálint, A.; Saraceno, C.; Ludányi, K.; Bényei, A.; Mátyus, P. *Synlett*, **2008**, 2846-2850.
8. Földi, A. A.; Ludányi K.; Bényei, A.; Mátyus, P. *Synlett*, **2010**, 2109-2113.
9. Dunkel, P.; Túrós, G.; Bényei, A.; Ludányi K.; Mátyus, P. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2331-2339.
10. Bostai, B.; Novák, Z.; Bényei, A.; Kotschy, A. *Organic Lett.*, **2007**, *9*, 3437-3439.
11. Bényei, A. ; Bostai, B.; Kotschy, A., még nem publikált eredmények.
12. Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*; Clarendon Press: Oxford, **2002**; pp 241–249.
13. Adson, D.A.; Grant, D.J.W. *J. Pharm. Sci.*, **2001**, *90*, 2058-2077.

Single Crystal X-ray Diffraction Studies at the Institute of Chemistry, University of Debrecen

Single crystal X-ray diffraction is an independent absolute method which works even with minimal chemical information. The Laboratory for X-ray Diffraction was established in 1996 at the University of Debrecen as the first single crystal X-ray diffraction laboratory in Hungary outside Budapest. Our main mission is single crystal structure determination (<http://puma.unideb.hu/~xray>) for academic and industrial partners in Hungary. Several hundreds of structures were determined, and more than 60 papers were published in the last 15 years.

A metabolite, *Curvulone A* (Figure 1) was extracted in minimal amount from *Fungus Curvularia sp.* As crystalline chloroform solvates were formed in the NMR tube, the absolute configuration could be determined unambiguously³ as C10(S) and C15(R) in contrast with earlier suggestions. Circular dichroism methods combined with quantumchemical calculations for determining the absolute configuration were validated, too.

Configuration of chiral centers can also be determined using X-ray diffraction method when there is at least one known chiral center in the structure. This was observed⁴ in the case of a ketal of a *Pterocarpan* skeleton derivative (Figure 2). Reference points for CD measurements in case of other compounds^{5,6} were also given by diffraction studies.

Racemic conglomerates are homochiral macroscopic crystals of the enantiomers. Studying the tertiary amino effect⁷⁻⁹ it was

observed that 6,7,8,8a-tetrahydrobenzo-[e,g]pyrrolo[1,2-a]azocine-9,9(10H)-dicarbonitril forms racemic conglomerates. Independent CD measurements proved the observation (Figure 3) by giving Cotton effect for one chosen crystal, opposite effect by dissolving another crystal and no effect when the bulk solid was dissolved and measured. Further studies are planned to understand how pure enantiomers are formed via crystallization under achiral conditions.

By reacting N-heterocyclic carbenes with 3,5-bis(3',5'-dimethylpyrazolyl)-tetrazine in the presence of inorganic carbonates¹⁰ a new compound class, quinoidal tetrazines are formed (Figure 4).

Polymorphic forms of pharmaceuticals are also studied at the Laboratory for X-ray Diffraction. It is well known, that sulphonamides are forming polymorphs^{12,13} and it was observed by us, too (Figure 5). The difference in the melting points of the two forms is the result of different hydrogen bond patterns. In this case interconversion of polymorphic forms could not be achieved by recrystallizing the compound from wet alcohol. This indicates that hydrogen bonds are not broken completely even in polar solvents.

The future plans of the Laboratory for X-ray Diffraction at the University of Debrecen include submitting proposals for a new diffractometer equipped with a CCD detector which will make it possible to test and measure protein crystals, too.

Az NMR spektroszkópia 40 éve Debrecenben

SZILÁGYI László,^{a*} KÖVÉR Katalin,^b BATTÁ Gyula,^a BÁNYAI István,^c és TÓTH Imre^b

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai-^a Szervetlen- és Analitikai Kémiai-^b, Kolloid- és Környezetkémiai^c Tanszékek,
4010. Debrecen Pf. 20

1. Bevezetés

A címben jelzett jó emberöltőnyi idő során a Debreceni Egyetem (korábban Kossuth Lajos Tudományegyetem) kémiai tanszékeinek munkatársai NMR spektroszkópiai témakörben mintegy félezer közleményt publikáltak (rutin alkalmazásokat nem számítva). Az alábbi összefoglaló célja messze nem a teljes áttekintés (már csak terjedelmi okokból sem lehet az), hanem – mondjuk – egy madártávlati kép felvázolása némi történeti perspektívával, amely a fontosabb kutatási irányokat néhány példa felvillantásával kísérli meg bemutatni.

Az NMR spektroszkópia egyedülálló potenciálját kémiai szerkezeti problémák megoldására a kémikusok – első sorban a szerves kémikusok – korán felismerték. A legendás Varian A60 megjelenését (1961-ben) követő pár éven belül az USA-ban és Európában nem volt említésre méltó szerves kémiai intézet / laboratórium, ahol ne működött volna NMR spektrométer. Az új technika bevezetése a Bognár Rezső akadémikus irányította Szerves Kémiai tanszéken is napirendre került a 60-as évek 2. felétől, azonban a tanszékvezetőnek csak 1971-re sikerült megfelelő támogatást szereznie, hogy megkezdhesse működését az ország első 100 MHz-es NMR spektrométere (JEOL MH-100). A Szerves Kémiai tanszékre telepített laboratórium megszervezésével és működtetésével Bognár prof. Szilágyi Lászlót bízta meg, aki akkor tért vissza Strasbourg-i tanulmányújáról, ahol a későbbi Nobel-díjas Jean-Marie Lehn laboratóriumában mélyítette el ismereteit a nagy léptekkel fejlődő NMR módszer területén.

2. Műszerezettség, kutatói háttér, oktatás

A tanszéki labort rövidesen elárasztották igényeikkel nemcsak a tanszék és az MTA Antibiotikumkémiai kutatócsoport (amelyet szintén Bognár prof. vezetett) munkatársai, hanem a KLTE többi kémiai tanszékéről, külső egyetemi (pl. DOTE) és más intézmények (pl. iparvállalatok: Alkaloida, Biogal, Chinoin, ÉMV, stb.) részéről érkező megkeresések is. 2-3 éven keresztül ez volt az ország egyetlen laborja, ahol 100 MHz-es méréseket lehetett végezni (a KKKI-ben 1973-ban telepítették a Varian XL-100-ast). A rutin mérés-szolgáltatás nagy és egyre növekvő feladatainak ellátásán túl, ill. ahhoz kapcsolódóan a laborvezető feladata volt az működtetés technikai, és részben anyagi-financiális feltételeinek biztosítása is.

Rövidesen felmerült az NMR-spektroszkópia oktatásának igénye, ami 1974-től kezdődően egy kötelező féléves kurzus, ill. gyakorlat formájában valósult meg. Ezt segítette a nemsokára elkészült két egyetemi jegyzet,^{8,9} illetve később

egy, az elméleti aspektusokkal foglalkozó könyvfejezet is.¹⁰

Az MH-100 mintegy 10 éven keresztül az egyetlen nagyfelbontású NMR-berendezés volt az Egyetemen, ill. a régióban, de a 200 MHz-es spektrométer üzembe helyezését (l. alább) követően is kb. 6 évig volt használatban rutin igények kielégítésére. A kb. másfél évtized során mintegy 100 ezer spektrumfelvételt készítettünk.

A Szervetlen és Analitikai Kémiai tanszéken ebben az időben induló relaxometriai vizsgálatokhoz beszereztek egy 8 MHz-es, később pedig egy Bruker MQ 20 MiniSpec berendezést. Ezek a célkészülékek kizárólag relaxációs idő mérésére alkalmasak; a spektrális felbontás fogalma ezen alkalmazások esetén nem értelmezhető.

Az NMR metodikában áttörést jelentett az impulzus-Fourier módszer (FT NMR) bevezetése a 70-es évek elején, majd a 2D (ill. többdimenziós) spektroszkópia elve kb. 1977-től. Ezek a fejlemények egyértelművé tették a fejlesztés szükségességét, és ennek előkészítése 1977-ben el is kezdődött. Nem gondoltuk volna, hogy ez 4 évig fog tartani, de a kitarító fáradozások, a kémiai tanszékek összefogása, egyes iparvállalatok (Biogal, Alkaloida), valamint az OMFB támogatása eredményeképpen 1981-ben egy szép augusztusi napon lélegzetvisszafojtva figyelhettük az ország első szupravezető mágnesének gerjesztési munkálatait (az igazsághoz tartozik, hogy a 2. szupravezető mágnesset 2 héten belül helyezték üzembe az EGIS Gyógyszergyárban). A Bruker WP-200SY NMR spektrométer ezt követően több, mint negyed századon át szolgálta a debreceni kémiát és a velünk kooperáló partnereket. Érdemes feljegyezni, mert jellemzi a kort és az akkori viszonyokat, hogy sokan óvtak bennünket a szupravezető technika kockázataitól: a cseppfolyós He beszerzése u.i. nehézkes és kiszámíthatatlan és/vagy igen drága volt akkoriban. E nehézség leküzdésében döntő segítséget jelentett a He-cseppfolyósító berendezés léte Debrecenben, az ATOMKI-ban. A kockázatok csökkentésére az ATOMKI közreműködésével megépítettünk egy He-visszanyerő berendezést, amely azóta is működik – egyébként az országban egyedülálló módon.

Ez az időszak az NMR-csoport örvendetes gyarapodásának időszaka is volt. Ez nemcsak a korszerű, új spektrométert és a széles távlatokat nyitó új NMR-technológiát (FT, 2D, l. fent), az elhelyezést szolgáló új laborhelyiséget, hanem a személyi feltételek ugrásszerű javulását is jelentette. Ekkor csatlakozott a csoporthoz a jelen összefoglaló két társszerzője (K. K és B. Gy), és a technikai létszám is nőtt egy fővel (Sajnálatos módon, később ellenkező irányú

*Tel.: 52 512 900/22589; e-mail: lszilagy@tigris.klte.hu

változások következtek be átszervezés és létszámcsökkentés miatt). A feladatok is jelentősen megnövekedtek: meg kellett teremteni a folyamatos üzemeltetés feltételeit (cseppfolyós He- és -nitrogén ellátás), az új technológiai adottságokhoz igazodva fejleszteni és átszervezni a mérésszolgáltatást (pl. a 24 órás mérési lehetőségek kihasználása), az oktatást, kielégíteni az ipari társtulajdonosok (Alkaloida, Biogal), és más külső felhasználók igényeit, stb. A 90-es évek elejétől gyakorlati kurzusokat is indítottunk az 1D-, később a 2D méréstechnika elsajátítására és haladó szintű elméleti oktatással is bővült a képzési paletta.

A műszerállomány fejlesztésében jelentős előrelépés következett be 1995-ben a Bruker Avance DRX-500 típusú 500 MHz-es spektrométer üzembe helyezésével. A beszerzés anyagi fedezetét saját erő mellett az OMFB és egy európai pályázati támogatás biztosította. A berendezés a kor technológiai színvonalának megfelelően háromcsatornás, gradiens egységgel, több mérőfejjel, multinukleáris konfigurációban áll folyamatos üzemből a kutatók rendelkezésére. A spektrométert 2008-ban egy AVANCE II konzol beszerzésével – saját pályázati forrásainkra támaszkodva – újítottuk fel. 2009-től a debreceni NMR laboratórium egy FP7-es pályázat keretében (East-NMR, <http://www.eastnmr.eu/>; www.chem.science.unideb.hu/eastnmr/index.html) európai mérésszolgáltató központként (DEBNMR) is működik. Az elmúlt két év alatt európai országból érkeztek hozzánk kutatók és vették igénybe mérésszolgáltatásainkat valamint szakmai/szakértői segítségünket.

Az 500-assal nagyjából egy időben, a Fizikai-kémiai és a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékek összefogásával került beszerzésre egy használt Bruker AM 360 MHz-es spektrométer. A beüzemelés nem kevés veszéllyel járt, ugyanakkor a fentebb említett gyakorlati kurzusokat is továbbfejlesztettük, kibővítettük a 360-as bevonásával (pl. dinamikus NMR módszerek, doktorképzés). Az NMR méréstechnika gyakorlati oktatása, ill. a kibővült műszerpark lehetővé tette, hogy 1997-től elindítsuk az ország első „önkiszolgáló” NMR laboratóriumát, ahol a hallgatók, doktoranduszok, oktatók-kutatók önállóan végeznek méréseket. Az AM típust 2000-ben DRX 360-asra újítottuk fel, és egy (Dombi György szívességéből, Szegedről átvett) használt AM 400-assal is gyarapodott a laboratórium. Utóbbi nemrég DRX típusra korszerűsítettük, és egy gradiens mérőfej hozzáadásával korszerű folyadékfázisú, további bővítéssel (MAS mérőfej + megfelelő r.f. egység) pedig nagyfelbontású szilárdtest NMR mérésekre is alkalmassá tettük a készüléket.

3. Kutatási témák

A laborvezető alapvető célkitűzése kezdettől fogva az NMR spektroszkópiai kutatás elindítása volt, ez irányú ambícióját azonban csak a kötelező napi rutin szorításában tudta – többé-kevésbé – kielégíteni. Az első kutatási témát nyílt láncú szénhidrát-származékok konformációs vizsgálata jelentette,¹ ezt több hasonló tanulmány követte. Az NMR spektrumanalízis pontosságának és megbízhatóságának növelésére az akkor modern iteratív számítógépes

eljárásokat is bevetették.^{2,3} A kor számítástechnikai színvonalát tekintve ez nem kevés erőfeszítéssel járt. Az NMR módszer nemcsak a molekulaszervezet, hanem a molekuláris mozgások (dinamika) vizsgálatára is alkalmas, igen széles (ca. 10^{-12} - 10^2 s) tartományban. A Lehn-laborban elsajátított deutérium-relaxációs módszer innovatív alkalmazását jelentette a lizozim – NAc-glükózamin (NAcGlc) enzim-inhibitor komplex dinamikájának tanulmányozása.⁴ Kezdeti kísérletek történtek az NMR-spektroszkópia biofizikai alkalmazására is.^{5,6} A “100-as korszak” legjelentősebb eredménye a cisztein-aldehid reakciók sztereokémiai vizsgálata, dinamikus NMR és deutériumjelzés segítségével.⁷

3.1 NMR metodikai fejlesztések

3.1.1 Relaxációs méréstechnikák

A folyadékfázisú NMR méréstechnikai fejlesztéseink hajtóereje az elmúlt évek alatt mit sem változott: elsődleges cél az érzékenység és a felbontás javítása, valamint a spektrumok kiértékelését zavaró jelek kiszűrése. Módszereket dolgoztunk ki a homo- és heteronukleáris dipoláris relaxáción alapuló mag Overhauser hatás (NOE) mérésére, melynek eredményeként lehetővé vált proton-proton ill. proton-szén távolságok korábbinál pontosabb meghatározása.¹¹⁻¹³ Kimutattuk az irodalomban először, hogy heteronukleáris NOE esetén is felléphet spin-diffúzió eredményeként három-spin (indirekt) effektus,^{14,15}. Kvantitatív ^{13}C - ^1H NOE spektroszkópia¹⁶ bevezetésével 0.1 Å pontossággal határoztunk meg proton-szén távolságokat. Bizonyítottuk, hogy ez a jelenség felhasználható oligoszacharidok szekvenálására is.¹⁷ A molekulák szerkezeti és dinamikai tulajdonságainak szétválasztása jelentős kihívás az NMR spektroszkópia számára.¹⁸ A trehalóz diszacharid és a ubiquitin fehérje példáján bemutatva javasoltuk a Lipari-Szabó féle NMR relaxációs dinamikai módszer kiterjesztését.¹⁹ Igazoltuk, hogy relaxációs interferencia effektusok mérésével a szokásos dinamikai paramétereken kívül meghatározható a kémiai eltolódás anizotrópiája (CSA) és a geometriai faktor is. A módszer alkalmazhatóságához új, hatásos 1-és 2D mérési szekvenciákat vezettünk be.^{20,21} Módszereinket alkalmaztuk fehérjék szerkezeti és dinamikai vizsgálatára (3.2 fejezet).

3.1.2 Spin-spin csatolásokkal kapcsolatos új technikák

A fontos térszerkezeti információt hordozó homo- és heteronukleáris skaláris spin-spin csatolások pontos és gyors meghatározására érzékeny, egy- és kétdimenziós NMR módszereket fejlesztettünk ki.²²⁻²⁵ A többkötéses heteronukleáris csatolások mérésére kidolgoztunk egy, a korábbinál általánosabban alkalmazható módszert, az ún. CPMG-HSQMBC technikát. A kísérlet eredményeként tisztán abszorpciós fázisú multipletteket kapunk, amelyekből a csatolási állandók pontosan és megbízhatóan kimérhetők. A módszer alkalmazhatóságát különböző bonyolultságú molekulák (szacharóz, sztrichnin, tengeri baktériumból izolált makrolid) proton-szén (ill. egyéb molekulák proton-nitrogén, proton-foszfor, stb.) csatolásainak meghatározásával bizonyítottuk.^{26,27} Egy további módosításnak köszönhetően (adiabatikus impulzusok, CPMG csökkentett teljesítményen) olyan

magok heteronukleáris csatolásai is pontosan mérhetők, amelyek kémiai eltolódása erősen hőfokfüggő (pl. ^{77}Se).²⁸

A fehérjék másodlagos szerkezetére jellemző $^3J_{\text{HN},\alpha}$ homonukleáris csatolási állandók mérésére a J -modulált TROSY módszert javasoltuk.²⁹ Az érzékenység további növelésére sáv-szelektív H_α lecsatolást alkalmaztunk, ami különösen nagyobb méretű fehérjék (MW > 30 kDa) vizsgálata esetén ígéretes. Proton-detektáláson alapuló INADEQUATE/ADEQUATE kísérleteket fejlesztettünk ki egy- és többkötés ^{13}C - ^{13}C skaláris spin-spin csatolások meghatározására. A módszer előnye a jelentős érzékenység növelés, valamint lehetőséget nyújt az egy- és többkötés csatolási állandók egyidejű meghatározására.³⁰⁻³² Alkalmazhatóságát számos mono- és diszacharid példáján bizonyítottuk, megmérve azok összes lehetséges ^{13}C - ^{13}C csatolási állandóit. A ^{13}C - ^{13}C multiplettek számítógépes elemzésével 2 Hz-nél kisebb csatolási állandók is mérhetők. Az egykötéses, maradék dipoláris csatolási állandók ($^1D_{\text{X,H}}$) pontosabb és érzékenyebb mérésére az indirekt, X dimenzióban csatolt HSQC-GBIRD^r változatot vezettük be.^{33,34} Ez a kísérlet az összes távolható $^1J_{\text{X,H}}$ csatolást megszünteti, így a kívánt csatolási állandó egy éles dublettből határozható meg, lehetőséget adva az orientált közeg által okozott kis effektusok mérésére. A TROSY esetén ugyanezzel a módszerrel további felbontás- és érzékenység növekedést értünk el.³⁵

A szoros csatolások (másodrendű effektusok) hatását tanulmányoztuk 2D heteronukleáris skaláris és dipoláris korrelációs spektrumokra. Kimutattuk, hogy pl. szénhidrátok spektrumaiban különös figyelmet kell fordítani a szoros csatolástól származó járulékos jelekre. Ezen csúcsok elnyomására egy általános módszert javasoltunk ami növeli a korrelációs jelhozárrendelés megbízhatóságát.³⁶⁻³⁹ Tallium-cianid rendszerek oldatfázisú egyensúlyát először vizsgáltuk 2D-EXSY technikával majd a teljes csere mátrix értékelésével jutottunk mechanisztikus következtetésekre.⁴⁰ Összefoglaló közlemény⁴¹ írtunk a heteronukleáris NOE elméleti és kísérleti témakörében.

3.2 Alkalmazások

3.2.1 Szerves kémiai alkalmazások

3.2.1.1 „Kis” molekulák

Szénhidrátok

A „kis” molekulákkal kapcsolatos NMR-kutatások tipikusan a molekulaszervezet (konstitúció, konfiguráció, konformáció) meghatározását célozzák általában oldatfázisban. A feladat megoldásának sine qua non-ja az egyértelmű („ab initio”) NMR-jelhozárrendelés (^1H , ^{13}C , esetleg ^{15}N , és egyéb magok). Ez már viszonylag kis molekulák esetén sem triviális. Nyugodtan állíthatjuk, hogy a 80-as évek elején megjelenő 2D-módszerek forradalmi változást hoztak ezen a területen; a WP-200SY (l. fent) telepítésével ez a technika számunkra is elérhetővé vált, és alkalmazását rövidesen be is mutattuk egy diszacharid példáján.⁴² Ezt követően számos esetben alkalmaztuk a modern NMR módszereket szénhidrátok szerkezetvizsgálatára. Álljon itt erre néhány kiragadott példa.

Összefüggést mutattunk ki az egy-kötéses ^1H - ^{13}C csatolási állandók és a térszerkezet között piranóz-gyűrűs származékokban.⁴³ Multinukleáris (^1H , ^{13}C , ^{15}N) mérések segítségével tisztáztuk a gyűrű-lánc tautóméria és a protonálódás szerepét aldóz-aminoguanidin-⁴⁴ és egyéb⁴⁵ származékokban. Elsőként közöltük a gyógyszerként alkalmazott aminoglikozid antibiotikum, a tobramicin teljes, ab-initio ^1H - és ^{13}C NMR jelhozárrendelését 2D-módszerek és iteratív számítógépes analízis segítségével,⁴⁶ majd erre támaszkodva mikroszkópikus protonálódási állandókat mértünk NMR- és potenciometria kombinálásával.⁴⁷ Vizsgáltuk az ugyancsak aminoglikozid antibiotikum-családba tartozó apramicin konformációját,⁴⁸ és rámutattunk a relaxációs módszerekben rejlő lehetőségekre a térszerkezet meghatározásában.⁴⁹ Hidantocidin-analóg származékokban a szerkezetmeghatározásban fontos kémiai eltolódás-⁵⁰ ill. proton-szén csatolási állandókra vonatkozó szabályokat állapítottunk meg.^{50,51} Kidolgoztunk, és oligoszacharid példákra mutattunk be egy általánosan alkalmazható NMR módszert sáv-szelektív jel-elnyomásra átfedő 2D spektrumok egyszerűsítése céljából.⁵² Új típusú, diszulfid-interglikozidos kötést tartalmazó diszacharidok konformációját vizsgáltuk ROESY módszerrel.⁵³ Részletesen vizsgáltuk ^1H - ^{13}C csatolások alkalmazhatóságát ketozidok anomer konfigurációjának meghatározására, és rámutattunk a módszer korlátaira.⁵⁴

Oligoszacharidok kötéstípusának meghatározására bevezettük a távolható (LR-COSY) $^4J_{\text{HCOCH}}$ proton-proton^{55,56} és a (2D-DEPT) $^3J_{\text{HCOCH}}$ proton-szén⁵⁷ csatolásokon alapuló módszereket.⁵⁸ Utóbbi proton-detektált változata lett a legelterjedtebb szekvencia meghatározási eljárás.⁵⁹ Oligoszacharidok szerkezetvizsgálatára 1D „kémiai eltolódás szelektív filter” technikát javasoltunk.⁶⁰ A *Shigella sonnei* O-specifikus poliszacharidjának helikális konformációját kompenzált off-rezonancia ROESY technikával és a $^3J_{\text{HCOCH}}$ csatolások alapján határoztuk meg.⁶¹ Vizsgáltuk a növények fagyástűrő képességében fontos szerepet játszó trehalóz konformációját $^3J_{\text{HCOCH}}$ csatolások segítségével. Az ún. Lipari-Szabó analízis kiterjesztésével megállapítottuk, hogy a fagyási fázisátmenetet megelőzően hirtelen megnövekszik a trehalóz molekulák belső mozgékonyága.¹⁸ Heteronukleáris $^3J_{\text{HCOCH}}$ csatolások alapján valószínűsítettük, hogy vizes oldatban sem a trehalózban, sem a szacharózban nincsenek perzisztens H-hidak.⁶² Meghatároztuk továbbá az OH-konformer-populációkat és az irodalomban eddig le nem írt Karplu paramétereket $^3J_{\text{HCOCH}}$ csatolásokra.⁶³ A neuraminsav és polimerjének (kolominsav) ^1H és ^{13}C kémiai eltolódási anizotrópiáját határoztuk meg CSA/DD relaxációs interferencia mérésekből oldatfázisban.⁶⁴ Relaxációs interferenciák mágneses térerősség-függését kihasználva jellemeztük a metil- β -D-glükopiranozid hidroximetil- csoportjának belső mozgásait.⁶⁵ Az NMR szénhidrátkémiai alkalmazásait korábban egy magyar,⁶⁶ nemrég pedig egy nemzetközi monográfiába⁶⁷ felkérésre írt cikkben ismertettük.

Peptidek, glikopeptidek, antibiotikumok

A 90-es években egyre elterjedtebbé vált az NMR-adatokra támaszkodó számítógépes molekulamodellés alkalmazása a konformációs analízisben. Ezt a módszert számos új, biológiailag hatásos peptid – pl. enkefalin-,

oxytocin-, gastrin-, deltorfin- és endomorfín-származékok – szerkezetmeghatározására alkalmaztuk hazai és amerikai (USA) kutatókkal együttműködésben⁶⁸⁻⁷⁸ A vizsgált peptidok oldatbeli térszerkezetének ismeretében meghatároztuk a farmakofór-csoportoknak a receptor által megkívánt térbeli elrendeződését. A kapott eredmények alátámasztják a korábbi, kémiai szerkezet-hatás összefüggés számítások (QSAR) alapján felállított bioaktív szerkezet-modellt. Hasonló módszerekkel kimutattuk, hogy még olyan, viszonylag „merev” molekulák esetén is, mint a ciklopeptidok, több konformer egyidejű jelenlétével kell számolni oldatban.⁷⁹ Az aromás-amid (Ar-HN), aromás-HC (π -HC) gyenge poláris kölcsönhatások hélix-stabilizáló szerepét tanulmányoztuk lineáris peptidokban NMR, CD adatok és molekuladinamikai számítások alapján.⁸⁰

Sejtfal glikopeptidok konformációját horvát-német,⁸¹ ill. szlovén partnerekkel kooperálva tanulmányoztuk.⁸² Egy endotoxikus sokk elleni ciklopeptid konformációját transzfer-NOE / molekuláris modellezés módszerrel határoztuk meg ugyancsak szlovén együttműködésben.⁸³ Dél-afrikai partnerekkel pedig egy rákfajtából izolált kardioaktív nonapeptid, (CCAP)⁸⁴ illetve a maláriaszúnyog (*Anopheles*), repülési képességét szabályozó neuropeptid oldatkonformációját vizsgáltuk hasonló módszerrel vizes-ill. membránanalóg fázis körülményei között (Mugumbate, G; Jackson, G.E.; Kövér, K.E.; Szilágyi, L. *Peptides*, **2011**, közlésre előkészítve).

A flavofungin, egy 32-tagú pentaén makrociklusos lakton 11 királis C-atommal: az „ab initio” 2D jelhozzárendelés alapján mért csatolási állandók ill. a deutérium izotópeffektusok mérése révén sikerült a konformációs és H-kötéses viszonyokat részletesen feltérképezünk.⁸⁵ Az ugyancsak a polién-makrolidok családjába tartozó oligomicinek esetében hasonló közelítést alkalmazva lehetőség nyílt az oldatkonformáció és a szilárd fázisú (Rtg-diffrakciós) szerkezet összehasonlítására.⁸⁶ Heteronukleáris NOE mágnesezettség átvitel segítségével igazoltuk a vankomicin antibiotikum hatásmechanizmusát.⁸⁷ A Gauze-Intézetben (Moszkva) izolált új glikopeptid antibiotikum (eremomicin) szerkezetét határoztuk meg magyar-orosz kooperációban. A teljes NMR jelhozzárendelését követően vizsgáltuk molekuláris dinamikát és sejtfal-analóg peptid kötődést.⁸⁸ A risztocetin-A antiparallel dimerjének ellentétes oldalain található kötő helyek eltérő affinitással kötődnek a sejtfal analóg ¹³C jelzett D-Ala-D-Ala peptidhoz.⁸⁹ Ez összhangban van a ligandum kötődés és a dimerizáció anti-kooperativitásával. ¹⁵N jelzett eremomicin esetében víz telítés-átvitellel igazoltuk, hogy a víz kiszorítása a kötőhelyről fontos a kötődés értelmezéséhez (kooperativitás).⁹⁰ Az eremomicin hidrofób, illetve „elrontott” kötőhelyű származékainak hatásmechanizmusát vizsgáltuk glikopeptidre érzékeny és rezisztens baktérium törzsek esetén.⁹¹ Teljes ¹H, ¹³C és ¹⁵N NMR jelhozzárendelést adtunk négy alapvető glikopeptid antibiotikum aglikonjára (Vankomicin, Eremomicin, Teicoplanin és Risztocetin-A).⁹² Teicoplanin és risztocetin aglikon származékokban egyes esetekben az antibakteriális aktivitás jelentős növekedését észleltünk rezisztens és nem-rezisztens törzsekben. A hatás növekedést a multivalencia elv alapján, az antibiotikum micellák képződésével értelmeztük, amit DOSY és STD kísérletekkel igazoltunk.⁹³

3.2.1.2 Fehérjék, egyéb polimerek, fehérje – kis molekula kölcsönhatások

Az új 2D (később nD) NMR technológia teljesítő képessége a fehérjék szerkezetének atomi szintű meghatározásában csúcsonosodott ki. A fehérje-NMR alapjait a később Nobel-díjjal jutalmazott Kurt Wüthrich fektette le; a módszer lényegét egy összefoglaló cikkben ismertettük.⁹⁴ Szilágyi L. a kaliforniai Stanford Egyetemen tett tanulmányútja során került kapcsolatba a tématerülettel.⁹⁵ Itt ismerte fel a nagy érdeklődést kiváltó összefüggést az NMR kémiai eltolódások és a fehérjék másodlagos szerkezete között,⁹⁶ majd később elkészítette a tématerület első monografikus összegzését is.⁹⁷ A lizozim EI-komplexek (l. fent:4) molekuláris dinamikájának részletesebb vizsgálatát többszörösen deutérium-jelzett GlcNAc-származékok felhasználásával folytattuk.⁹⁸ Spanyol-olasz együttműködés keretében vizsgáltuk a humán tumorterápiában ígéretesnek mutató hasnyálmirigy RNáz fehérjét (HP-RNáz).⁹⁹ Az általunk kifejlesztett relaxációs technikák (l. fent) alkalmazásával egyértelműen igazoltuk, hogy a különböző másodlagos szerkezeti elemek (α -hélix, β -redő) belső flexibilitása eltérő. A számított globális korrelációs idő alapján feltételeztük a fehérje dimerizálódását, amit megerősítettek a diffúziós NMR (DOSY) és az ultracentrifugás mérések is.¹⁰⁰

Az idegi szabályozásokban szerepet játszó Calretinin fehérje (CR) szerkezetét és tulajdonságait lengyel-magyar együttműködés keretében vizsgáltuk az ún. „moduláris” közelítéssel. 2D-TROSY technikával megállapítottuk, hogy a CR-I-II és a CR-III-VI modulok ugyanazt a szerkezetet alkotják komplexükben mint a kovalensen kötött teljes calretinin.^{101,102} Jellemeztük a CR-I-II modul Ca²⁺ és H⁺ kötő sajátságait.¹⁰³ A PAF antifungális fehérje térszerkezetét 3D-NMR módszerekkel,¹⁰⁴ (az első „debreceni” fehérje szerkezet a pdb adatbankban, kódja: 2kcn) belső dinamikáját Lipari-Szabó szerint határoztuk meg. A három diszulfid híddal feltekeredett PAF szerkezetét két ortogonális β -redő, valamint a felszínén elhelyezkedő számos bázikus lizin jellemzi, amelyek növelik a PAF toxikusságát fonalas gombákban.

Telítés-átviteli differencia (STD) kísérleteket dolgoztunk ki fehérje-ligandum kölcsönhatások kimutatására könnyűvízes közegben.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ A hasonló kémiai szerkezetű ligandumok kompetíciós titrálása esetén fellépő jelátfedési problémák kiküszöbölésére új izotóp-szerkesztett/szűrt STD kísérleteket javasoltunk¹⁰⁷ és ezzel a módszerrel meghatároztuk egy szénhidrát - fehérje (malektin) komplex egyensúlyi állandóját. Kidolgoztunk továbbá egy hatékony csoport-szelektív (group-selective, GS) telítési módszert, amellyel a ¹⁵N-izotóppal jelölt fehérje valamennyi amid-proton átmenete egyidejűleg telíthető akkor is, amikor azok átfednek a ligandum rezonanciajeleivel.¹⁰⁶ A GS-szekvencián alapuló telítés 'kémiai szelektivitása' – azaz az NH, alifás ill. aromás H-ek szelektív gerjesztése – lehetőséget ad a ligandum-fehérje kölcsönhatás szerkezeti jellemzőinek a fehérje oldaláról való feltérképezéséhez és pontosabb megismeréséhez is.¹⁰⁸ STD kísérletekkel tanulmányoztuk a XIII-as véralvadási faktor (FXIII) és különböző peptid inhibitorok kölcsönhatásának szerkezeti részleteit, amelyek jó egyezést mutattak a számítógépes szimulációval kapott eredményekkel.¹⁰⁹ Ugyancsak STD módszerrel vizsgáltuk

oligovalens diszulfid-glikozidok kötődését a Concanavalin-A lektin-fehérjéhez indiai együttműködés keretében.¹¹⁰

DOSY technikával megállapítottuk hogy egyes guanozin molekulák nem vizes közegben G4 kvartettek létrejöttével lineáris szupramolekulákat alkotnak,¹¹¹ amelyek képesek kis molekulák „befogására”. NMR eredményeink összhangban voltak a transzmissziós elektronmikroszkóp (TEM) és fényszórás kísérletekkel.

3.2.2 NMR a koordinációs kémiában

Az 1970-es évek elején Nagypál István és munkatársai NMR relaxometriai vizsgálatokat elevenítettek fel az NMR „hőskorából”.^{112,113} Elméleti-kinetikai és matematikai módszerek alkalmazásával kidolgozták a sok-komponensű egyensúlyi rendszerek relaxometriás elemzését, a víz-protonok T_2 relaxáció-sebességének mérésével.¹¹⁴ A réz aminosav komplexével kezdték,¹¹⁵ majd vanadil-¹¹⁶ és a króm(II) ionok¹¹⁷ teljes egyensúlyi dinamikáját elemezték. Debrecenben Brücher Ernő kutatócsoportja kezdte el a nagyfelbontású ^1H NMR alkalmazását a koordinációs kémiában.¹¹⁸ A ritkaföldfém-kémiában elért eredményekről egy külön cikk olvasható a MKF jelen számában (Brücher-Tircsó-Tóth).

Első közelítésben egy fémion (M)-szerves ligandum (L) alkotta kémiai egység elvileg semmiben sem különbözik egy szerves vagy elemorganikus molekulától, így annak NMR spektroszkópiás vizsgálata is alkalmazható a jól bevált „szerves NMR” technikák bármelyike, lásd 3.2.1. alfejezetben írottakat a jelek hozzárendeléséről. Azonban az ML_n komplexek reverzibilis, dinamikus egyensúlyi lépések során képződnek, ezt a mérési adatok értelmezésénél figyelembe kell venni.¹¹⁹

3.2.2.1 Fémkomplexek egyensúlyainak dinamikája nagyfelbontású NMR mérésekkel

Az 1980-as évek kezdetétől alakult ki az együttműködés a Debreceni Egyetem (akkor KLTE) Szerzetlen és Analitikai Kémiai Tanszéke és a stockholmi Királyi Műszaki Egyetem (KTH) Szerzetlen Kémiai Tanszéke között, amelyben a szeretlen vegyületek multinukleáris NMR vizsgálatait tűztük ki célul. A kezdetektől debreceni kutatók vettek részt benne, és a svéd partnerekkel együtt alapították és alakították a „stockholmi dinamikus NMR iskolát”, amelynek helyszínét az NMR készülékek rendelkezésre állása és a jobb kutatási körülmények határozták meg.^{120,121} A kezdetekben teljes jeleket analízissel és a spektrumok teljes szimulációjával jellemeztük a dinamikai rendszereket. Olyan régóta ismert koordinációs kémiai rendszerek leírását egészítettük ki dinamikai adatokkal, mint a Ti^{3+} - Cl^- és Br^- rendszerek.^{122,123} Hasonló teljességgel írhatók le a koordinációs kémiai rendszerek a „lassú csere” körülményei között 1D és 2D mágnesszelettség átviteli technikákkal. Ezzel a módszerrel sikerült tisztáznunk a Ti^{3+} és CN^- rendszer egyensúlyi dinamikáját 1D és 2D ^{205}Ti - és ^{13}C -NMR módszerekkel,¹²⁴ valamint az irodalomban elsőként közölt 2D ^{205}Ti NMR spektrumokat is felhasználva.⁴⁰ Ez utóbbinak az adott kor technikai barvúrja mellett érdekes kinetikai vonatkozása, hogy az un. „kém-mag” technikával sikerült igazolni, hogy egy lépésben csak egy ligandum cserélődik a ligandumcsere reakciók során.

A technikai és számítási fejlesztések után fontos komplex egyensúlyi rendszerek dinamikai vizsgálata következett. Multinukleáris (^{17}O -, ^{13}C - ^{27}Al - ^{19}F -NMR) 1D és 2D jeleket elemzés és mágnesszelettség-átviteli technikákkal tisztáztuk a UO_2^{2+} és CO_3^{2-} hárommagvú komplexek valamint az Al^{3+} - F^- és az Al^{3+} - citrát rendszerek egyensúlyát, szerkezetét és dinamikáját vizes oldatban.^{125,126} A Rh^{3+} -akva komplexek protoncsere dinamikájának kvantatív meghatározására elsőként két térerőn mért jeleket elemzést alkalmaztunk, aminek segítségével azonosítottuk a protonok mozgását a szoros belső szférából a kinetikailag stabilis külső szférába.¹²⁷

Az orvosi mágneses rezonancia képalkotás (MRI) térhódításával a kilencvenes években megnövekedett az érdeklődés a ritkaföldfém kémia iránt (ami elsősorban a paramágneses gadolinium(III) komplexekre irányult),¹²⁸ egyúttal még fontosabbak lettek az NMR vizsgálatok. Hőmérsékletfüggő 1D és 2D ^1H NMR vizsgálatokkal meghatároztuk különböző fémionok (K^+ , Bi^{3+} és Ln^{3+}) DOTA származékokkal és poliamino-polikarbonsavakkal képezett komplexei belső mozgásának dinamikáját.^{129,130} Megállapítottuk, hogy a belső mozgásoknak jelentős szerepe van mind a ligandum kicserélődési reakciók kinetikájában, mind a kontraszthatás mértékében.

3.2.2.2 Multinukleáris NMR vizsgálatok főcsoport-elemek és d-mező fémionok komplexekében

A FT-NMR készülékek megjelenésével a hazai kutatásainkban is gyakoribbá vált a fentiekhez képest „más”- vagy „X-“ (többnyire fém) - magokon történő mérés. Az egyes magok érzékenysége nagyon eltérő, emellett a kvadrupólus magok esetében limitáló tényező, hogy a gyors relaxációval együtt járó jelszélesedés a nem szimmetrikus komplexek detektálását gyakran megnehezíti, sőt lehetetlenné is teheti. Az alábbiakban kiragadott példákat mutatunk be, a kínálózó sokféle csoportosítási lehetőség közül a mért X-mag növekvő tömegszáma szerint haladva, távirati stílusban szemléltetjük a „multinuklearitást” nyújtotta előnyöket.

^{11}B ($I=3/2$) A Győri Béla és Emri József csoportja az ^1H és ^{13}C NMR mellett intenzíven használták a ^{11}B NMR-t is az új vegyületeik, pl. az amin-cianokarboxiboránok jellemzésére.^{131,132}

^{14}N ($I=1$), ^{15}N ($I=1/2$). ^{14}N NMR segítségével szerzetlen nagyipari termékek (műtrágyák) REACH minősítést dolgoztuk ki. ^{15}N NMR HSQC vizsgálatokkal a PAMAM dendrimerek protonálódási helyeit sikerült azonosítani.

^{17}O ($I=3/2$) Hőmérsékletfüggő ^{17}O NMR spektroszkópiával az U(IV) és az U(VI) akva komplexek, valamint a Mn(III) különböző porfirin komplexek vízcsere kinetikáját írtuk le, és javaslatot tettünk a mechanizmusra.¹³³⁻¹³⁵ Kihasnálva azt, hogy az un. -il oxigén atomok NMR jelének kémiai eltolódása igen érzékenyen tükrözi a fémcentrum belső koordinációs szférájának változásait, értékes egyensúlyi, szerkezeti és dinamikai adatokhoz jutottunk UO_2^{2+} -karbonát,^{136,137} az ipari jelentőséggel bíró Mo(VI)-foszfát/ vagy szulfát/ vagy klorid - hidrogénperoxid alkotta heteropoli(per) oxalátok,^{138,139} a Mo(VI)- hidroxámsav,¹⁴⁰ és a V(V)- szerves ligandum - hidrogénperoxid rendszerek speciációjára vonatkozóan.¹⁴¹

¹⁹F (I=1/2) Kihhasználva a ¹⁹F mag kivételesen jó érzékenységét, újvizsgáltuk és részletesen leírtuk az Al³⁺-F⁻ rendszer egyensúlyi és ligandumcsere reakcióit.^{142,143} Hasonlóan eredményes volt az Al³⁺-H⁺-oxalát-fluorid négykomponensű rendszer vizsgálata, beleértve a környezetkémia vonatkozásokat is.¹²⁶

²⁷Al (I=5/2). Egyensúlyi vizsgálatok során a szimmetrikus Al(H₂O)₆³⁺ ill. Al(OH)₄⁻ jelének intenzitása kvantitatíve mérhető, de esetenként további (torzult oktaéderes szerkezetű) részecskék is detektálhatók, így elvégezhető a potenciometrián alapuló modellek "validálása".^{144,145,126,146,147}

³¹P (I = 1/2) Joó Ferenc és mtsai több Rh- és Ru- foszfín komplex – fontos hidrogénező homogén katalizátor rendszerek – speciációját, szerkezetét derítették fel ¹H és ³¹P NMR spektrumok elemzésével, értelmezték az összefüggést a szelektivitás és a szerkezet között.¹⁴⁸ Svéd együttműködésben bonyolult hetero-poli(peroxo)metallátok részletes egyensúlyi vizsgálatait követően 1D és 2D ³¹P csere-spekroszkópia segítségével a kötések élettartamát tudtuk megbecsülni, a csere-reakciók mechanizmusára tettünk javaslatot.¹³⁹ Az Al(III)-glifozát rendszerben nagyszámú izomert detektáltunk ³¹P NMR-rel, ezek energetikai viszonyait és az izomerizáció mechanizmusát DFT számolásokkal is jellemeztük.¹⁴⁷

³⁵Cl (I=3/2) Brücher és mtsai relaxációs mérésekkel igazolták, hogy a perklorát anion nem képez ionpárt a Lu³⁺ ionnal aceton-víz elegyben.¹²⁰

⁴³Ca (I=7/2) Relaxációs vizsgálatokkal sikerült megállapítanunk, hogy a humán transzglutamináz enzimeknek az ismert kötőhely mellett egy gyengébb kalcium kötőhelye is létezik.¹⁴⁹

⁵¹V (I = 5/2) ⁵¹V NMR-rel megállapítottuk, hogy ionos folyadékokban a vanadát ionok erős kölcsönhatásban vannak az oldószerrel, képesek felbontani a BF₄⁻ aniont és vanádium fluoro komplex képződik.¹⁵⁰

⁷¹Ga (I = 3/2) Hasonlóan a ²⁷Al NMR-hez, a szimmetrikus Ga(H₂O)₆³⁺ ill. Ga(OH)₄⁻ jele jól mérhető, ami pl. lehetővé teszi igen nagy stabilitási állandóknak hidroxid kompetíciós reakció segítségével történő meghatározását. (Tóth, I., Baranyai, Zs. *et al.* közlésre beküldve)

¹⁰³Rh (I = 1/2) Svéd együttműködésben igazoltuk két metastabilis ródium hidroxokomplex szerkezetét oldatban.¹⁵¹

¹⁹⁵Pt (I = 1/2) Stockholmi kollégákkal együtt, egyéb módszerek mellett, ¹⁹⁵Pt NMR spektrumokkal igazoltuk a fém-fém kötést tartalmazó kétmagvú [(CN)₅Pt-Tl(CN)_{n-1}]⁽ⁿ⁻¹⁾⁻ (n= 1-4, I-IV) és hárommagvú [(CN)₅Pt-Tl-Pt(CN)₅]³⁻ (V) komplexek képződését és szerkezetét, valamint ezekből termikus ill. fotoaktiválással előállítható [Pt(CN)₅(H₂O)]⁻ ill. [(CN)₅Pt- Pt(CN)₅]⁴⁻ új komplexek összetételét és szerkezetét oldatban.¹⁵²

²⁰⁵Tl (I = 1/2) A nagyon jó érzékenységű magon végzett mérések alapvető szerepet játszottak a Tl(III)-cianokomplexek egyensúlyi és dinamikai jellemzésében,^{153,124} majd a Pt-Tl fém-fém kötést tartalmazó rendszerek vizsgálataiban. Megállapítottuk, hogy az I-V komplexek valódi reverzibilis egyensúlyi reakciók során képződnek, meghatároztuk a stabilitási állandókat. A fém-fém kötést jelzik a ¹J(¹⁹⁵Pt-²⁰⁵Tl) = 25-71 kHz értékű, rendhagyóan nagy spin-spin csatolási állandók. (A 71 kHz sokáig a legnagyobb ilyen állandó volt!) ¹³CN⁻-dal készült minták segítségével meghatároztuk és értelmeztük a szokatlan ²J(¹³C-²⁰⁵Tl) >> ¹J(¹³C-²⁰⁵Tl) viszonyt. A teljes spin-spin csatolási séma

alapján a komplexek térszerkezete egyértelműen megadható volt.^{154,155,152,156,157} Sikerült az egyszerű Tl³⁺-komplexek szerkezete és ²⁰⁵Tl CSA relaxációs sebességei között is szerkezetfelderítésre alkalmas korrelációt találni.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését az OTKA (NK-68578, KK-nak; és CK-77515, BGy-nak) illetve a TÁMOP, (4.2.2-08/1-2008-0012, B.I-nak; és 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007, T.I.-nek) támogatta. Utóbbi projekt az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Hivatkozások

1. Szilágyi, L.; Bognár, R.; Farkas, I. *Carbohydr. Res.* **1973**, *26*, 305-313.
2. Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *Carbohydr. Res.* **1976**, *48*, 159-169.
3. Bognár, R.; Tökés, A. L.; Szilágyi, L. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1975**, *86*, 269-277.
4. Szilágyi, L.; Harangi, J.; Radics, L. *Biophys. Chem.* **1977**, *6*, 201-211.
5. Kónya, L.; Jóna, I.; Kövér, A.; Szilágyi, L. *Studia Biophys.* **1976**, *56*, 39-40.
6. Gáspár, R.; Szilágyi, L.; Damjanovich, S. *Studia Biophys.* **1977**, *62*, 217-222.
7. Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 427-432.
8. Szilágyi, L. *Mágneses rezonancia*; Kossuth Egyetemi Kiadó: Debrecen, **1977**.
9. Szilágyi, L. *1H-NMR spektrumok*; Kossuth Egyetemi Kiadó: Debrecen, **1979**.
10. Szilágyi, L.; Sándor, P. In *Molekulaspektroszkópia*; Kovács, I.; Szőke, J. Eds.; Akad. Kiadó: Budapest, **1987**; pp. 658-718.
11. Kövér, K. E. *J. Magn. Reson.* **1984**, *59*, 485-488.
12. Kövér, K. E.; Batta, G. *Progr. NMR Spectrosc.* **1987**, *19*, 223-266.
13. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **1988**, *79*, 206-210.
14. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5829-5830.
15. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **1986**, *69*, 519-522.
16. Batta, G.; Kövér, K. E.; Madi, Z. *J. Magn. Reson.* **1987**, *73*, 477-486.
17. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1986**, 647-648.
18. Batta, G.; Kövér, K. E.; Gervay, J.; Hornyak, M.; Roberts, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1336-1345.
19. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **2001**, *150*, 137-146.
20. Batta, G.; Kövér, K. E.; Kowalewski, J. *J. Magn. Reson.* **1999**, *136*, 37-46.
21. Kövér, K. E.; Batta, G.; Hruby, V. J. *J. Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 828-836.
22. Kövér, K. E.; Prakash, O.; Hruby, V. J. *J. Magn. Reson. Ser. A* **1993**, *103*, 92-96.
23. Kövér, K. E.; Hruby, V. J.; Uhrin, D. *J. Magn. Reson.* **1997**, *129*, 125-129.
24. Kövér, K. E.; Uhrin, D.; Hruby, V. J. *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 162-168.
25. Uhrin, D.; Batta, G.; Hruby, V. J.; Barlow, P. N.; Kövér, K. E. *J. Magn. Reson.* **1998**, *130*, 155-161.
26. Williamson, R. T.; Marquez, B. L.; Gerwick, W. H.; Kövér, K. E. *J. Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 265-273.
27. Kövér, K. E.; Batta, G.; Fehér, K. *J. Magn. Reson.* **2006**, *181*, 89-97.

28. Kövér, K. E.; Ambati, A. K.; Rusakov, Y. Y.; Krivdin, L. B.; Illyés, T.-Z.; Szilágyi, L. *Magn. Reson. Chem.* **2011**, közlés alatt
29. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **2001**, *151*, 60-64.
30. Kövér, K. E.; Forgó, P. *J. Magn. Reson.* **2004**, *166*, 47-52.
31. Pham, T. N.; Kövér, K. E.; Jin, L.; Uhrin, D. *J. Magn. Reson.* **2005**, *176*, 199-206.
32. Jin, L.; Kövér, K. E.; Lenoir, M. R.; Uhrin, D. *J. Magn. Reson.* **2008**, *190*, 171-182.
33. Kövér, K. E.; Fehér, K. *J. Magn. Reson.* **2004**, *168*, 307-313.
34. Fehér, K.; Berger, S.; Kövér, K. E. *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 340-346.
35. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **2004**, *170*, 184-190.
36. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **1987**, *74*, 397-405.
37. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **1990**, *86*, 384-390.
38. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **1991**, *92*, 152-157.
39. Kövér, K. E.; Batta, G. *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 89-97.
40. Batta, G.; Bányai, I.; Glaser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6782-6785.
41. Kövér, K. E.; Batta, G. *Progr. NMR Spectrosc.* **1987**, *19*, 223-266.
42. Szilágyi, L. *Carbohydrate Research* **1983**, *118*, 269-275.
43. Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *Carbohydr. Res.* **1985**, *143*, 21-41.
44. Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Duddeck, H. *Carbohydr. Res.* **1986**, *158*, 67-79.
45. Szilágyi, L.; Illyés, T. Z.; Györgydeák, Z.; Szabó, G.; Karácsony, A. *Arkivoc* **2004**, 243-252.
46. Szilágyi, L. *Carbohydr. Res.* **1987**, *170*, 1-17.
47. Szilágyi, L.; Pusztahelyi, Z. S.; Jakab, S.; Kovács, I. *Carbohydr. Res.* **1993**, *247*, 99-109.
48. Szilágyi, L.; Pusztahelyi, Z. S. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 107-117.
49. Szilágyi, L.; Forgó, P. *Carbohydr. Res.* **1993**, *247*, 129-144.
50. Ósz, E.; Szilágyi, L.; Marton, J. *J. Mol. Struct.* **1998**, *442*, 267-274.
51. Ósz, E.; Szilágyi, L.; Marton, J. *J. Mol. Struct.* **1999**, *475*, 295-295.
52. Kövér, K. E.; Fehér, K.; Szilágyi, L.; Borbás, A.; Herczegh, P.; Lipták, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 393-396.
53. Szilágyi, L.; Illyés, T. Z.; Herczegh, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3901-3903.
54. Májer, G.; Borbás, A.; Illyés, T.-Z.; Szilágyi, L.; Bényei, A.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1393-1404.
55. Batta, G.; Lipták, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 248-250.
56. Batta, G.; Kövér, K. E. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1987**, *25*, 125-128.
57. Batta, G.; Lipták, A. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1985**, 368-370.
58. Batta, G.; Kövér, K. E. *Magn. Reson. Chem.* **1988**, *26*, 852-859.
59. Hricovini, M.; Tvaroska, I.; Uhrin, D.; Batta, G. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, *8*, 389-394.
60. Batta, G.; Kövér, K. E. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3535-3544.
61. Batta, G.; Lipták, A.; Schneerson, R.; Pozsgay, V. *Carbohydr. Res.* **1997**, *305*, 93-99.
62. Batta, G.; Kövér, K. E. *Carbohydrate Research* **1999**, *320*, 267-272.
63. Kövér, K. E.; Beke, T.; Lipták, A.; Perczel, A. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 540-550.
64. Batta, G.; Gervay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 368-374.
65. Kövér, K. E.; Batta, G.; Kowalewski, J.; Ghalebani, L.; Kruk, D. *J. Magn. Reson.* **2004**, *167*, 273-281.
66. Szilágyi, L. *Magy. Kém. Foly.* **2004**, *109-110*, 136-142.
67. Kövér, K. E.; Szilágyi, L.; Batta, G.; Uhrin, D.; Jiménez-Barbero, J. In *Comprehensive Natural Products II. Chemistry and Biology* Mander, L.; Lui, H. Eds.; Elsevier: Oxford, **2010**; pp. 197-246.
68. Collins, N.; FlippenAnderson, J. L.; Haaseth, R. C.; Deschamps, J. R.; George, C.; Kövér, K. E.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2143-2152.
69. Nikiforovich, G. V.; Kövér, K. E.; Kolodziej, S. A.; Nock, B.; George, C.; Deschamps, J. R.; Flippen-Anderson, J. L.; Marshall, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 959-969.
70. Qian, X. H.; Shenderovich, M. D.; Kövér, K. E.; Davis, P.; Horvath, R.; Zalewska, T.; Yamamura, H. I.; Porreca, F.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7280-7290.
71. Shenderovich, M. D.; Kövér, K. E.; Wilke, S.; Collins, N.; Hruby, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5833-5846.
72. Jinfa, Y.; Kövér, K. E.; Gu, X.; Han, G.; Vagner, J.; Xiong, C.; Zhang, J.; Trivedi, D. B.; Kavarana, M.; Hruby, V. J. *Biopolymers* **2003**, *71*, 328-328.
73. Tömböly, C.; Kövér, K. E.; Péter, A.; Tourwe, D.; Biyashev, D.; Benyhe, S.; Borsodi, A.; Al-Khrasani, M.; Ronai, A. Z.; Tóth, G. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 735-743.
74. Hruby, V. J.; Ying, J. F.; Gu, X. Y.; Cai, M. Y.; Vagner, J.; Trivedi, D. B.; Kövér, K. E. *Biopolymers* **2005**, *80*, 584-584.
75. Lovas, S.; Ahmed, S.; Kövér, K. E.; Murphy, R. F. *Biopolymers* **2005**, *80*, 587-587.
76. Agnes, R. S.; Ying, J. F.; Kövér, K. E.; Lee, Y. S.; Davis, P.; Ma, S. W.; Badghisi, H.; Porreca, F.; Lai, J.; Hruby, V. J. *Peptides* **2008**, *29*, 1413-1423.
77. Keresztes, A.; Szűcs, M.; Borics, A.; Kövér, K. E.; Forró, E.; Fülöp, F.; Tömböly, C.; Péter, A.; Pahi, A.; Fábrián, G.; Murányi, M.; Tóth, G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4270-4279.
78. Tömböly, C.; Ballet, S.; Feytens, D.; Kövér, K. E.; Borics, A.; Lovas, S.; Al-Khrasani, M.; Furst, Z.; Tóth, G.; Benyhe, S.; Tourwe, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 173-177.
79. Nikiforovich, G. V.; Kövér, K. E.; Zhang, W. J.; Marshall, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3262-3273.
80. Tóth, G.; Kövér, K. E.; Murphy, R. F.; Lovas, S. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 9287-9296.
81. Matter, H.; Szilágyi, L.; Forgó, P.; Marinic, Z.; Klaic, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2212-2223.
82. Fehér, K.; Pristovsek, P.; Szilágyi, L.; Ljevakovic, D.; Tomasic, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3133-3140.
83. Pristovsek, P.; Fehér, K.; Szilágyi, L.; Kidric, J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1666-1670.
84. Jackson, G. E.; Mabula, A. N.; Stone, S. R.; Gade, G.; Kövér, K. E.; Szilágyi, L.; van der Spoel, D. *Peptides* **2009**, *30*, 557-564.
85. Szilágyi, L.; Sándor, P. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 963-972.
86. Szilágyi, L.; Fehér, K. *J. Mol. Struct.* **1998**, *471*, 195-207.
87. Batta, G.; Kövér, K. E.; Székely, Z.; Sztaricskai, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2757-2758.
88. Batta, G.; Sztaricskai, F.; Kövér, K. E.; Rudel, C.; Berdnikova, T. F. *J. Antibiotics* **1991**, *44*, 1208-1221.
89. Batta, G.; Cristofaro, M. F.; Sharman, G. J.; Williams, D. H. *Chem. Commun.* **1996**, 101-103.
90. Batta, G.; Sztaricskai, F.; Makarova, M. O.; Gladkikh, E. G.; Pogozheva, V. V.; Berdnikova, T. F. *Chem. Commun.* **2001**, 501-502.
91. Printsevskaya, S. S.; Pavlov, A. Y.; Olsufyeva, E. N.; Mirchink, E. P.; Isakova, E. B.; Reznikova, M. I.; Goldman, R. C.; Branstrom, A. A.; Baizman, E. R.; Longley, C. B.; Sztaricskai, F.; Batta, G.; Preobrazhenskaya, M. N. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1340-1347.
92. Sztaricskai, F.; Batta, G.; Herczegh, P.; Balázs, A.; Jekő, J.; Róth, E.; Szabó, P. T.; Kardos, S.; Rozgonyi, F.; Boda, Z. *J. Antibiotics* **2006**, *59*, 564-582.
93. Pintér, G.; Batta, G.; Kéki, S.; Mándi, A.; Komáromi, I.; Takács-Novák, K.; Sztaricskai, F.; Róth, E.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Naesens, L.; Herczegh, P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6053-6061.

94. Szilágyi, L. In *Steric Aspects of Biomolecular Interactions*; Náray-Szabó, G.; Simon, K. Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL., 1987; pp. 45-87.
95. Arrowsmith, C. H.; Treat-Clemons, L.; Szilágyi, L.; Pachter, R.; Jardetzky, O. *Makromol. Chem.-Macromol. Symp.* **1990**, *34*, 33-46.
96. Szilágyi, L.; Jardetzky, O. *J. Magn. Reson.* **1989**, *83*, 441-449.
97. Szilágyi, L. *Progr. NMR Spectrosc.* **1995**, *27*, 325-443.
98. Szilágyi, L.; Forgó, P. *Biophys. Chem.* **1991**, *40*, 89-96.
99. El-Joubary, A.; Bruix, M.; Santoro, J.; Cafaro, V.; Scognamiglio, R.; Di Donato, A.; D'Alessio, G.; Kövér, K. E.; Batta, G.; Szilágyi, L.; Rico, M. *J. Biomol. NMR* **1999**, *15*, 265-266.
100. Kövér, K. E.; Bruix, M.; Santoro, J.; Batta, G.; Laurents, D. V.; Rico, M. *J. Mol. Biol.* **2008**, *379*, 953-965.
101. Palczewska, M.; Groves, P.; Ambrus, A.; Kaleta, A.; Kövér, K. E.; Batta, G.; Kuznicki, J. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 6229-6237.
102. Palczewska, M.; Groves, P.; Batta, G.; Heise, B.; Kuznicki, J. *Protein Sci.* **2003**, *12*, 180-184.
103. Palczewska, M.; Batta, G.; Groves, P.; Linse, S.; Kuznicki, J. *Protein Sci.* **2005**, *14*, 1879-1887.
104. Batta, G.; Barna, T.; Gáspári, Z.; Sándor, S.; Kövér, K. E.; Binder, U.; Sarg, B.; Kaiserer, L.; Chhillar, A. K.; Eigentler, A.; Leiter, E.; Hegedüs, N.; Pócsi, I.; Lindner, H.; Marx, F. *FEBS J.* **2009**, *276*, 2875-2890.
105. Groves, P.; Kövér, K. E.; Andre, S.; Bandorowicz-Pikula, J.; Batta, G.; Bruix, M.; Buchet, R.; Canales, A.; Canada, F. J.; Gabius, H. J.; Laurents, D. V.; Naranjo, J. R.; Palczewska, M.; Pikula, S.; Rial, E.; Strzelecka-Kiliszek, A.; Jimenez-Barbero, J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 745-748.
106. Kövér, K. E.; Groves, P.; Jimenez-Barbero, J.; Batta, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11579-11582.
107. Fehér, K.; Groves, P.; Batta, G.; Jimenez-Barbero, J.; Muhle-Goll, C.; Kövér, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17148-17153.
108. Kövér, K. E.; Wéber, E.; Martinek, T. A.; Monostori, E.; Batta, G. *Chembiochem* **2010**, *11*, 2182-2187.
109. Péntes, K.; Kövér, K. E.; Fazakas, F.; Haramura, G.; Muszbek, L. *J. Thrombosis Haemostasis* **2009**, *7*, 627-633.
110. Murthy, B. N.; Sinha, S.; Suroliá, A.; Jayaraman, N.; Szilágyi, L.; Szabó, I.; Kövér, K. E. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1758-1763.
111. Pintér, G.; Batta, G.; Horváth, P.; Lóki, I.; Kurtán, T.; Antus, S.; Kéki, S.; Zsuga, M.; Nagy, G.; Aradi, J.; Gunda, T.; Herczegh, P. *Langmuir* **2007**, *23*, 5283-5285.
112. Nagypál, I.; Farkas, E.; Gergely, A. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1975**, *37*, 2145-2149.
113. Gergely, A.; Farkas, E.; Nagypál, I.; Kas, E. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1978**, *40*, 1709-1713.
114. Debreczeni, F.; Nagypál, I. *J. Magn. Reson.* **1980**, *37*, 363-364.
115. Nagypál, I.; Debreczeni, F.; Connick, R. E. *Inorg. Chim. Acta-Articles* **1981**, *48*, 225-231.
116. Fábrián, I.; Nagypál, I. *Inorg. Chim. Acta-Articles* **1982**, *62*, 193-199.
117. Nagypál, I.; Micskei, K.; Debreczeni, F. *Inorg. Chim. Acta-Letters* **1983**, *77*, L161-L163.
118. Brücher, E.; Tóth, I. *Magy. Kém. Foly.* **1978**, *84*, 362.
119. Bodor, A.; Bányai, I.; Tóth, I. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *228*, 175.
120. Brücher, E.; Glaser, J.; Grenthe, I.; Puigdomenech, I. *Inorg. Chim. Acta-F-Block Elem. Articles Lett.* **1985**, *109*, 111-116.
121. Grenthe, I.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2405-2407.
122. Bányai, I.; Glaser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3186-3194.
123. Bányai, I.; Glaser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4703-4710.
124. Bányai, I.; Glaser, J.; Losonczy, J. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5900-5908.
125. Bodor, A.; Bányai, I.; Zékány, L.; Tóth, I. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *228*, 163-173.
126. Bodor, A.; Tóth, I.; Bányai, I.; Zékány, L. S.; Sjöberg, S. *Geochim. Cosmochim. Acta* **2003**, *67*, 2793.
127. Bányai, I.; Glaser, J.; Read, M. C.; Sandstrom, M. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2423-2429.
128. Tóth, E.; Brücher, E.; Lázár, I.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4070.
129. Csajbók, E.; Baranyai, Z.; Bányai, I.; Brücher, E.; Király, R.; Müller-Fahrnow, A.; Platzek, J.; Raduchel, B.; Schafer, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2342-2349.
130. Csajbók, E.; Bányai, I.; Brücher, E. *Dalton Trans.* **2004**, 2152-2156.
131. Györi, B.; Berente, Z. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1770-1778.
132. Györi, B.; Lazar, I.; Berente, Z.; Kiraly, R.; Benyei, A. *J. Organometall. Chem.* **2004**, *689*, 3567-3581.
133. Farkas, I.; Bányai, I.; Szabó, Z.; Wahlgren, U.; Grenthe, I. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 799-805.
134. Farkas, I.; Grenthe, I.; Bányai, I. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 1201-1206.
135. Budimir, A.; Kalmár, J.; Fábrián, I.; Lente, G.; Bányai, I.; Batinić-Haberle, I.; Birus, M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4405-4410.
136. Brücher, E.; Glaser, J.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2239.
137. Bányai, I.; Glaser, J.; Micskei, K.; Tóth, I.; Zékány, L. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3785.
138. Pettersson, L.; Andersson, I.; Taube, F.; Tóth, I.; Hashimoto, M.; Howarth, O. W. *Dalton Trans.* **2003**, 146.
139. Taube, F.; Andersson, I.; Angus-Dunne, S.; Bodor, A.; Tóth, I.; Pettersson, L. *Dalton Trans.* **2003**, 2512.
140. Farkas, E.; Csóka, H.; Tóth, I. *Dalton Trans.* **2003**, 1645.
141. Andersson, I.; Gorzsás, A.; Kerecsi, C.; Tóth, I.; Pettersson, L. *Dalton Trans.* **2005**, 3658.
142. Bodor, A.; Tóth, I.; Bányai, I.; Szabó, Z.; Hefter, G. T. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2530.
143. Hefter, G.; Bodor, A.; Tóth, I. *Austral. J. Chem.* **2000**, *53*, 625.
144. Farkas, E.; Kozma, E.; Kiss, T.; Tóth, I.; Kurzak, B. *JCS Dalton Trans.* **1995**, 477.
145. Kiss, T.; Sóvágó, I.; Tóth, I.; Lakatos, A.; Bertani, R.; Tapparo, A.; Bombi, G.; Martin, R. B. *JCS-Dalton Trans.* **1997**, 1967.
146. Józai, R.; Kerekes, I.; Satoshi, I.; Sawada, K.; Zékány, L.; Tóth, I. *Dalton Trans.* **2006**, -, 3221.
147. Purgel, M.; Takács, Z.; Jonsson, C. M.; Nagy, L.; Andersson, I.; Bányai, I.; Pápai, I.; Persson, P.; Sjöberg, S.; Tóth, I. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1426.
148. Papp, G.; Horváth, H.; Kathó, L.; Joó, F. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 566-573.
149. Ambrus, A.; Bányai, I.; Weiss, M. S.; Hilgenfeld, R.; Keresztessy, Z.; Muszbek, L.; Fésüs, L. *J. Biomol. Struct. Dynamics* **2001**, *19*, 59-+.
150. Bányai, I.; Conte, V.; Pettersson, L.; Silvagni, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5373-5381.
151. Read, M. C.; Glaser, J.; Sandstrom, M.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4155.
152. Malariik, M.; Glaser, J.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5452.
153. Blixt, J.; Györi, B.; Glaser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7784-7791.
154. Berg, K. E.; Glaser, J.; Read, M. C.; Tóth, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7550.
155. Malariik, M.; Berg, K.; Glaser, J.; Sandstrom, M.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2910.
156. Malariik, M.; Glaser, J.; Tóth, I.; da Silva, M. W.; Zékány, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 565.
157. Jalilehvand, F.; Malariik, M.; Sandstrom, M.; Mink, J.; Persson, I.; Persson, P.; Tóth, I.; Glaser, J. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3889.

40 years of NMR at the Department of Chemistry, University of Debrecen

This review retraces the history of NMR-related research and education in this institution. The first NMR spectrometer, a 100 MHz Jeol instrument (MH-100) was installed in 1971 at the Department of Organic Chemistry, Lajos Kossuth University (to become later University of Debrecen). Application of the novel technique to solve chemical problems soon started and the first paper on carbohydrate conformational studies was published in 1973. Research in the first decade focused on the structural studies of small organic molecules such as carbohydrates and other products, natural or synthetic in origin. The scope was necessarily limited by the hardware (analog electronics, proton spectra only) and the methodology available (1D measurements) at that time.

Routine service was launched at the same time and the laboratory (operated by a faculty member and a technician, both half-time) got overwhelmed by requests not just from the Organic Chemistry but from other departments of the Faculty of Science, the Medical Faculty, external institutions and from the industry as well.

The need to teach the method to chemistry students soon became evident and a two-semester course was set up and incorporated into the chemistry curricula from the mid-seventies onward. This was aided by two textbooks written by L. Szilágyi, the lecturer of the courses.

Installation of a 200 MHz spectrometer (Bruker WP-200SY) in 1981, also at the Department of Organic Chemistry, marked the beginning of an important new development in NMR-related research, education and service. The multinuclear facility and the 2D methodology that became available with the new instrument significantly extended the scope of all of these activities. Two of the co-authors of the present review (K. E. Kövér and Gy. Batta) joined the group and research was initiated into the development of NMR methodology by devising new pulse sequences and/or improving existing ones for better performance (see below). The next significant step in hardware development was marked by the installation, at the end of 1995, of a 500 MHz spectrometer (Bruker Avance DRX 500), a three-channel device equipped with gradient facility and several probeheads; this was recently upgraded for an Avance-II type. The instrument park was further extended by an AM 360 and an AM 400 instruments, both used; these got also upgraded with DRX-type consoles and the latter one with MAS solid state accessory.

The research topics that have been and are being elaborated upon currently are varied and cover a broad area from pulse sequence development to applications including study of structures and dynamics of a broad spectrum of chemical systems in solution

state. Research into improving NMR experimental techniques is unique to the Debrecen school, other NMR groups in the country being mostly involved in the applications of existing methodology. Methodological developments have been focused to two areas, relaxation techniques and novel methods to measure spin-spin couplings. Thus, improved pulse sequences, based on heteronuclear scalar and dipolar correlation, were proposed to eliminate strong coupling effects in 2D correlation spectra, or to measure heteronuclear NOEs with enhanced sensitivity. New 1D- and 2D pulse sequences were developed to deal with relaxation interference phenomena; this has enabled, i.e., to determine chemical shift anisotropies (CSA) in solution. Several new or improved pulse sequences were devised and tested to measure homo- and heteronuclear scalar coupling constants with enhanced accuracy and sensitivity in solution or in partially ordered systems (residual dipolar couplings). Some of these developments were especially aimed for applications to macromolecular systems, such as the J-modulated TROSY or the recently introduced STD sequences based on isotope-filtering or group-selective saturation to deal with spectral overlap.

On the applications side one of the major areas has been and continues to be a focus of NMR-related research in the Chemistry departments is the study of the structure and dynamics of small to medium sized organic molecules, either synthetic or of natural origin. A huge number of molecules have been investigated during the cover period of this review; carbohydrates, from mono- to oligosaccharides, peptides and various antibiotics deserve special mention. Among large molecular systems we have been studying various aspects of structure and dynamics of proteins and protein – small molecule interaction.

Further NMR-related research in Debrecen pertains to applications in coordination chemistry. Notable achievements include equilibrium dynamics and structural aspects of a large number of various complexes of main group elements and transition metals that have been elucidated using multinuclear NMR techniques. I. Bányai and I. Tóth have to get major credit for the developments in this field.

Members of the NMR group maintain extensive international relationships and are involved in collaborative projects with researchers in Europe, Asia, and overseas. We are participating, since 2009, in the EAST-NMR (FP7) initiative providing transnational access and research expertise in liquid state NMR for research groups in Europe. During the review period some 500 NMR-related papers were published (routine applications excluded) and the aim of this summary was to give a bird's eye view by listing a representative selection of this important output.

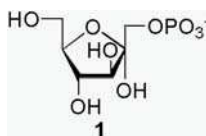
Szénhidrátkémiai kutatások a Debreceni Egyetemen

ANTUS Sándor*

Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf. 20

és MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoport, 4010 Debrecen, Pf. 94

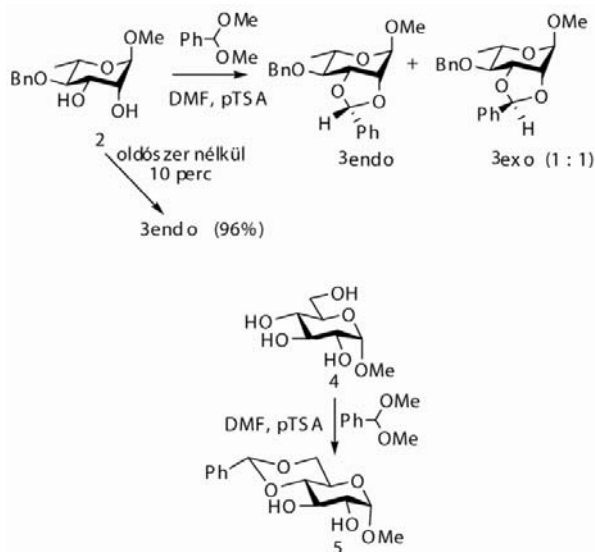
A szénhidrátkémiai kutatások Debrecenben az 1930-as évek közepén Tankó Béla (1905-1974) professzor irányításával kezdődtek meg, aki e területtel 1931-32 között Berlinben Neuberg professzor intézetében, majd ezt követően 1933-ban Londonban R. Robison professzor munkatársaként ismerkedett meg. Tudományos érdeklődésének középpontjában a szénhidrát anyagcsere három- és hat-szénatomos foszforilált intermedierjeinek vizsgálata állt. Robison professzor laboratóriumában elsőként ismerte fel és izolálta tiszta állapotban a fruktóz-1-foszfátot (**1**), amely Tankó-Robison észter néven vált ismertté a szakirodalomban¹ (1. ábra).



1. Ábra. A fruktóz-1-foszfát szerkezete.

Több biológiai fontosságú hexóz-foszfát kémiai szintézis mellett az ő nevéhez fűződik az acilvándorlás lehetőségének felismerése is a hexóz-származékok körében.² E mellett elsőként mutatta ki azt is, hogy a cukorlebontás alapvető lépései és a közbenső termékek a magasabbrendű növényekben, az állati sejtekben és az élesztőben azonosak.³ 1945-ben a felszabadulást követően tevékenyen vett részt a debreceni egyetemi élet és a kémiai oktatás újjászervezésében. Munkájának elismeréseként Szent-Györgyi Albert professzor javaslatára 1947-ben a szerves kémia professzorává nevezték ki, és a szénhidrátkémiai kutatásait a Simonyi út 4. sz. alatti családi villájuk alagsorában és földszintjén a tanítványai segítségével kialakított laboratóriumokban folytatta. Az így létrejött Szerves Kémiai Intézet 1949-ben a Debreceni Tudományegyetem központi épületébe költözött át, majd egy évvel később az Orvostudományi Egyetem különválását követően az újonnan létesült Biokémiai Intézet igazgatója lett, és a tudományos érdeklődése a nukleinsavak kémiája felé fordult. A Szerves Kémiai Intézet vezetésével Bognár Rezsőt (1913-1990) a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) levelező tagját bízták meg. Bognár akadémikus Debrecenben folytatta a világszerte ismert szénhidrátkémikus, Zemplén Géza akadémikus (1883-1956) munkatársaként a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén megkezdett szénhidrátkémia kutatásait, és tevékenységének első két évtizede alatt jelentős eredmények születtek az *N*-, *O*- és *S*-glikozidok és a heterociklusos *C*-glikozil származékok szintézise és átalakítása területén, valamint új távlatokat nyitott meg az acetohalogén-cukrok előállításában az aszimmetrikus dihalogén-dimetiléterek alkalmazása is.⁴ E kutatások a tanszéken az MTA Antibiotikum-kémiai Kutatócsoport létrejöttével (1961)

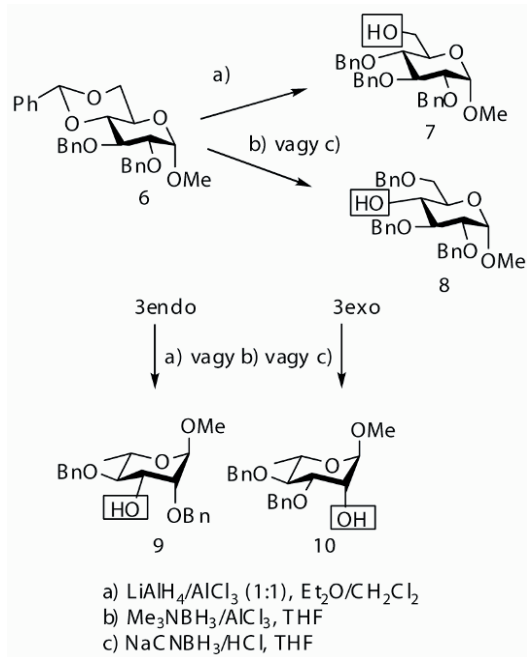
nemcsak számottevően bővültek, hanem a szénhidráttartalmú antibiotikumok izolálása, szerkezetfelfedezése és szintézise kapcsán erősen biológiai hatás-orientáltakká is váltak.^{5,6} A szénhidrátkémiai kutatások további szélesedéséhez vezetett, hogy Nánási Pál (1923-) professzor vezetésével^{7,8} 1970-ben megalakult a Biokémiai Tanszék, ahol a növényi eredetű glikozidok bioszintézisének⁹⁻¹² és a glikozidázok hatásmechanizmusának¹³⁻¹⁶ tanulmányozása, valamint Lipták András (1935-) professzor által kezdeményezett komplex oligoszacharidok szintézise során nemzetközileg is elismert eredmények születtek. Az összetett szerkezetű oligoszacharidok szintézisét főleg a glikozil akceptor (aglikon) oldaláról tanulmányozták behatóan, és a mono- és oligoszacharidok előállítása során új módszereket ismertek fel a szénhidrátokkal képzett acetálok és ketálok előállítására.



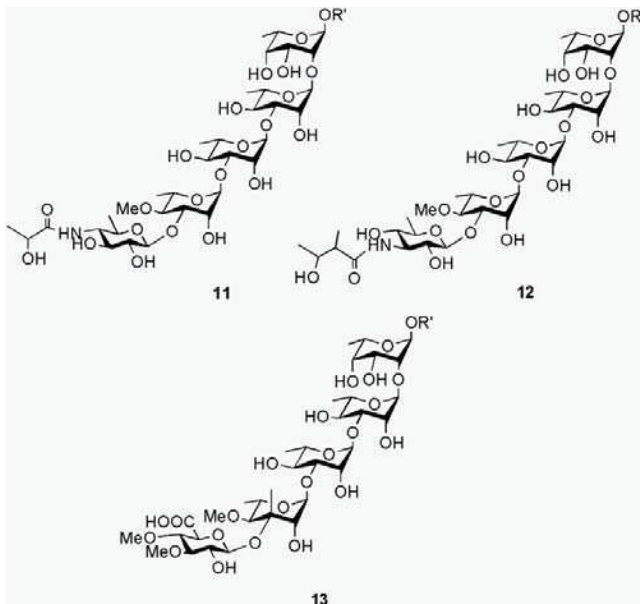
2. Ábra. 1,3-Dioxolán és 1,3-dioxán típusú benzilidén-acetálok szintézise.

Megfigyelték ugyanis, hogy a benzilidén-acetálok,¹⁷ valamint az izopropilidén-,¹⁸ és a metil-fenil ketálok¹⁹ előállítása legkedvezőbben a megfelelő oxovegyületek dimetilacetál- illetve ketáljaiból savkatalizált cserereakcióval valósítható meg. A körülmények megfelelő megválasztásával oldószer nélkül a dioxolán gyűrűs benzilidén acetálok előállításakor elérték, hogy a kinetikus kontroll érvényesült és csak az *endo*-fenil izomér (**2**→**3 endo**),²⁰ a dioxán-típusú acetálok esetében pedig kizárólag a termodinamikailag stabilabb izomér (**4**→**5**) keletkezett (2. ábra). E származékok szintetikus jelentőségét az adta meg, hogy mind a dioxolán, mind pedig a dioxán gyűrűt fémhidridekkel Lewis- vagy protikus-savak jelenlétében az 3. ábrán bemutatott *regio*-, *sztereo*- és *kemoszelektív* módon lehetett felnyitni.²¹

*Tel.: +36-52-512900/22471; e-mail: antus.sandor@science.unideb.hu



3. Ábra. 1,3-Dioxán és 1,3-dioxolán típusú benzilidén-acetátok regioselectív gyűrűnyitási reakciói.

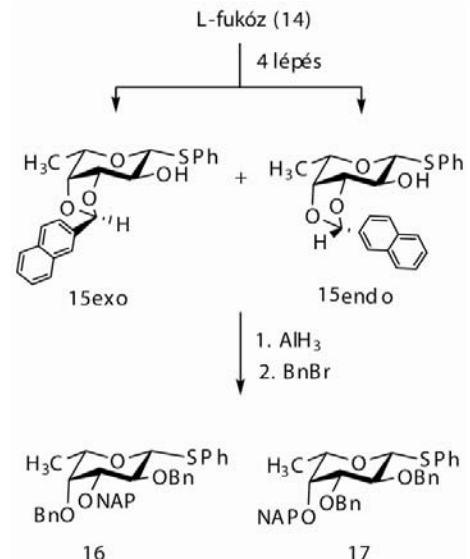


4. Ábra. *Mycobacterium avium* komplex 12-es (11), 17-es (12) és 19-es (13) szerovariánsának sejt felszíni antigénjei.

E módszerrel nyerhető vegyületek alkalmas akceptoroknak bizonyultak biológiailag aktív oligoszacharidok, így például a *Mycobacterium avium* 12-, 17- és 19-es (11-13) szerovariánsok sejt felszíni pentaszacharid antigénjeinek a szintézisének is²² (4. ábra). Minthogy e baktériumok súlyos fertőzéseket okoznak mind a legyengült immunrendszerű szervátültetett, mind pedig a HIV-fertőzött betegeknél, így a szintetikus antigénekből előállítható glikokonjugátumoknak nagy gyógyászati jelentősége van.

E kutatások számottevő szélesítésére adott lehetőséget, hogy az MTA 1996-ban a Biokémiai Tanszéken Lipták András

akadémikus irányításával Szénhidrátkémiai Kutatócsoportot hozott létre, és ezt követően hatalmas ismeretanyag gyűlt össze különösen a megfelelő védőcsoport-stratégia és kapcsolási módszer megválasztását illetően.^{22,23} Szintetikus szempontból különösen jelentős előrelépést jelentett, hogy sikerült a fentebb említett sztereoselectív védőcsoport-stratégiát a szénhidrátok dioxán- és dioxolán-típusú (2-naftil)metilén acetáljaira is kiterjeszteni és így például az L-fukózból (14) könnyen nyerhető dioxolán acetátok (*exo*-15 és *endo*-15) regioselectív gyűrűfelnyitásával a 16 és 17 (2-naftil)metil (NAP) étereket állították elő^{24,25} (5. ábra).

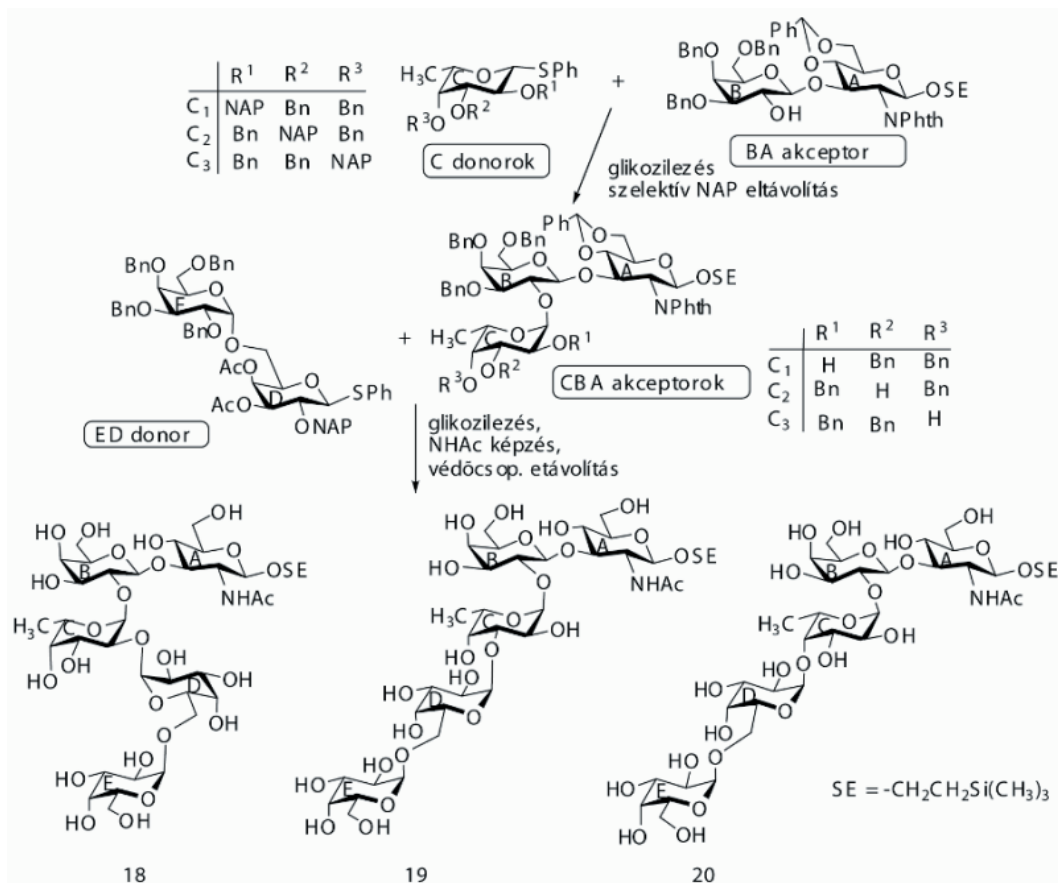


5. Ábra. Szénhidrátok (2-naftil)metilén-acetáljainak regioselectív felnyitása.

E védőcsoportok különlegessége az, hogy a *p*-metoxibenzil-étereknél kevésbé savérzékenyek, de hidrogenolízissel benzil-éterek, vagy -észterek mellett is lehasíthatók, DDQ-val (2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon) pedig könnyen eltávolíthatók acetyl, pivaloilyl, ftalamido, benzil és benzilidén csoportok jelenlétében is.

2005-ben Lipták akadémikust „*professor emeritus*”-á nevezték ki. Ezt követően a kutatócsoport a tanszékünkre került át és szakmai tanácsaira nap mint nap támaszkodva a kutatások a vezetéssel folytatódtak. A NAP védőcsoport előnyös sajátosságát használtuk ki a *Dictyostelium discoideum* talajlakó nyálkagomba glikoprotein szénhidrát részének egyértelmű szerkezetigazolásánál is. A 6. ábrán bemutatott 3+2 blokk szintézissel jutottunk a 18-20 pentaszacharid regioizomerekhez,²⁶ melyek összehasonlítása West és munkatársai által közöltekkel²⁷ nemcsak a C és D cukoregység összekapcsolódásának egyértelmű meghatározását tették lehetővé, hanem utat nyitottak a glikozilezési folyamat biológiájának alaposabb tanulmányozása előtt is.

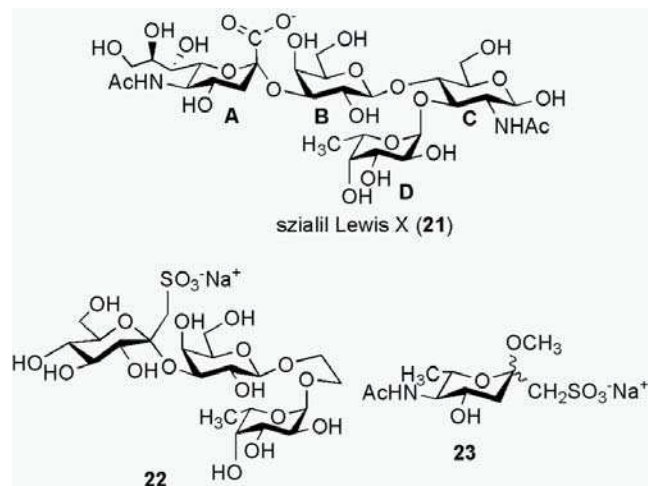
A szintézis kulcs lépése az *O*-(2-naftil)metil (NAP) csoportokat viselő donorok (C1-C3) és BA akceptor kapcsolása volt. Az így nyert triszacharidokat (CBA) kapcsoltuk a NAP csoportot is tartalmazó ED glikozil donorral, majd ezt követően a megfelelő védőcsoport-manipulációval már könnyen jutottunk a kívánt célvegyületekhez (18-20) (6. ábra).



6. Ábra. A *Dictyostelium discoideum* glikoprotein-pentaszacharid regioizomereinek szintézise.

A 90-es évek végén vált ismertté, hogy szénhidrát-fehérje adhézió alapuló fontos biológiai folyamatokban a szénhidrátok karboxil vagy szulfátészter csoportjai és a fehérjék bázikus csoportjai között kialakuló ionos kölcsönhatásoknak meghatározó szerepük van. Ilyen szénhidrát származék a szialil Lewis X (**21**) (7. ábra), amely gyulladási folyamatokban (pl. *Helicobacter pylori* által okozott gyomor- és nyombélfekély kialakulásában) játszik meghatározó szerepet. Hatásának eddig feltárt molekuláris háttere alapján joggal feltételezhető, hogy a mimetikumai potenciális gyógyszerek lehetnek ilyen típusú megbetegedések kezelésében. Ebben a reményben először a szialil Lewis X (**21**) pszeptotetraszacharid-mimetikumának (**22**) a szintézisére került sor^{28,29}. E vegyületben a szialil Lewis X (**21**) A-részét szulfonsavmetil-csoportot viselő heptulóz, a glükózamin-egységet (C) pedig az etilén-glikol híd molekula helyettesítette. Emellett számos cukor C-szulfonsav származék sztereoselektív szintézisét is kidolgoztuk, így például a *N*-acetil-neuraminsav analógiáját (**23**) is³⁰ (7. ábra).

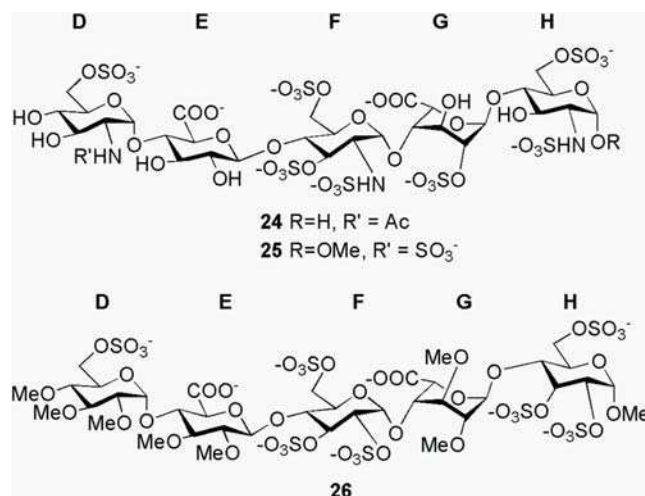
E származékok szintézise során szerzett tapasztalatok alapozták meg a heparin antitrombinkötő-pentaszacharid részének (**24**) szulfonsav-mimetikumaival kapcsolatos kutatásokat is. A heparin a gyógyászatban legelterjedtebben használt véralvadást gátló, glükózamin és hexuronsav (D-glükuronsav és L-iduronsav) egységekből felépülő polianionos lineáris poliszacharid, amely a sejtek felületén és az extracelluláris mátrixban proteoglikánok formájában fordul elő, és a fehérjékhez kötődve szabályozza azok biológiai működését. A kötődésért szulfátészter-



7. Ábra. A szialil Lewis X és szulfonsavmetil-csoportot tartalmazó származékai.

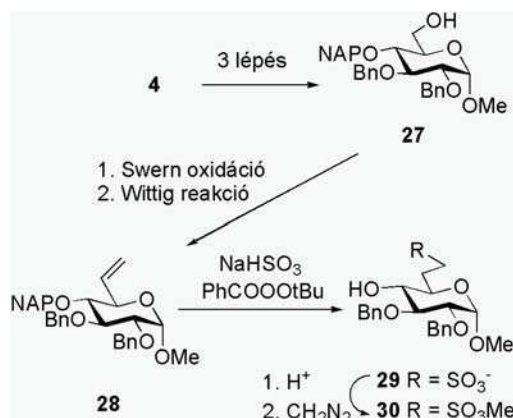
és karboxilcsoportjai, valamint az aminosavak bázikus csoportjai között kialakuló erős ionos kötések a felelősek. Az 1980-as években a **DEFGH** egységekből álló pentasacharidként (**24**) azonosították³¹ azon minimális részét, amely az antitrombin III fehérje (AT-III) aktiválásával a véralvadást gátló hatását kifejti (8. ábra). Arixtra néven a francia és holland kutatók által 55 lépéses kémiai szintézissel módosított analógja (**25**)³² véralvadást gátló gyógyszerként 2001 óta már forgalomban van. A nem glükózaminoglikán típusú Idraparinax (**26**) antikoagulánsról pedig a közelmúltban közölték,³³ hogy az aktivitása és

felezési ideje nagyobb a természetes pentaszacharidénál (25) és így a heparinnál hatékonyabb véralvadásgátló.



8. Ábra. A heparin DEFGH fragmentének és analógjainak szerkezete.

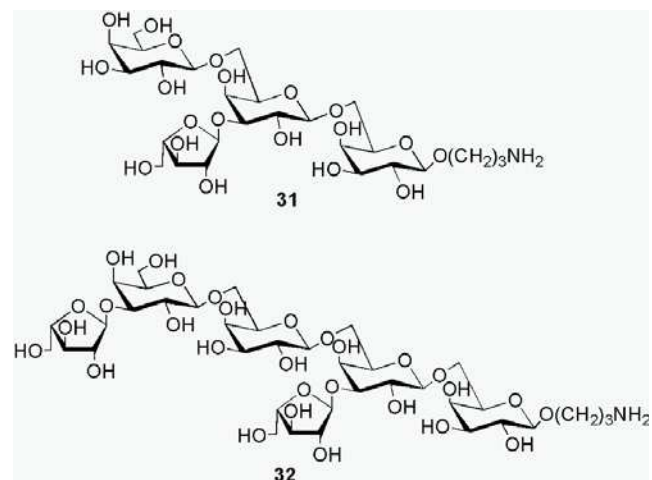
Ezen előzmények alapján kézenfekvő volt olyan oligoszacharidok szintézisét is megkísérelni, melyekben az Idraparinux (26) D és F glükózegységeiben lévő szulfátészter csoportok helyett egyenként, a bioizoszter metánszulfonsav csoportok vannak. Eddig a DEF-, EF- és GH-fragmentumok szulfonátometil analógjainak szintézisét sikerült megvalósítani³⁴. A legnehezebb szintetikus feladat a különböző helyzetben szulfonometilezett H és F egységek glikozil akceptorként történő előállítását volt. A 9. ábrán a H egységnek megfelelő szulfonometilezett akceptor (30) előállítását mutatom be, melynek során a már fentebb is említett NAP-védőcsoport stratégiát sikerrel alkalmaztuk. Metil- α -D-glükopiranozidból (4) kiindulva három lépésben a 27 6-hidroxi- α -metil-glükozidot állítottuk elő, melyből Swern oxidációt követő Wittig reakcióval jutottunk a NAP csoporttal védett 6,7-telítetlen heptozidhoz (28). Ebből nátrium-hidrogénszulfid regioszelektív gyökös addíciójával a 2-naftilmetil (NAP) csoport hasítását követően jutottunk a 29 szulfonsav nátrium sójához, melyből két lépésben a kívánt szulfonsav-észtert (30) kaptuk meg.



9. Ábra. Az Idraparinux H egységének 6-szulfonsavmetil mimetikuma.

Számos gyógynövény, mint például az *Echinacea purpurea* (lángvörös kasvirág) immunstimuláló és antimetasztikus hatásáért a szöveteiben található arabinogalaktánok (AGPs) a felelősek. Szerkezetfelderítésük kapcsán számos arabinofuranozil elágazást hordozó arabinogalaktán

származékot állítottak már elő és a biológiai hatásukat is tanulmányozták.³⁵⁻³⁸ E kutatás folytatásaként a közelmúltban a 3,6 elágazású arabinogalaktánok szintézisével foglalkoztunk és 3-aminopropil kapcsolóelemet hordozó 31 tetra- és 32 hexaszacharidot állítottunk elő (10. ábra).³⁹



10. Ábra. 3,6-elágazású arabinogalaktánok szerkezete.

A teljesség igénye nélkül, a fentebb ismertett eredmények talán meggyőzően igazolják, hogy Debrecenben Tankó professzor által megalapozott és Bognár akadémikus által a „Zemplén iskola” hagyományival megtermékenyített szénhidrátkémiai kutatások napjainkban is eredményes folytak. Meggyőződésem, hogy e kutatások nemcsak jó lehetőséget adtak a hallgatóknak a szintetikus szerves kémia elmélyültebb művelésére, hanem a többnyire biológiailag aktív vegyületek előállítására, hatás és szerkezeti összefüggéseik vizsgálata során megélhették a felfedező gyógyszerkutatás örömeit is.

Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönetemet szeretném kifejezni Lipták András akadémikus úrnak, hogy a szénhidrátkémiai kutatások rejtelmével megismerkedhettem, és munkatársaival átélhettem e terület alkotó örömeit. Megköszönöm Dr. Borbás Anikó tudományos főmunkatársnak, hogy munkámban segítségemre volt, és mindennapi tanácsaival a kutatócsoport munkáját hatékonyan elősegítette. Köszönöm Herczeg Mihály tudományos segédmunkatársnak a kézirat nyomdai előkészítésében nyújtott segítségét.

Hivatkozások

1. Tankó, B.; Robison, R. *Biochem J.* **1935**, *29*, 961-972.
2. Tankó, B. *Acta Physiol. Hung.* **1952**, *3*, 15-24.
3. Tankó, B. *Biochem J.* **1936**, *30*, 692-700.
4. Gaál, Gy. (szerk.) *Kutatási eredmények 1950-1973, Jubileumi kötet Bognár Rezső hatvanadik születésnapjára*, Alföldi Nyomda, Debrecen, **1973**, 11-216.
5. Sztaricskai, F.; Pelyvás, I.; Bognár, R. *Magy. Kém. Lapja* **1986**, *41*, 147-161.
6. Sztaricskai, F. *Debreceni Szemle* **1999**, *2*, 229-250.
7. Nánási, P. *Az adenilsav rendszer kémiaja és biokémiaja. Egyetemi doktori értekezés (Témavezető: Prof. Dr. Tankó, B.) Debreceni Egyetem*, **1946**
8. Nánási, P. *A glükózilamin származékok kémiaja. Kandidátusi*

- értekezés (Témavezető: Prof. Dr. Bognár, R.) Debrecen, **1956**
9. Nánási, P.; Lenkey, B.; Tétényi, P. *Phytochem.* **1975**, *14*, 1755-1757.
 10. Lenkey, B.; Nánási, P.; Tétényi, P. *Planta Medica* **1981**, *43*, 409-411.
 11. Kandra, L.; Severeson, R.; Wagner, G. J. *Eur. J. Biochem.* **1990**, *188*, 385-391.
 12. Kandra, L.; Wagner, G. J. *Phytochem.* **1998**, *49*, 1599-1604.
 13. Kiss, L.; Berki, L.; Nánási, P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *98*, 792-799.
 14. Kiss, L.; Dér, I.; Nánási, P. *Acta Biochim. Biophys. Acad.* **1984**, *19*, 7.
 15. Pócsi, I.; Kiss, L.; Nánási, P. *Biochem. Biophys. Acta* **1990**, *1039*, 110-118.
 16. Black, T.S.; Kiss, L.; Tull, D.; Withers, S. *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 195-202.
 17. Harangi, J.; Lipták, A.; Oláh, V. A.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1981**, *98*, 165-171.
 18. Lipták, A.; Imre, J.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1981**, *92*, 154-156.
 19. Lipták, A.; Fügedi, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 255-256, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 245, *Angew. Chem. Suppl.* **1983**, 254
 20. Kerékgyártó, J.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1993**, *248*, 361-364.
 21. Lipták, A.; Jodál, I.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 313-325.
 22. Lipták, A.; Borbás, A.; Bajza, I. *Med. Res. Reviews.* **1994**, *14*, 1-11.
 23. Bajza, I.; Borbás, A.; Hajkó, J.; Lagas, R.; Szabovik, G.; Varga, Zs.; Lipták, A. *Magyar Kémikusok Lapja* **1996**, *51*, 464-475.
 24. Borbás, A.; Szabó, Z. B.; Szilágyi, L.; Bényei, A.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1941-1951.
 25. Szabó, Z. B.; Borbás, A.; Bajza, I.; Lipták, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 83-95.
 26. Szabó, Z. B.; Herczeg, M.; Fekete, A.; Batta, Gy.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 808-820.
 27. Teng-umnuay, P.; Morris, H.R.; Dell, A.; Panico, M.; Paxton, T.; West, C.M. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 18242-18249.
 28. Borbás, A.; Szabovik, G.; Antal, Zs.; Herczegh, P.; Agócs, A.; Lipták, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3639-3642.
 29. Borbás, A.; Szabovik, G.; Antal, Zs.; Fehér, K.; Csávás, M.; Szilágyi, L.; Herczegh, P.; Lipták, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 549-566.
 30. Szabó, Z. B.; Borbás, A.; Bajza, I.; Lipták, A.; Antus, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1196-1198.
 31. Thunberg, L.; Backström, G.; Lindahl, U. *Carbohydr. Res.* **1982**, *100*, 393-410.
 32. van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1671-1690.
 33. Petitou, M.; van Boeckel, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3118-3133.
 34. Herczeg, M.; Lázár, L.; Borbás, A.; Antus, S.; Lipták, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2619-2622.
 35. Csávás, M.; Borbás, A.; Jánosy, L.; Batta, G.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **2001**, *336*, 107-115.
 36. Csávás, M.; Borbás, A.; Szilágyi, L.; Lipták, A. *Synlett* **2002**, 887-890.
 37. Csávás, M.; Borbás, A.; Jánosy, L.; Lipták, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 631-635.
 38. Classen, B.; Csávás, M.; Borbás, A.; Dingermann, T.; Zündorf, I. *Planta Medicina* **2004**, *70*, 861-865.
 39. Fekete, A.; Borbás, A.; Antus, S.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1434-1441.

Carbohydrate chemistry at University of Debrecen

The review briefly summarizes the main research topics and the most important results of the Research Group for Carbohydrates of the Hungarian Academy of Sciences between 1996 and 2010.

It outlines the historical origin of carbohydrate chemistry in Debrecen (Prof. Béla Tankó, Prof. Rezső Bognár and Prof. Pál Nánási) and also presents the first regioselective reductive ring opening methodology of carbohydrate benzylidene acetals introduced by the founder of the Research Group, Professor András Lipták. The acetal-transformation reaction was utilized in the synthesis of a wide range of complex oligosaccharides of bacterial origin (**11-13**).

As an extension of this research the Group applied the regioselective opening method for the dioxolane-type (2-naphthyl)methylene acetal derivatives of phenyl-1-thio- α -L-fucoside (**15_{exo}** and **15_{endo}**) to obtain the regioisomeric (2-naphthyl)methyl ethers **16** and **17**. These building blocks were used for the synthesis of pentasaccharide constituents (**18-20**) of a mould glycoprotein.

Sialic acid-containing oligosaccharides are ligands for adhesion proteins (selectins) and human pathogenic bacteria (*Helicobacter pylori*), therefore their analogues might possess therapeutical importance. In order to obtain carbohydrates of potential anti-inflammatory or antibacterial activity sulfonatomethyl mimetics of sialic acid as well as of sialyl Lewis X tetrasaccharide (**22** and **23**) were prepared.

The synthetic heparinoid pentasaccharides fondaparinux (**25**) and idraparinux (**26**) display high anticoagulant activity by blocking the coagulation enzyme factor Xa. For the synthesis of new anticoagulant heparinoids 6-deoxy-6-sulfonatomethyl-containing building blocks (**29** and **30**) were prepared by means of Wittig reaction and subsequent sulfite radical addition using the (2-naphthyl)methyl-protected intermediers **27** and **28**.

Synthesis of tetra- and hexasaccharide components (**31** and **32**) of the highly branched immunostimulant arabinogalactanes of plant origin have been also carried out recently.

Doktori képzés a Debreceni Egyetem Kémia Doktori Iskolájában

GÁSPÁR Vilmos*

Debreceni Egyetem, TTK, Fizikai Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1, 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A Kémia Doktori Iskola (KDI) a Debreceni Egyetem egyik legnagyobb és legeredményesebb doktori iskolája. A doktori (PhD) képzés céljai, keretei, kutatási programja és eredményei az alábbiakban foglalhatók össze.

Debrecenben a kémia oktatása és kutatása több évszázados múltra tekint vissza. A Református Kollégiumban már 1815-ben önálló kémiai tanszék működött. A modern értelemben vett kémiai kutatások közel kilenc évtizede kezdődtek az Orvosi Vegytani Intézetben, majd 1949-től – a Természettudományi Kar megalakulásával egyidőben – a *Tankó Béla* professzor vezetésével létrehozott Kémiai Intézet keretei között folytatódtak. Az egyetem szabályzata szerint magas színvonalú kutatómunkával egyetemi doktori címet, 1984-1993 között pedig egyetemi doktori fokozatot lehetett szerezni (mindkettő elnevezése „*Dr. Univ.*” volt). Ezt azonban nem alapozta meg a nyugati egyetemeken már akkor is elfogadott gyakorlatként alkalmazott iskolászerű, graduális képzés. Változást ebben, a jövő szakmai elitjének legmagasabb szintű képzését érintő fontos kérdésben is, mint annyi minden másban, a rendszerváltás hozott.

2. Kémia Doktori Iskola - a doktori képzés modern szervezeti kerete

Az 1993-ban történt akkreditációt követően a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem, majd 2000-től az egyesült Debreceni Egyetem jogot nyert az új típusú doktori (PhD) cím adományozására kémia tudományából. A „Kémia Doktori Program” alapítója és első vezetője 1993-1996 között *Lipták András* volt. Az első Doktori Programtanács tagjai *Antus Sándor*, *Beck Mihály*, *Brücher Ernő*, *Pap Lajos*, *Sztaricskai Ferenc* és *Zsuga Miklós* voltak. A Doktori Program a Magyar Akkreditációs Bizottság (MAB) döntése alapján 2000 óta Kémia Doktori Iskola (KDI) néven működik. A Program, ill. az Iskola vezetője 1997-től 2009-ig *Joó Ferenc* volt, 2010-től *Gáspár Vilmos* irányítja a Doktori Iskola Tanács munkáját.

A KDI-ban nemzetközileg elismert, kiválóan felkészült, tapasztalt oktatók és kutatók dolgoztak, illetve dolgoznak, folyamatosan garantálva, hogy a doktori hallgatók korszerű, magas színvonalú képzésben részesüljenek. A KDI ötvennyolc tanára közül hárman akadémikusok, tizennyolcan az MTA, ill. atudományok doktorai. A KDI témavezetői közül a MAB minősítése alapján jelenleg huszonötön törzstagok: *Antus Sándor*, *Bányai István*, *Borbás Anikó*, *Brücher Ernő*, *Fábián István*, *Farkas Etelka*, *Gáspár Attila*, *Gáspár Vilmos*, *Joó Ferenc*, *Kathó Agnes*, *Kéki Sándor*, *Kövérv Katalin*, *Lázár István*, *Lente Gábor*, *Lipták András*, *Micskei Károly*, *Patonay Tamás*, *Rábai Gyula*,

Somsák László, *Sóvágó Imre*, *Szilágyi László*, *Tóth Imre*, *Tóth Zoltán*, *Várnagy Katalin* és *Zsuga Miklós*.

A doktori képzés infrastrukturális feltételei, a kutatások technikai, műszeres háttere (az ismert nehézségek ellenére) nemzetközi szinten is megfelelőek, hazai összehasonlításban kiemelkedő. A Kémiai Intézet és a KDI összehangolt fejlesztési programja eredményeként korszerű műszeres laboratóriumokat sikerült kialakítani. Az intézeti központi műszerpark legfontosabb készülékei: 360, 400 és 500 MHz-es NMR-spektrométerek, egykristály diffraktométer, MALDI-TOF, ESI-QTOF és kvadrupól tömegspektrométerek, reométer, ultracentrifuga, FT-IR spektrométerek és peptidszintetizátor. A folytonosan bővülő eszközállomány megteremtette és biztosítja annak a lehetőségét, hogy egy-egy tématerületet a legmagasabb tudományos szinten, a bemutatás és a használat lehetőségével oktathassunk.

A KDI kiterjedt nemzetközi kapcsolatait elsősorban az Iskola tanárai létesítették, de vannak az Iskola egészének, vagy a résztvevő oktatási és kutatási egységeknek is, szerződések keretében fenntartott nemzetközi együttműködései. Kihasználjuk az Erasmus program és a Marie Curie ösztöndíjak adta lehetőségeket és van példa francia-magyar közös PhD képzésre is. A felsoroltakon túl, a nemzetközi kapcsolattartás szinte valamennyi formája előfordul (TÉT és COST programok, MTA-NSF, -DAAD, -CNRS és más közös kutatások és ösztöndíjak). Arra törekszünk, hogy a doktori képzés három éve alatt lehetőleg valamennyi PhD hallgató részt vegyen külföldi tanulmányúton.

A doktori programunkba elsősorban vegyész, kémia tanár és gyógyszerész végzettségű hallgatók jelentkeztek, de felvettünk biomérnök és biotechnológus végzettségű hallgatókat is, mind Magyarországról, mind a határokon túlról. A szervezett képzés kezdete (1993) óta 231 hallgató vett részt a doktori programban. Közülük 168 abszolutóriumot, 138 pedig PhD fokozatot szerzett. Végzett hallgatóink közül sokan a debreceni, ill. más hazai egyetemeken és főiskolákon oktatnak és kutatnak. Öröm és büszkeségre okot adó (ám egyben fájó hiányt is előidéz), hogy a legjobbak közül jelentős számban jó nevű külföldi egyetemeken és kutatóintézetekben dolgoznak.

2.1. A doktori képzés célja

Az elméleti és gyakorlati képzés során a doktori hallgatók megismerkednek a kémia valamely részterületének fontos kérdéseivel. Kísérleti és elméleti kutatásokat végeznek a témakörök ismert problémáinak feltárására és új kutatási célok elérésére. Ezen keresztül elsajátítják a tudományos kutatás legfontosabb módszertani ismereteit.

*Tel.: +36-52512900, ext. 22389; fax: +36-52512915; e-mail: gaspar.vilmos@science.unideb.hu

2.2. Képzési kompetenciák

A doktori hallgató a fokozat megszerzésével képes lesz önálló kutatások végzésére, a szakirodalom alapján kutatásai megtervezésére és végrehajtására. Megismeri és alkalmazni tudja a modern vizsgálati módszereket, s a mérések eredményeit megalapozottan tudja értelmezni. Kutatása eredményeit nemzetközi szakfolyóiratokban teszi közzé. Tudását a környezet megóvása mellett az alap- és alkalmazott kutatás terén hasznosítja.

2.3. A képzés formái

A doktori képzés, a felsőoktatási törvénynek megfelelően, hat félév. A doktori hallgatónak 180 kreditpontot kell megszereznie, melyből 156 kutatási, 12-12 pedig tanulmányi, ill. oktatási kredit. Egy heti 2 órás, egy szemeszter időtartamú előadás (és vizsga) általában 2 kredit értékű, de tanulmányi kreditet lehet szerezni a tanszéki szemináriumokon elhangzó szakmai előadások rendszeres hallgatásával is. A hallgatók hat szemeszter során végzik el a doktori értekezésük alapjául szolgáló kísérleti, ill. elméleti munkát. Fontos követelmény, hogy a doktori munka alapján legalább 2-3 színvonalas tudományos közlemény jelenjen meg vagy nyerjen elfogadást a szakterület legjobban elismert, nemzetközi folyóirataiban.

Egy-egy szemeszterben jellemzően 25-30, államilag finanszírozott, nappali ösztöndíjas képzésben és öt-tíz levelező, ill. egyéni doktori képzésben részt vevő PhD hallgató tanul és kutat az Iskola keretében. Utóbbiak költségeit sokszor a munkahelyük (jellemzően gyógyszergyárak, vagy akadémiai intézetek) fizeti. Az Egyetem és a Richter Gedeon Nyrt. közötti szerződés keretében, az elmúlt három évben, kiváló hallgatóink közül évenként egynek az ösztöndíját a gyógyszerceg fizette, kutatási támogatással kiegészítve.

3. Doktori programok és kutatási területek

A KDI keretében hat tudományos program működik:

3.1. Reakciókinetika és katalízis (K1)

Programvezető: Joó Ferenc.

A program oktatói: *Bazsa György, Bányai István, Bényei Attila, Csajbók Éva, Gáspár Vilmos, Horváth Róbert, Kathó Ágnes, Nagy István, Ősz Katalin, Póta György, Rábai Gyula és Tóth Zoltán.*

Kutatási témák: Nemlineáris kémiai dinamikai jelenségek. Oldatreakciók mechanizmusa. Fémorganikus katalízis vizes közegben. Katalizátorok heterogenizálása. Heterogén katalízis.

A *K1 doktori program* (első vezetője *Beck Mihály*). Ez a program a több, mint negyvenéves debreceni reakciókinetikai kutatások eredményeire épül. A program egyetemi kereteit jól kiegészíti a Fizikai Kémiai Tanszéken működő MTA-DE Homogén Katalízis Kutatócsoport.

A nemlineáris kémiai dinamika (reakció-kinetika) témakörben tanulmányozzuk a homogén oldatban

kialakuló oszcillációs reakciókat, különös figyelmet fordítva a pH-oszcillátorokra. Fontos cél pH-oszcillációt mutató új rendszerek tervezése, dinamikájuk számítógépes modellezése, a gyakorlati felhasználás lehetőségeinek keresése. Az oszcillációs dinamika szabályzásának, ill. vezérlésének lehetőségeit főként olyan elektrokémia rendszerekben vizsgáljuk, melyeket korábban sikerrel alkalmaztunk különböző káoszszabályozási algoritmusok kidolgozására és a szinkronizáció mechanizmusának vizsgálatára. Fontos kutatási terület a térbeli struktúrák kialakulásához, a kémiai hullámok megjelenéséhez vezető feltételek feltárása és a térbeli jelenségek dinamikájának vizsgálata. A gyakorlati alkalmazhatóság lehetőségeit keressük a frontális polimerizációval nyert műanyag-fém, műanyag-grafit kompozitok mechanikai és elektromos vezetési tulajdonságainak tanulmányozásával.

A homogén katalízis kutatások terén vizsgáljuk a vizes közegű fémorganikus katalízis feltételeit és alkalmazásait (pl. hidrogénezés, deuterálás, redox izomerizáció, szén-szén kapcsolás), továbbá a szén-dioxid és a nitrogén-oxid homogénkatalitikus átalakításait. Oldható katalizátorként elsősorban tercier foszfin és *N*-heterociklusos karbén ligandumokat tartalmazó platinafém-komplexekeket alkalmazunk, ezek szintézise és jellemzése alapvető a kutatásokban. Stabilizált fémkolloidokat állítunk elő és tanulmányozzuk azok felhasználását vizes közegben is hatékony hidrogénező katalizátorokként. Mikrofluidikai elven működő hidrogénező reaktor, továbbá a mikrohullámú aktiválás alkalmazásával keressük új típusú szerves szintézisek lehetőségeit. Mind a homogén, mind a heterogén katalizátorokat felhasználjuk sejtmembránok módosítására hidrogénezéssel, és a sejtmembránok fizikai állapota és funkciói közötti összefüggések tanulmányozására. Szorosan csatlakozik a programhoz a katalizátorok és termékek szerkezetvizsgálata, ezen belül az egykristály-diffrakciós szerkezetvizsgálata. Ennek további területei: szupramolekuláris kémia, szerkezet-meghatározás por-diffrakciós adatokból, és a gyógyszer hatóanyagok polimorfizmusának vizsgálata.

Ezen a programon belül folynak a kémia alap- közép- és felsőfokú oktatásának didaktikai kérdéseivel foglalkozó kutatások. Kiterjedt elemzésekkel vizsgáljuk az oktatás szerepét az ifjúság, ill. a felnőtt lakosság kémiai ismereteinek, szemléletmódjának kialakításában, a szakember-utánpótlás biztosításában. Általános és középiskolás tanulók körében rendszeres felméréseket végzünk a fogalmi fejlődést meghatározó tényezők (tankönyv, tanítási módszer, hétköznapi tapasztalatok, stb.) hatásának és szerepének megismerésére. Célunk a tanulókat leginkább jellemző tudásszerkezet feltárása a tudás-térelmélet és a szóasszociációs módszerek felhasználásával.

Doktori kurzusok:

Nemlineáris kinetika — Relaxációs módszerek — Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálata — Kémiai káosz — Alternatív oldószerek a fémorganikus katalízisben — Korszerű IR spektroszkópiai mérési módszerek (gyakorlat) — Korszerű IR spektroszkópiai módszerek — Komplexkatalizált szerves szintézisek — A reakciókinetika matematikai és számítógépes módszerei — A kémiai hullámok és térbeli szerkezetek — Oszcillációs kémiai

reakciók — Kutatásmódszertan — Alkalmazott tudástér elmélet — Kémia didaktika — A didaktikai kutatás módszertana

3.2. Koordinációs kémia (K2)

Programvezető: Sóvágó Imre.

A program oktatói: *Brücher Ernő, Buglyó Péter, Farkas Etelka, Fábíán István, Lázár István, Lente Gábor, Micskei Károly, Tirsos Gyula, Tóth Imre és Várnagy Katalin.*

Kutatási témák: Koordinációs kémiai kutatások bioszervetlen kémiai témakörökben. Orvosdiagnosztikai vizsgálatokban fontos lantanoidák komplexei oxigén- és nitrogéndonor polifunkciós ligandumokkal. Elemorganikus kémia. Összetett kinetikájú redoxi reakciók mechanizmusa.

A K2 doktori program (első vezetője *Brücher Ernő*). A program keretében folyó koordinációs kémiai kutatások legnagyobb területét a bioszervetlen kémiai témakörök képviselik. Ezen belül az egyik legkiterjedtebb kutatási terület a létfontosságú nyomelemek (Fe, Cu, Zn, Ni, Co, Mn, Mo) aminosavakkal, peptidekkel és származékaikkal alkotott komplexeinek egyensúlyi és szerkezeti (UV-Vis, CD, ESR, NMR, MS) vizsgálata, amelyek elsődleges célja a fémionok és a neurodegeneratív elváltozások közötti lehetséges összefüggések feltárása. A vizsgált ligandumok egy másik csoportját a hidroxámsavak és származékaik képviselik és az elért eredmények mind a metalloenzimek modellezését, mind az enzimreakciók gátlásának megértését elősegíthetik. Az enzimek szerkezeti és funkcionális modellezése szükségessé tette, hogy a fentebb felsorolt ligandumok körében a vizsgálatok az elektrokémiai jellemzők meghatározására is kiterjedjenek. További új terület a bioaktív, félszendvics Ru-hidroxamát komplexek előállítása és szerkezeti jellemzése, amelyek humán-gyógyászati alkalmazások kiindulópontját jelenthetik.

A bioszervetlen kémiai kutatások másik nagy területe egyes toxikus fémek (pl. Pb, Pd, Ce, Al, Ga, Tl, stb.) és az orvosdiagnosztikai vizsgálatokban fontos lantanoidák (pl. Gd, Tm, Yb, stb.) oxigén- és nitrogéndonor polifunkcionális ligandumokkal alkotott komplexeinek termodinamikai, kinetikai és szerkezeti jellemzése. A lehetséges ligandumok köre magába foglalja az aminofoszfónátokat és foszfinátokat, valamint a különböző funkcionálizált makrociklusos poliaza-polikarboxilátokat. A program része továbbá új komplexképzők szintézise, kiválasztott képviselőik kovalens kötással aerogél hordozóhoz rögzítése, új aerogél kompozitok előállítása, és a kapott új anyagok koordinációs kémiai, analitikai, kromatográfiai és orvosbiológiai tulajdonságainak, felhasználási lehetőségeinek vizsgálata.

A program részét képezi a fém-fém kötést (Pt-Tl, Pd-Tl, Pt-Sn) tartalmazó komplexek és Mo(VI)-peroxo vegyületek előállítása, szerkezetük és képződési kinetikájuk meghatározása, ill. az új anyagok optikai, elektromos vezetési és mágneses tulajdonságainak jellemzése. Ezen témakörhöz kapcsolódva a multinukleáris 1D és 2D NMR technika alkalmazása jó lehetőséget teremt a fémkomplexek intermolekuláris ligandumcsere és intramolekuláris izomerizációs folyamatainak vizsgálatára.

Az elemorganikus kémia területén olyan szelektív fémorganikus szintézismódszerek kifejlesztése a cél, amelyek semleges vizes közegben is működőképesek. A fémionok és a ligandumok megfelelő választásával funkciócsoportok szelektív redukcióját, szén-szén kötés kialakítását valamint természetes eredetű, biológiailag aktív molekulák átalakítását lehet megvalósítani.

A program keretébe tartozik a környezeti kémiai szempontból fontos összetett kinetikájú redoxi reakciók [klór-oxidok, ózon, kén(IV)] részletes mechanizmusának feltárása is. Ezen belül alapvető cél a reakciók főbb törvényszerűségeinek és sztöchiometriájának megismerése, a képződő köztitermékek gyorskinetikai módszerekkel történő azonosítása és a helyes kinetikai modellek megalkotása.

Doktori kurzusok:

Komplexek szubsztitúciós reakcióinak kinetikája — Elem- és fémorganikus kémia — Komplexegyensúlyok kémiája — Gyorsreakciók kinetikája — Makrociklusos komplexek kémiája — Válogatott fejezetek a modern anyagtudományból — Organikus funkciócsoportok reakciói átmenetifémkomplexekkel — Bioszervetlen kémia — Átmenetifémek koordinációs kémiája — Koordinációs kémia

3.3. Műszeres és környezeti analitikai kémia (K3)

Programvezető: Fábíán István.

A program oktatói: *Braun Mihály, Gáspár Attila, Gyémánt Gyöngyi, Pap Lajos és Posta József*

Kutatási témák: Környezetanalitika új kapcsolt technikás műszeres módszerekkel. Környezetszennyezők meghatározása (human)biológiai és környezeti mintákban. Nagyhatékonyságú mintabeviteli módszerek az atom-spektroszkópiában. Elemspeciációs módszerek. Spektrofotometria.

A K3 doktori program (első vezetője *Pap Lajos*, akit *Posta József* követett). A program keretében a környezetanalitika témakörében gáz, folyadék és szilárd alkotók összetételét és kölcsönhatásait vizsgáljuk új nyomelemanalitikai, elválasztástechnikai és kapcsolt technikás műszeres analitikai módszerekkel. E vizsgálatok természetes és antropogén eredetű környezetszennyezők, valamint gyógyszerhatóanyagok és metabolitjaik meghatározását célozzák biológiai, humánbiológiai és környezeti mintákban. Kutatásaink során a minták esszenciális, illetve toxikus nyomelemtartalmának, valamint kis koncentrációkban is potenciálisan biológiai hatású szerves komponenseinek analizésére kerül sor. Vizsgálataink kiterjednek ivóvíz, felszíni és tengervíz, levegőben levő szállóporok és gázalkotók, talajextraktumok, folyami, tavi és lápi üledékek, vérszérum, vér, vizelet, testszövetek, haj, madártoll, élelmiszerek, dohány, dohányhamu, gyógyszerek, gyógyhatású készítmények stb. elemzésére. Példaként említhető a szelén, mint stressz, ill. infarktus kivédő species(-ek) kutatása, az ismeretlen szívhalálók és a nyomelemháztartás közötti kapcsolat vizsgálata, vagy az agyagásványok, mint jelentős Ca-ioncserével rendelkező anyagok, ill. az általunk előállított Ca-tartalmú termékek, mint osteoporosis elleni gyógyhatású készítmények kutatása

a humángyógyászatban. Hasonlóan humánbiológiai szempontból jelentőséggel bír a hormonháztartást megváltoztató komponensek, az úgynevezett EDC anyagok (*endocrine disrupting chemicals*) meghatározására alkalmas analitikai módszerek fejlesztése. A környezetanalitika külön területének tekinthető a folyami lápi és tavi üledékek széleskörű rétegvizsgálata, mely adatok segítségével történetileg rekonstruálni lehet a terület környezeti állapotának múltbeli változásait.

Kutatásaink felölelik nagyhatékonyságú mintabeviteli módszerek kidolgozását és optimalizálását az analitikai atomspektroszkópiában. E témakörben az impulzus, a flow injection (FIA) mintabevitel, a hidraulikus nagynyomású porlasztás (HHPN), az elektrotermikus elpárologtatás (ETV), a hideggőz (CV) és hidridtechnikák (HG) mintabeviteli módszerek tanulmányozása és alkalmazása szerepel. A módszerfejlesztések egy másik területe az összetett mátrixokban nyomnyi mennyiségben jelenlévő szerves komponensek analíziséhez szükséges minta-előkészítési eljárások (szeparálás, dúsítás), illetve kapcsolt technikákkal (GC/MS, LC/MS) történő meghatározási módszerek kidolgozása.

Új analitikai területnek számít a környezet- és nyomelem-analitikában az elemspeciációs módszerek bevezetése. Az esszenciális és toxikus nyomelemek összes koncentrációjának meghatározása mellett környezeti és biológiai minták esetén módszereket dolgozunk ki az adott nyomelem eltérő vegyértékű és kötésállapotú formáinak elválasztására és az egyes formák nagyérzékenységgel online vagy off-line detektálására. GC, HPLC és kapilláris elektroforézis (CE), valamint elektrotermikus elpárologtatás (ETV) elválasztó módszereket nagy érzékenységgel elemselektív detektorokkal: FAAS, GFAAS ICP/AES és ICP/MS módszerekkel kombinálva higany, ólom, arzén, króm stb. speciációs analízisét végezzük különböző eredetű mintákban.

2008-ban kezdődtek egy új analitikai módszer, a termoanalitika és az atomspektrometria egyesítésével létrejött spektrotermometria fejlesztési munkái. A módszer lehetővé teszi egyrészt a vegyületek termikus bomlási folyamatainak térbeli és időbeli szétválasztását és követését optikai módszerekkel, másrészt az adott elem különböző vegyületeinek speciációs analízisét a termikus különbségek alapján.

Kutatásainkban jelentősek a mikrofluidikai eszközök és a funkcionizált aerogélek analitikai kémiai alkalmazásai is.

Doktori kurzusok:

Mintavétel és minta-előkészítés — Induktív csatolású plazma atomemissziós spektrometria és környezeti alkalmazása — Kapillárelektroforetikus módszerek — Kapilláris zóna-elektroforézis — Mikrofluidika, lab-on-a-chip — Korszerű kromatográfiás eljárások — Röntgenfluoreszcencia — Radioanalitika és alkalmazása — Környezetanalitika — Környezeti minták előkészítése műszeres analízishez — Környezeti gáz, folyadék és szilárd minták analitikai módszerei — Korszerű műszeres analitikai eljárások szerves komponensek analíziséhez — Korszerű

műszeresanalitikai módszerek alkalmazása az iparban és kutatásban — Műszeres analitika — Speciációs analízis — Atomabszorpciós spektrometria — Mintabejuttatási módszerek az atom-spektrometriába — Atomspektroszkópiai módszerek

3.4. Makromolekuláris és felületi kémia (K4)

Programvezető: Kéki Sándor.

A program oktatói: Berka Márta, Deák György, Kuki Ákos, Nagy Noémi, Nagy Zoltán, Novák Levente és Zsuga Miklós

Kutatási témák: Tervezett tulajdonságú polimerek szintézise. Fényemittáló és mágneses polimerek. Polimerek jellemzése lágyionizációs tömegspektrometriával. Határfelületi reakciók vizsgálata agyagászványokon radioindikációval. Makromolekulás kolloidok fém-komplexei.

A K4 doktori program (első vezetője Zsuga Miklós) polimerekkel kapcsolatos, szerteágazó kutatásainak főbb célkitűzései a következők: a polisztirol-poliizobutilén-poli-sztirol blokk-kopolimer szintézise; a triblokk szilárd fázisban bekövetkező fázisszeparáció transzmissziós elektron mikroszkópos, különböző oldószerekben pedig fényszórás-fotometriával való vizsgálata; csillag-alakú polimerek előállítása; a dihidroxipoliizobutilén-K-alkoholát-jából, poli-laktiddal történő blokkolással biológiailag részben lebontható, új termoplasztikus anyagok szintézise; reciklált poliuretánok felhasználásával, mezőgazdasági termékek ragasztására alkalmas ipari ragasztók tervezése és előállítása; kenőolaj és kenőolajadalek tulajdonságú szintetikus makromolekuláris szénhidrogének előállítása és vizsgálata; biopolimerek szintézise genetikai tervezéssel; polipeptidek előállítása tervezett molekuláris paraméterekkel (molekulatömeg, konformáció, aminosav szekvencia) fermentációs úton, és azok kémiai módosítása; térhálósodó kopolimerek előállítása; egy- és többfunkciós vinilmonomerek polimerizációja; a háromdimenziós szerkezet kialakítása; nyújtott hatású és irányított hatóanyag-leadású gyógyszerformák kialakítása és a kioldódás vizsgálata; az így kialakított gyógyszerformák mikro- és makro-szerkezetének, a membránok viselkedésének, a diffúziós és ozmotikus viszonyok tanulmányozása; PAMAM dendrimerek oldatbeli szerkezetének és dinamikájának vizsgálata irányított és késleltetett hatóanyagleadás szempontjából; rosszul oldódó hatóanyagok biohasznosíthatóságának növelése; az eddig ismert módszerek mellett az oldékonyság javításának új lehetősége műanyag polimerek és hatóanyagok extrudálásával; a keletkező „szilárd oldatokban” a dermedés után kialakuló molekuláris diszperz rendszerek vizsgálata; gélek keletkezésének és finomszerkezetének vizsgálata fény-emittáló és mágneses tulajdonságú polimerek, ill. kompozitok előállítása és vizsgálata; polimer rendszerek jellemzése modern lágyionizációs MS módszerekkel.

A makromolekulás kolloidokkal kapcsolatos kutatások főbb célkitűzései: poliaminosav típusú polimerek előállítása és funkcionizálása részleges hidrofobizálása a harmadlagos struktúra módosítása céljából; a keletkezett ligandumok jellemzése és oldatbeli szerkezetének vizsgálata multinukleáris és multidimenziós NMR spektroszkópiával;

a makromolekulás ligandumok fém-komplexeinek oldatbeli egyensúlyai, szerkezete és dinamikája; a fémkomplexek alkalmazási lehetőségei környezetvédelmi, katalitikus és gyógyászati szempontból.

A határfelületi reakciók témakörben elsősorban radioindikációs módszerrel vizsgáljuk a növények számára fontos mikroelemek, környezetszennyező kationok illetve radioaktív szennyező ionok megkötődését agyagásványok felületén. Tanulmányozzuk az agyagásványok felületén lejátszódó katalitikus reakciók mechanizmusát. Célunk új, radioaktív izotóppal jelezhető aminosav-származékok előállítására és stabilis komplexek kialakítása az orvosi képalkotó diagnosztikában alkalmazott ^{99}Tc , ^{111}In , ^{67}Ga , illetve a terápiás értékű ^{153}Sm , ^{90}Y radionuklidokkal.

Doktori kurzusok:

A fényezés fotometria elméleti alapjai és alkalmazása — Modern folyadékromatográfiás eljárások — A molekulatömeg meghatározásának modern módszerei (SEC, MALDI MS) — Modern MS módszerek — Radioanalitika — Határ-felületi reakciók kőzeteken és talajokon — Heterogén reakciók — Makromolekulák fémkomplexei — Biokolloid rendszerek — Műanyagok — Makromolekulás kémia

3.5. Szénhidrátok kémiája és kémiai biológiája (K5)

Programvezető: Somsák László.

A program oktatói: *Barna Teréz, Batta Gyula, Borbás Anikó, Fekete Anikó, Fügedi Péter, Gyémánt Gyöngyi, Juhász László, Kövér Katalin Kerékgyártó János, Lipták András, Somogyi Árpád, Szilágyi László, Szurmai Zoltán és Vágvölgyiné Tóth Marietta.*

Kutatási témák: Természetes szénhidráttartalmú vegyületek és lényegi alkotóelemeik szintézise. Glikomimetikumok és enziminhibitorok tervezése és szintézise.

A K5 doktori program (első vezetője *Sztaricskai Ferenc*, akit *Herczegh Pál* követett) az elmúlt évtizedekben folytatott, nemzetközileg kiemelkedő színvonalú szénhidrát-kémiai kutatások eredményeire épül. A program egyetemi kereteit jól kiegészíti a Szerves Kémiai Tanszéken működő MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoport.

A szénhidrátkémia kutatások főbb témaköréi: a természetes vegyülettípusok (pl. oligoszacharidok, glikoproteinek, glikolipidek), és/vagy lényegi alkotóelemeik (pl. *N*- és *O*-glikozilezett aminosavak, peptidek) előállítása; glikomimetikumok (a természetben található anyagokkal szerkezetükben és/vagy hatásukban analóg vegyületek: pl. *C*-glikozil származékok) és enziminhibitorok tervezése és szintézise, melyek a természetes folyamatokba való beavatkozás lehetőségét adhatják. További résztemák: a szénhidrátok védőcsoportjainak kidolgozása és alkalmazásuk biológiailag aktív oligoszacharidok szintézisére; ciklodextrinek felhasználása lineáris glikozid származékok előállítására; *N*-glikánok és *N*-glikopeptidek szintézise; szénhidrátok anomer centrumának átalakításai gyökös, anionos, karbénos reakciókkal; glikomimetikumok (pl. szénhidrát szulfonsavak, nem klasszikus glikozidkötést tartalmazó származékok, *C*-glikozil vegyületek, neoglikoproteinek,

szénhidrát-aminosav-hibridek) glikoenzim (pl. glikozid hidroláz, neuraminidáz, glikozil transzferáz, glikogén foszforiláz) inhibitorok tervezése és előállítása; glikoenzimek kötőhely térképezése, aktív helyük és működési mechanizmusuk tanulmányozása; enzimkatalizált szintézisek; szénhidrát-fehérje kölcsönhatások vizsgálata MS és NMR módszerekkel.

Doktori kurzusok:

Modern NMR módszerek elmélete — NMR operátorképzés I. és II. (gyakorlat) — Oligoszacharidok szintézismódszerei Szénhidrátkémiai védőcsoport manipulációk — Szénhidrátok és származékaik tömegspektrometriája — Modern módszerek az oligoszacharidok és glikopeptidek szintézisében — MS alapismeretek, spektrumelemzések és alkalmazások biokémiai és biológiai kutatásokban — Reakciómechanizmusok a szerves kémiában I. és II — Reaktív indermedierek szénhidrátok anomer centrumán

3.6. Természetes eredetű heterociklusok és analógiájuk szintézise és szerkezetvizsgálata (K6)

Programvezető: Antus Sándor.

A program oktatói: *Berényi Sándor, Juhászné Tóth Éva, Kövér Katalin, Kurtán Tibor, Szilágyi László és Patonay Tamás.*

Kutatási témák: Májvédő antioxidáns és glikogén-foszforiláz inhibitor hatású *O*-heterociklusok szintézise, hatás-szerkezet összefüggések vizsgálata. Farmakológiailag aktív természetes flavonoidok, alkaloidok és analógiájuk szintézise és szerkezetvizsgálata. Szén-szén kötés kialakításának új módszerei.

A K6 doktori program keretében folyó kutatások a szerves kémia egyik leggyorsabban fejlődő területéhez fűződnek.

E kutatások felölelik az *O*- és *N*-heterociklusos kémia több területét, de elsősorban a potenciálisan bioaktív természetes eredetű flavonoidok és alkaloidok, valamint analógiájuk szintézisére és szerkezetvizsgálatára koncentrálódnak. E területen a májvédő, antioxidáns és glikogénfoszforiláz inhibitor hatású *O*-heterociklusok szintézisével, hatás-szerkezet összefüggések vizsgálatával és dopaminerg hatású kodein és izokromán származékok szintézisével foglalkozunk. A biológiai hatású természetes heterociklusok és analógiájuk racionális szintézisének kidolgozása az alaptudományi jelentőségükön túlmenően – elsősorban a gyógyszeripari felhasználásuk révén – számottevő nemzetgazdasági jelentőségük lehet. Szén-szén kötés kialakításának új lehetőségeit is behatóan tanulmányozzuk.

Doktori kurzusok:

Heterociklusos vegyületek szerkezet-felderítése kiroptikai spektroszkópiával — Szén-szén kötés kialakulása a szerves kémiában — Szerves és biomolekulás kémia újabb eredményei — A gyógyszer-szintézisekben alkalmazott reakciók mechanizmusa — Modern szintézismódszerek és stratégiák Szintonok, retroszintézis — NMR több dimenzióban — Drogok kémiája — Bevezetés a szénhidrátkémiába

A Kémia Intézetben folyó kutatások PhD témákban is beépülő, fontos részét képezik az NMR metodikai fejlesztések és alkalmazások. Ez a tevékenység, jellegénél fogva, nem köthető szorosan egy-egy doktori programhoz. Hasonlóképpen, a programok többségében fontos szerepe van a tömegspektrometriás elemzéseknek, az egykristály-diffrakciós szerkezetvizsgálatoknak és egyéb nagyműszeres mérés technikáknak.

4. Záró gondolatok

A folyóirat debreceni különszámában olvasható tudományos közlemények további, részletes betekintést nyújtanak az Iskola kutatási programjaiba. A bemutatott eredmények

nem születhettek volna meg a Doktori Iskola egykori és mai doktori (PhD) hallgatóinak munkája nélkül, amiért ezúttal is köszönettel tartozunk.

Mondják, a kémia lényege: „making and breaking bonds”. Reméljük, hogy doktori iskolánk bemutatásával sikerült új „kötéseket” létrehozunk, és felkeltettük az érdeklődést a doktori tanulmányok és képzés iránt.

Azoknak, akik további információkat szeretnének olvasni a Debreceni Egyetem Kémia Doktori Iskolájáról, vagy tájékozódni szeretnének a felvételi eljárásról és követelményekről, javasoljuk, hogy lapozzák fel a Doktori Iskola honlapját a következő webcímen:

<http://www.chem.science.unideb.hu/Doktisk.html>

PhD Program in Chemistry at the University of Debrecen, Hungary

In this article, Vilmos Gáspár, Director of the PhD Program in Chemistry at University of Debrecen, Hungary, gives a detailed account on the educational and research program of the internationally recognized graduate school. The PhD Program is based on a credit system: the students have to collect a total of 180 credit points in 3 years of graduate education. These credit points should be earned by research (156 points), completing graduate courses (12 points), and teaching undergraduate courses (12 points). The PhD degree is issued after a successful oral exam generally in the special topics of the graduate courses taken by the student and a successful open defence of the PhD dissertation (thesis). It is a general requirement that the results presented in a dissertation should be based on 2-3 research papers published previously in peer-reviewed, well respected international journals of high impact. In a given semester, the average number of PhD students varies between 30 and 40. The majority of students are supported by governmental fellowships; however, there is also a possibility to earn the degree based on a personal program sponsored by outside sources, e.g. major companies.

In the school, we offer graduate education in six different research areas:

1. Reaction kinetics and catalysis
2. Coordination chemistry
3. Environmental and instrumental analytical chemistry
4. Macromolecular and surface chemistry
5. Chemistry and biochemistry of carbohydrates)
6. Synthesis and structure examination of heterocycles of natural origin and their analogs

The high level of research and education in the PhD Program is the result of the joint effort of 58 professors of the Chemistry Department. Three professors are full members of the Hungarian Academy of Sciences (HAS), while 18 professors hold DSc. degree from the HAS. Since the beginning of the organized graduate education at University of Debrecen (1993), 231 students participated in the graduate school; 168 students completed the research and educational program, and 138 PhD degrees have been issued.