



**Szimmetrikus kurkumin analógok BF_2 -komplexeinek a fotofizikai és
antibakteriális tulajdonságainak tanulmányozása – egy elméleti és
kísérleti tanulmány**
TDK dolgozat

Szerző: Vass David-Jozsef

Korszerű Eljárások a Kémiai Szintézisben MSc. szak, II. év

Témavezető: Dr. Gál Emese

Egyetemi docens, Magyar Kémia és Vegyészmérnöki Intézet

Lezárva: 2024. november 06. (formátum), 2024. május 05. (tartalom).

Tartalmi összefoglaló

A jelen kutatásunk során különböző szubsztituensekkel szimmetrikus kurkumin analógok BF₂-komplexeit állítottuk elő, majd tanulmányoztuk ezek fotofizikai és antibakteriális hatását kísérleti úton, ezen felül kvantumkémiai számításokkal (DFT és TD-DFT elméletek felhasználásával) támasztottuk alá a mért UV-Vis és fluoreszcenciás adatokat. A szubsztituensek elektron küldő effektusa a HOMO és a LUMO pályák energiájára gyakorolt hatást, viszont a HOMO pályákét nagyobb mértékben befolyásolta, így pedig megváltoztatta a vertikális gerjesztési energiát. A szubsztituensek helyzetének hatása a teljes molekulára kiterjedő konjugációban történő részvétellel magyarázható: elsősorban, a szubsztituensek csak o- és p-helyzetben vehetnek részt a konjugált rendszerben; másrészt, a heteroatom negatív induktív effektusa o-helyzetben sokkal erőteljesebb, mint p-helyzetben, ebből fakadóan, a p szubsztituált analógok kisebb gerjesztési energiával rendelkeznek, mint az o-, vagy m szubsztituáltak. A szolvatokrómia az oldószer-molekula kölcsönhatások erőssége szerint mutatkozott meg. Ezen kölcsönhatások csökkentették a LUMO pálya energiáját. A legnagyobb batokróom eltolódások poláros aprotikus oldószerben voltak, hatás, amelyért a vizsgált molekulák polaritása feltehetően a felelős. Ezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy a legnagyobb Stokes-eltolódások DMSO-ban voltak megfigyelhetők, ahogyan a legkisebbek toluolban, illetve metanolban^{1,2}. Az antibakteriális mérések eredményei azt mutatják, hogy az előállított komplexek egy része jó biológiai aktivitással rendelkeznek. Ezen tulajdonságuk a vegyületek planáris szerkezetéből nagy stabilitásukból adódik³.

¹ E. Gál, L. Cs. Nagy, *Symmetry*, 13, **2021**.

² M. A. Obregón-Mendoza, W. Meza-Morales, Y. Alvarez-Ricardo, M. M. Estévez-Carmona, R. G. Enríquez, *Molecules*, 28, **2023**.

³ C.A. Semeniuc, C.R. Pop, A.M. Rotar, *J. Food Drug Anal.*, 25, **2017**.

Tartalomjegyzék

1. Elméleti bevezető	4
1.1. A kurkuminok szerkezete, fotofizikai és biokémiai tulajdonságai	4
1.2. Kurkuminok a szerves (foto)elektronikában	14
1.3. A DFT elmélet	17
2. Kísérleti rész	19
2.1. A kutatás célja	19
2.2. Szintézisek	19
2.3. Az előállított vegyületek szerkezetvizsgálata	22
2.4. A komplexek antibakteriális hatásának a tanulmányozása	25
2.5. A komplexek fotofizikai tulajdonságainak a tanulmányozása	26
2.6. Anyagok és módszerek	32
2.6.1. A DFT számítások kivitelezése	32
2.6.2. A baktérium törzsek felszaporítása	32
2.6.3. Az agardiffúziós módszer kivitelezése	32
2.6.4. Az UV-Vis és fluoreszcencia mérések kivitelezése	33
2.6.5. Az előállított vegyületek	33
3. Következtetések	36
4. Irodalmi hivatkozás	37

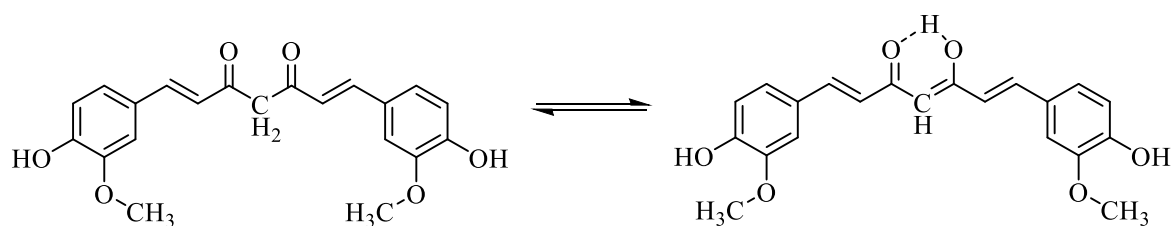
1. Elméleti bevezető

1.1. A kurkuminok szerkezete, fotofizikai és biokémiai tulajdonságai

A kurkuma (*Curcuma longa*) egy ázsiai eredetű fűszernövény. Intenzív sárga színe miatt, az indiai őslakosok ruhafestésre, és az esküvői rítusokon arcfestésre használták. A növény gyökeréből készített pornak tartósító és keményítő hatása van, ezért az indiai konyha legismertebb fűszerkeverékének, a currynek az egyik alapanyaga. A kurkuma színét polifenolok, ezen belül a kurkuminok kölcsönzik. Az *Ayurveda* ősi hindu gyógyászati lexikonban megjegyezték, hogy a kurkumának gyulladáscsökkentő hatása van. A növény biológiai aktivitását leginkább a kurkuminoidoknak tulajdonítják [1,2].

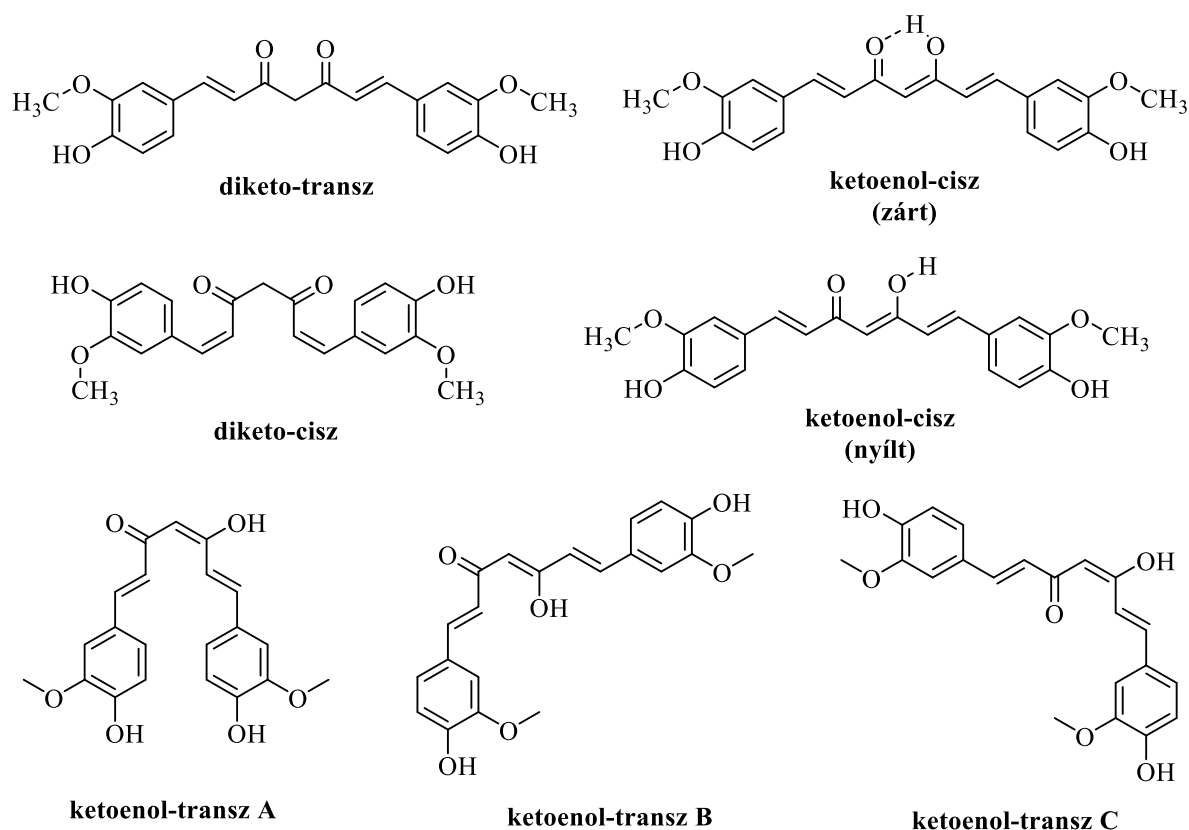
A kurkuma fő színezékanyaga a kurkumin, amit 2-9%-ban tartalmaz. A kurkumint elsőként 1815-ben extrahálták a növény gyökeréből. Száz évvel később, 1910-ben, Milobedzka és társ. fizikai (szín és olvadáspont) és kémiai (reakció nukleofilekkel, oxidáció, átmeneti fémekkel történő komplexálás) tulajdonságai alapján meghatározta a vegyület molekulaszervezetét. A pontos szerkezet a közelmúltban került feltérképezésre modern szerkezetanalitikai módszerek (NMR, MS, UV-Vis, FT-IR, röntgendiffrakció, stb.), illetve kvantumkémiai számítások (DFT, TD-DFT, Hartree-Fock, stb.) segítségével [3].

A kurkumin két feruoil molekularészből tevődik össze, amit egy ún. *mezo*-helyzetű metilén-csoport köt össze. A kurkumin esetében is megfigyelhető a β -diketonokra jellemző keto-enol-diketo tautóméria (lásd 1. ábra). A keto-enol-tautómérben az enol- és a keto-csoport között intramolekuláris hidrogénkötés jön létre, ami – környezettől függően – növeli a molekula stabilitását. A röntgendiffrakciós szerkezetanalízis azt mutatja, a hidrogénatom egyenlő valószínűséggel található meg a két oxigénatomon, ami a molekula szimmetrikus szerkezetével magyarázható. A keto-enol-konformáció konjugált elrendeződésű szén-szén kettős kötések eredményez, amiket a molekula centrumában található intramolekuláris hidrogénkötés egy síkba kényszerít, és a planáris szerkezet lehetővé teszi a teljes molekulára kiterjedő konjugált rendszer létrejöttét [4].



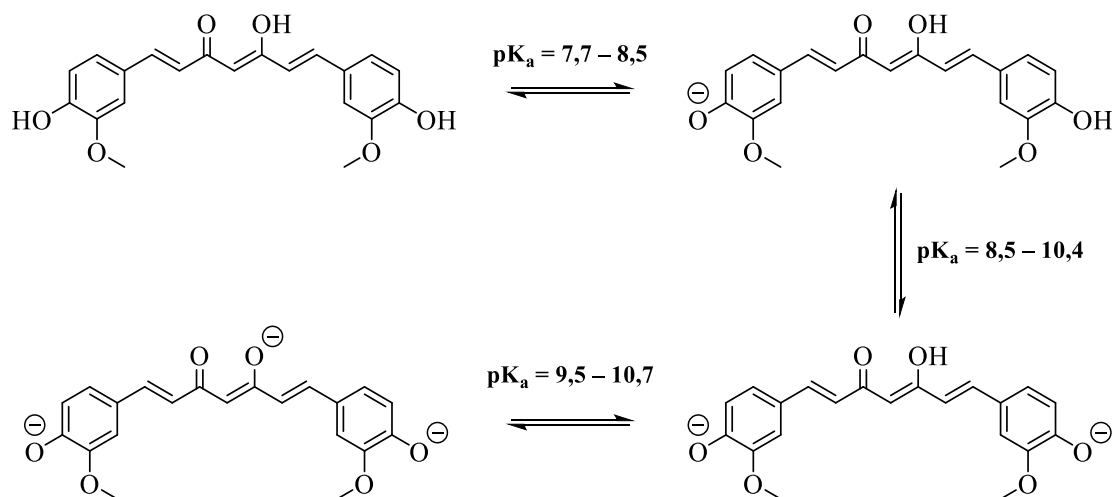
1. ábra: a kurkumin diketo-enol tautomériája

Az enol-konformer esetében, a molekula centrumában található kettős kötés két lehetséges geometriai izomérje közül a zárt *cis*-izomér a stabilabb, ugyanis csak ez teszi lehetővé a hidroxil- és a keto-csoport közötti elegendően kis távolságot ahhoz, hogy a hidrogénhíd kialakuljon közöttük. A feruoil részben található kettős kötés pedig, mint a keto-enol-, úgy a diketo-tautómér esetében *transz* izomériával rendelkezik, ugyanis így nagyobb a hidrogénatomok közötti távolság, csökkentve a közöttük fellépő taszítás mértékét (2. ábra) [4].

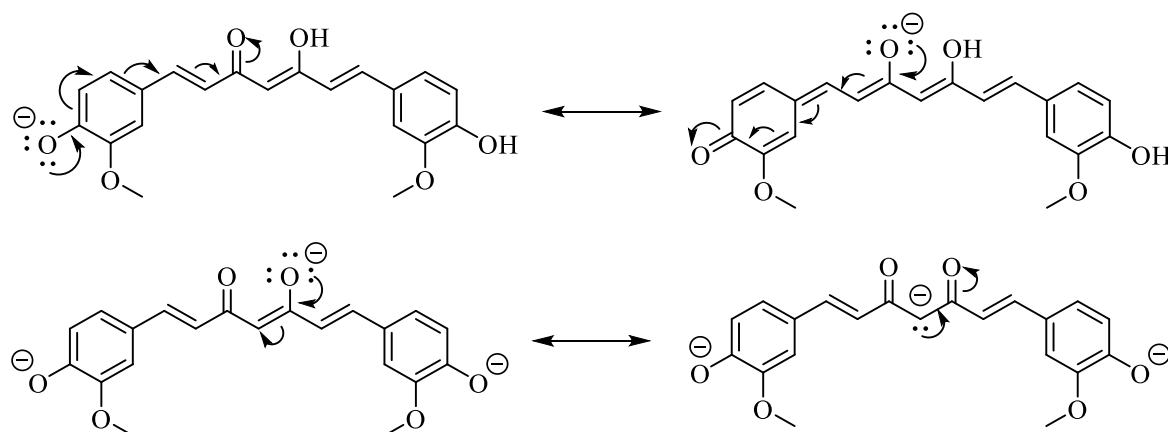


2. ábra: a kurkumin néhány lehetséges geometriai izomérje

A kurkumin keto-enol konformere három hidroxil csoporttal is rendelkezik, amelyeknek eltérő a savassága (3. ábra). A legnagyobb savassággal a benzol gyűrűhöz kapcsolódó hidroxil-csoportok rendelkeznek, ezek már enyhe bázikus közegben is ($pK_a = 8-9$) deprotonálódnak. A telítetlen lánchoz kapcsolódó hidroxil-csoport már mérsékelt bázikus közegben deprotonálható ($pK_a = 10-11$). A keletkező mono-, di- és tri-anionok stabilak, ugyanis a teljes molekulára kiterjedő konjugált rendszeren keresztül, rezonancia útján stabilizálódnak (4. ábra) [5].



3. ábra: a kurkumin deprotonálódása és a folyamatoknak megfelelő savállandók



4. ábra: a kurkumin konjugált bázisainak rezonáns határszerkezetei

Az 1700-as évek elején Pierre Bouguer és Johann Heinrich Lambert felfedezték, hogy egy feloldott anyagot tartalmazó küvettán áteresztett monokromatikus fénysugár intenzitás csökkenést szenved. Azt feltételezték, hogy az elnyelés mértéke az optikai közeg egységnyi vastagságától exponenciálisan függ, azonban az elnyelés aránya (tehát az áteresztett és a kezdeti fény intenzitásának aránya) független a kezdeti fényintenzitástól. 1862-ben a Bouguer-Lambert elméletet egészítette ki a német fizikus és matematikus August Beer felfedezése, ami kijelenti, az abszorbancia maximum tartományában mért fényintenzitás és a küvettában feloldott anyag koncentrációja között lineáris matematikai összefüggés áll fenn. A három tudós felfedezése a ma széles körben alkalmazott Bouguer-Lambert-Beer törvény, ami az UV-Vis spektrofotometriás mennyiségi meghatározás alapját jelenti. Az 1. összefüggésben A az abszorbanciát, I illetve I_0 az áteresztett és a kezdeti fényintenzitást, ε a moláris abszorptivitást, c a feloldott anyag koncentrációját, d pedig az optikai úthosszt jelöli [6].

$$A = \lg \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot d \quad (1)$$

Amikor egy molekulát széles hullámhossz-tartományú fotonokból álló fénysugárral sugározzuk be, a molekula gerjesztett állapotba kerül. Amikor a beérkező foton energiája megegyezik a gerjesztéshez szükséges energiával, akkor a foton elnyelődhet, és ez a folyamat a leggyakrabban egy HOMO-LUMO átmenet. Abban az esetben, ha az elektronok a LUMO pályára, tehát a HOMO pályát követő első magasabb energiaszintre érkeznek, S_1 gerjesztésről beszélünk.

A molekula néhány pikoszekundumot tölt gerjesztett állapotban, és ezt követően visszatér alapállapotba. Elsőként vibrációs transzláció útján (tehát konformáció változással) a fölösleges energiának egy részétől megszabadul (tehát hőt ad le), majd pedig a megmaradó többlet energiáját vagy kémiai kötések kialakítására/felhasítására használja fel, tehát fotodegradálódik, vagy egy, a megmaradt többlet energia nagyságának megfelelő hullámhosszú fotont emittál, tehát fluoreszkál. Az elnyelt és az emittált fotonok hullámhossza közötti különbséget a Stokes-féle eltolódás mutatja meg, ami frekvencia dimenziójú mennyiség.

Egy stabil szerves molekulában a HOMO pálya kötő pálya, és a magasabb energiaszinten lévő pályák lazító pályák. Ez azt jelenti, hogy amikor egy szerves molekulát fotogerjesztés alá vetjük, a kötő pályáról az elektronok egy lazító pályára kerülnek. Az, hogy a lazító pálya σ^* , π^* vagy n^* , azt a molekulában található kromofor csoportot kialakító atomok elektronhéjának szerkezete és az atomok közötti kötések határozzák meg. A kurkumin analógokban a kromofor csoport a teljes aromás, telítetlen β -diketo lánc. A láncban és keto-csoportban található kettős kötések miatt, a HOMO pálya egy π kötőpálya, és a keto-csoportokban az oxigénatomban található nemkötő elektronpárok miatt, a LUMO pálya egy n^* pálya. A $\pi \rightarrow n^*$ elektron átmenetek rendelkeznek a legkisebb gerjesztési energiával S_1 gerjesztéskor, és a kromofor csoport kiterjedt konjugált rendszerrel rendelkezik, e végett a kurkumin analógok abszorbancia maximuma a teljes látható tartományt felöleli. Az aromás gyűrűn található szubsztituensek auxokrom csoportként befolyásolják a kurkumin analógok fényelnyelését [7,8].

Szerves oldószerekben, az oldószermolekulák és a feloldott anyag között kialakuló kölcsönhatások hatással vannak a kurkumin tautomér egyensúlyára. A legkönnyebben ez UV-Vis és fluoreszcencia mérésekkel követhető nyomon. A planáris konformációjú keto-enol-tautomér a teljes molekulájára kiterjedő konjugált rendszere miatt kisebb gerjesztési energiával rendelkezik, mint a diketo-tautomér. A diketo-tautomérben, a *mezo*-helyzetű metilén-csoport mentén a molekula síkszerkezete megtörik, ami gátolja a teljes molekulára kiterjedő konjugáció létrejöttét, így megnő a molekula gerjesztéséhez szükséges energia, tehát az abszorbancia maximum hipszokróm eltolódást szenved [9].

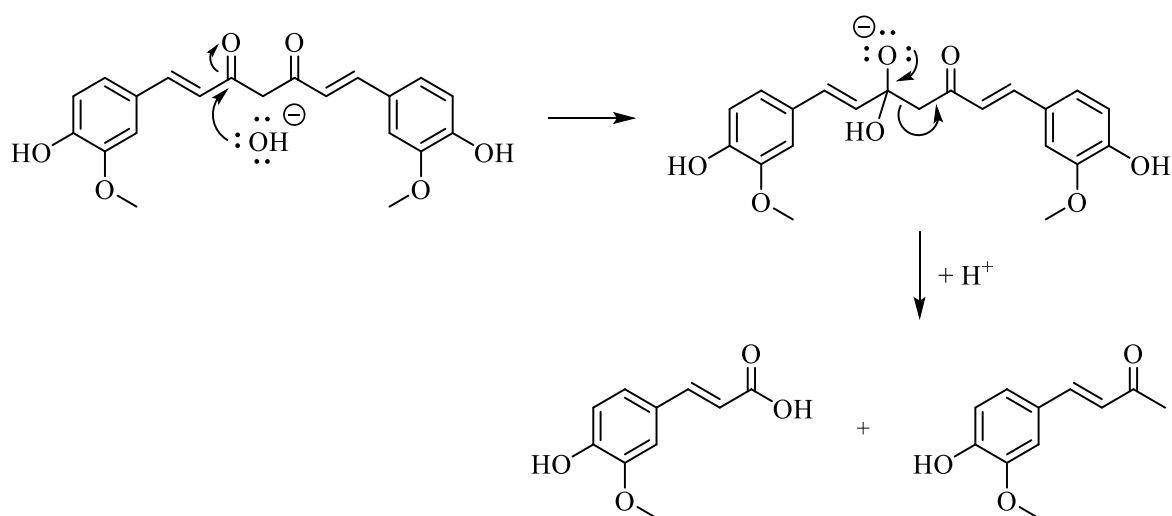
Apoláros oldószerekben, mint például az alkánokban (petroléter, hexán, ciklohexán, heptán, stb.) a keto-enol-tautomér lesz a legstabilabb. Ez azzal magyarázható, hogy az oldószerek semmilyen hatást nem gyakorolnak sem a diketo-, sem pedig a keto-enol-tautomér hidroxil-csoportjára, ezért egyedül a konformációs energia lesz a mérvadó. A keto-enol-tautomér képződéshője viszont alacsonyabb az intramolekuláris hidrogénkötés és a teljes molekulára kiterjedő konjugált rendszer miatt. Az abszorbancia spektrum ebben az esetben csak egy csúccsal rendelkezik 400 nm környékén. Telítetlen és aromás szénhidrogénekben (pl. toluol, benzol, stb.) a diketo-tautomér lesz a stabilabb. Feltehetőleg az aromás gyűrű delokalizált π -elektronrendszere hatást gyakorol az intramolekuláris hidrogénkötés kialakulására. Ebben az esetben is csak egy abszorpciós maximum figyelhető meg a spektrumon, de az abszorbancia csúcs hipszokróm eltolódást szenved a 350 nm-es tartományba. Poláros aprotikus oldószerekben, amik nem hidrogén akceptorok (pl. aceton, diklórmétán, kloroform, deuterált kloroform, stb.), mindkét tautomér megtalálható lesz, tehát két csúcs is megfigyelhető lesz a spektrumon. Poláros aprotikus, hidrogén akceptor oldószerekben (pl. N,N-dimetil-formamid - DMF, dimetil-szulfoxid - DMSO, stb.) csak a keto-enol-tautomér lesz jelen, ugyanis az eggyel több hidroxil-csoport növeli a molekula-oldószer közötti hidrogénkötések számát, ez pedig csökkenti a szolvatált keto-enol-tautomér képződéshőjét. Az apoláros oldószer használatához képest az abszorbancia maximum batokróm eltolódása is megfigyelhető.

Poláros protikus oldószerekben, amik enyhe bázikus jelleggel rendelkeznek (pl. metanol, etanol, stb.) szintén csak a keto-enol-tautomér lesz megfigyelhető, mert az oldószer molekulái inkább viselkednek hidrogén akzeptorként, mintsem hidrogén donorként. Olyan poláros protikus oldószerekben, amik semleges kémhatással rendelkeznek (pl. víz, stb.), a diketo-tautomér is megfigyelhető lesz, nagy valószínűséggel azért, mert a keto-csoportok oxigénatomjai viselkedhetnek hidrogén akzeptorként, míg a hidroxil csoport hidrogén donorként [9].

Fluoreszcencia mérések esetén, a számított Stokes-féle eltolódásokra is hatással van a használt oldószer. Amikor a molekula gerjesztődik, a gerjesztett állapotú molekulát az oldószer minél inkább solvatálni képes, annál több hőt ad le konformáció változás útján, tehát annál nagyobb lesz az eltolódás. A kurkuminok gerjesztett állapotban nagyobb polaritással rendelkeznek, mint alap állapotban, ezért apoláros oldószerekben kisebb, míg nagyobb polaritású oldószerekben nagyobb Stokes eltolódások jelennek meg [9].

A megválasztott oldószerben történő oldékonyság és a hőmérséklet is hatással van a kurkumin szerkezetére, ezáltal pedig befolyásolják a kapott UV-Vis spektrumot. Töményebb vizes oldatokban (kb. 100 μM) a molekulák aggregátumokat képeznek. A DFT elmélettel optimalizált aggregátum szerkezetek azt mutatják, ezeket nem hidrogénkötések, hanem π -elektron kölcsönhatások tartják egyben. Az UV-Vis mérésekből pedig kiderül, hogy ezek az aggregátumok lehetnek dimerek, de állhatnak akár kettőnél több molekulából is. A hőmérséklet a másodlagos kémiai kötésekre van hatással, így pedig a molekula aggregációjára és tautomériája is közvetetten hatást gyakorol. Magas hőmérsékleten felszakadnak a molekulák közötti másodlagos kötések, amik az aggregátumokat összetartják, így az oldat homogenizálódik. Ezen felül, szakadhatnak a hidrogénhidak is, ezért magas hőmérsékleten akár a poláros protikus, hidrogén akceptor oldószerekben is megjelenhet a diketo-tautomér [4].

A kurkuminok abszorbancia spektrumára többek között a pH is hatást gyakorol. Mivel a deprotonált hidroxil-anionok elektronküldő jellege nagyobb az oxigénatom szintjén jelentkező elektronfelesleg miatt, az abszorbancia görbe maximumának batokróom eltolódása figyelhető meg, így a pKa érték UV-Vis mérésekkel meghatározható. Azonban bázikus közegben a vegyület kevésbé stabil, ugyanis a vizes oldatokban található hidroxil-csoportok nukleofilan megtámadják a keto-csoportokat, ami a vegyület bomlását idézi elő feruoilsavra és feluroil-metánra (5. ábra). A deprotonálódások végett, bázikus közegben legfőképp a keto-enol, míg savas pH-n a diketo konformer is megtalálható lesz az oldatban [4,10].



5. ábra: a kurkumin nukleofil bomlása

Napjainkban a természetes eredetű kurkumint részesítik előnyben. Ételszínezékként használják, E100 kóddal jelölve [3]. A nem természetes kurkuminok előállíthatók acetilaceton és a megfelelő benzaldehid származék amin-katalizált aldol kondenzációjával. A szintézis során az acetilacetont a keto-enol-tautomérjébe kényszerítik bór-oxiddal, vagy egyéb bórvegyülettel történő komplexálással, hogy a *mezo*-helyzetbe történő csoportfelvitelt elkerüljék. Ahhoz, hogy a bórkomplex szolvatált állapotba legyen, tributil-borátot, vagy egyéb bórsav észtert alkalmaznak koszolvensként. A szintézist a leggyakrabban etil-acetátban végzik, de alkalmazható más oldószer is (pl. kloroform, toluol, stb.). Mivel a bórsav-észterek érzékenyek a nedves közegre, száraz oldószert és inert reakcióközeget kell biztosítani. A keletkező kurkumin analóg bórkomplext ezt követően hidrolizálják, hogy megkapják a megfelelő kurkumin analógot [11].

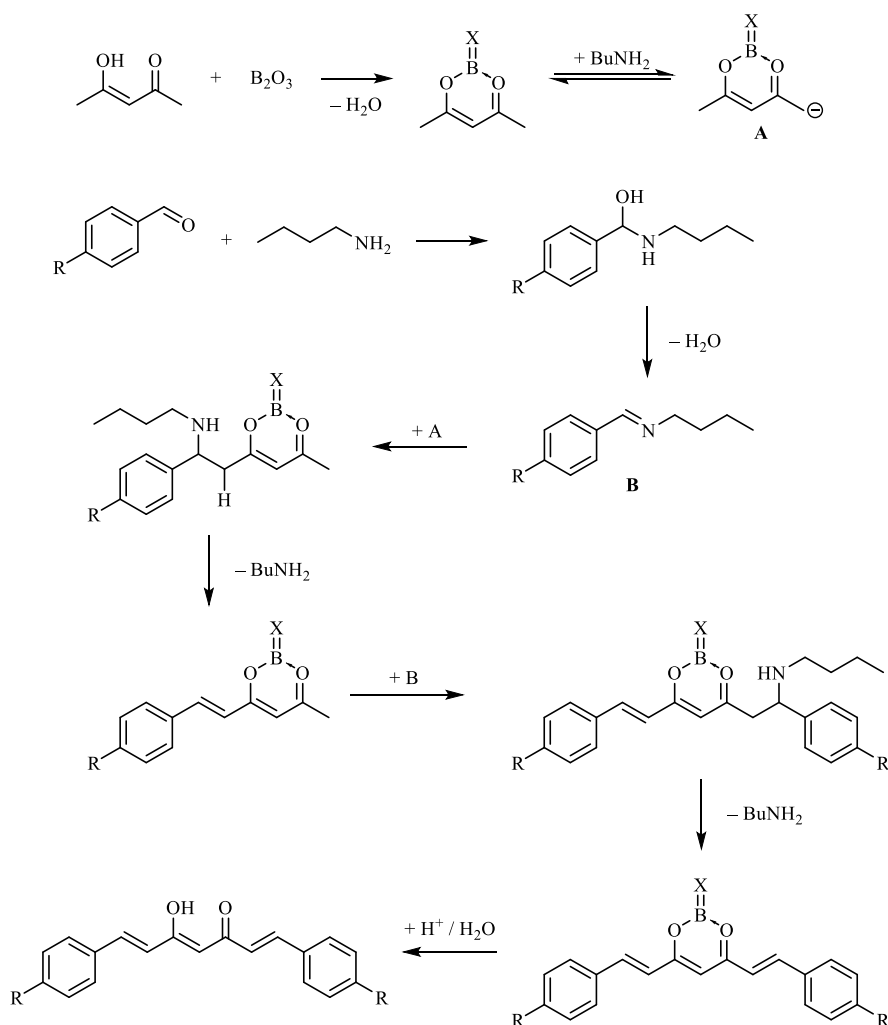
A folyamat mechanizmusa több elemi lépésből tevődik össze (6. ábra). A folyamat első és sebességmeghatározó lépése során az amin nukleofil támadást hajt végre az aromás aldehid formil-csoportján, mire vízkilépéssel egy imin keletkezik. Ezt követően, az acetilaceton deprotonált konjugált bázisa nukleofilen megtámadja az imin elektronhiányos szénatomját, és az amin kilépésével a megfelelő kondenzációs termék keletkezik. A kurkumin származékok szintézise során az acetilaceton mindkét metil-csoportján kondenzációs reakciót kell végrehajtani, ezért a folyamat még egyszer megismétlődik [12].

A komplexálás történhet bór-oxiddal (B_2O_3), vagy bór-trifluoriddal ($BF_3 \cdot Et_2O$) is egyaránt. A bór-oxid-komplexekeket *in situ* a reakcióelegyben állítják elő úgy, hogy a szintézishez bórsav-anhidridet (bór-oxidot) adnak. A bór-trifluorid-eteráttal történő komplexáláskor elsőként előállítják az acetilaceton BF_2 -komplexét, majd ezt viszik amin-katalizált aldol kondenzációs reakcióba. A bór-oxid-komplexekekben a bóratomnak pozitív töltése van, ezért nagyon érzékeny vízre és más nukleofilekre is, ezért számos melléktermék keletkezése figyelhető meg ennek az alkalmazása során. Ezzel szemben, a BF_2 -komplexekekben a bóratom stabil oktett elektronkonfigurációval rendelkezik, ezért sokkal ellenállóbb a kémiai hatásokkal szemben. Ezen felül, a

keletkező kurkumin-BF₂-komplexeknek etil-acetátban rossz az oldékonyságuk, ezért kicsapódnak a reakcióelegyből, ezért nagy tisztasággal lehet őket előállítani, és nem szükséges egyéb tisztítási eljárás (pl. oszlopkromatográfia, stb.) [13].

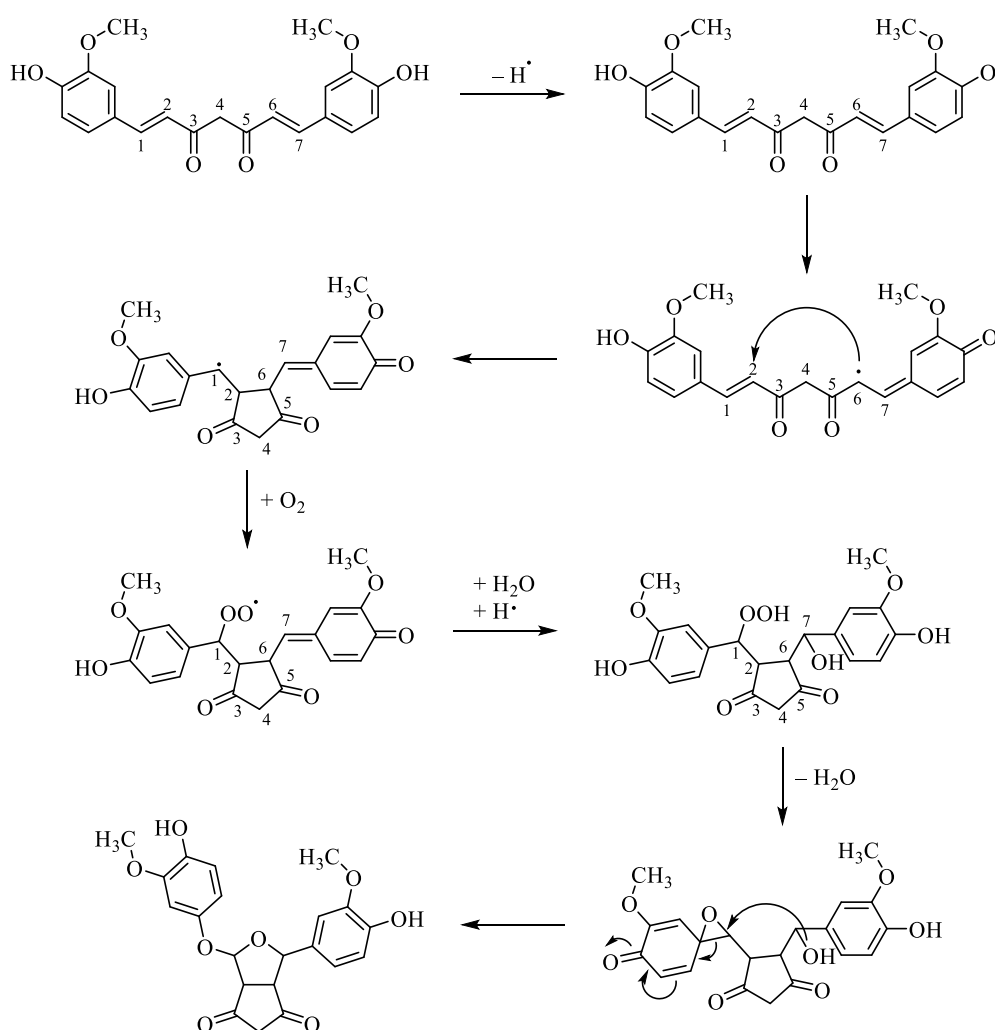
Joe és társa, Lokesh, egy 1994-ben írt tanulmányában megállapították, hogy a kurkumin antioxidáns hatása a szuperoxid, nitrogén-oxid és a peroxid gyökök oxidálásában rejlik. Ezen felül más tanulmányok rá mutattak, hogy a vegyület hatással van számos oxidoreduktáz enzim működésére [5].

A kurkumin oxidatív lebomlása egy vegyes mechanizmusú reakció szerint történik (7. ábra). Első lépésben, amikor a kurkumin reakcióba lép egy szabad gyökkel, az egyik aromás gyűrűjéhez kapcsolódó hidroxil-csoport homolitikusan felhasad. A szingulett elektronszerkezetű oxigén hidrogénatom vándorlással dublett szerkezetre tesz szert, mire a két aromás gyűrűt összekötő telítetlen szénlánc **6** szénatomján fog szingulett lenni. A folyamat közben az aromás szextett megszűnik. 5-exociklizáción keresztül, egy 1,3-ciklopentadion gyűrű keletkezik, miközben az **1** és **2** szénatom közötti pi-kötés homolitikusan felhasad, és az **1** szénatom lesz szingulett.



6. ábra: a kurkumin származékok szintézisének mechanizmusa

Reakcióba lépve egy oxigénmolekulával, az **1** szénatomhoz egy peroxid gyök fog bekapcsolódni. A keletkező peroxid gyök egy másik kurkumin molekuláról lehasít egy hidrogéngyököt, minek következtében dublett hidroperoxil-csoporttá alakul. Ennek a lépésnek a következtében a kurkumin oxidatív lebomlása láncreakcióvá válik, mivel a hidrogéngyök lehasításával még egy kurkumin molekula lebomlása megkezdődik. A **7-es** szénatom és a gyűrű szénatomja közötti kettős kötés hidrolízisével az aromás gyűrű visszaalakul, és a **7** szénatomhoz kapcsolódva, egy új hidroxil csoport kerül be a molekulában. A hidroperoxil-csoportból kilép egy víz, egy spiroepoxid keletkezik, aminek keletkezése megszünteti a hatos gyűrűben az aromás rendszert. A **7** szénatomhoz kapcsolódó hidroxil-csoport nukleofil támadást indít az **1** szénatomon, gyűrűbezáródás történik, mire az **1** szénatom rátolja a C–C kötését a hatos gyűrűre, visszaadva annak aromás szextettjét [10].



7. ábra: a kurkumin oxidatív (vegyes mechanizmusú) bomlása

A kurkumin szerves oldószerekben jól oldódik, azonban vízben kevésbé (1. táblázat). Ez ahhoz vezet, hogy a kurkuma elfogyasztásakor a kurkumin nem rendelkezik semmilyen gyógyhatással, ugyanis mivel nem oldódik sem vízben, sem pedig zsírokban, csak kis mennyiségben szívódik fel, és ami felszívódott, az el is bomlik [14]. A kurkumin a szervezetben háromféleképp degradálódhat. A fiziológias közeg enyhén bázikus,

ezért a hidroxil-csoportok nukleofil támadása könnyen felbontja feluroilsavra és feluroil-metánra. Másrészt, a szabad oxidgyökökkel ütközve, vegyes láncreakció szerint oxidálódhat egy kondenzált gyűrűs vegyületté. Harmadrészt, a szervezetben bizonyos reduktáz enzimek átalakíthatják hexahidrokurkuminra, illetve transzferázok hexahidrokurkumin-glükoronidra. Ezek a metabolitok már nem rendelkeznek bioaktivitással [5].

A kurkumin nanoformulák olyan immobilizált kurkuminok, amiknek az a célja, hogy a hatóanyag minél nagyobb mennyiségben bejusson a sejtekbe. Az immobilizálás történhet szilárd hordozóra történő adszorpcióval (pl. mágneses nanorészecskék, arany nanorészecskék, szilikagél nanorészecskék, stb.), csomagolással (pl. lipozómákba, micellákba, stb.), illetve mátrixba ágyazással (pl. lipidekbe diszpergálással, nanogélek, kalcium-alginát nanorészecskék, stb.) [15]. Azonban az immobilizált kurkuminok hatékonyságát nem lehet összehasonlítani, ugyanis a bioaktivitásuk sok tényezőtől függ, és az irodalomban a hatás és a hatóanyag koncentrációja közötti összefüggés nem került feltérképezésre [14].

Az iráni kultúrában a kurkumát kígyómarások, pattanások és sebek kezelésére, méregtelenítésre, májbántalmak ellen és féreghatóként használják még napjainkban is. A kurkumin köztudottan antioxidáns, szabadgyök megkötő, gyulladáscsökkentő és antimikrobiális hatással rendelkezik [16].

A szabad gyökök koncentrációjának megemelkedése gyulladásos választ vált ki a szervezetben, amit oxidatív stressznek nevezünk. A kurkumin, oxidálva a szervezetben található szabad gyököket, csökkenti az oxidatív stressz mértékét, ezen felül, mivel hatást gyakorol a sejtek közötti kommunikációra a gyulladás kialakulásakor, gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezik [5]. Az érfalak gyulladásos válasza elsőként védő szereppel rendelkezik, azonban ha a gyulladásos állapot hosszú időn át van jelen, előidézhetheti a koleszterin lerakódását. Egy másik ok, hogy a nitrogén-oxid gyökök jelenléte a koleszterin oxidációjához vezethet, és a folyamat terméke lerakódhat az erek falára, ami érlelmeszesedést idézhet elő. A szívinfarktus egyik fő előidézője a koszorúerek elmeszesedése. A kurkumin hatást gyakorol az érfalak gyulladásos állapotára, ezen felül antioxidáns hatása miatt képes meggátolni a koleszterin lerakódását az erekben, csökkentve az érlelmeszesedést és a szívinfarktus kialakulásának kockázatát. A kurkumin hatását a keringési rendszerre klinikai teszteknek is alávetették. Többek között a kurkumin hatását tanulmányozták a szívinfarktusos betegek felépülésére. A szívinfarktus következtében az szívmuscle sejtek szabad gyök termelése megemelkedik, ami oxidatív stresszhez vezet. A kutatásból kiderül, hogy a kurkumin oxidálta a szabad gyököket, ezáltal csökkentette a szívmuscle szövetben fellépő gyulladás mértékét, és elősegítette a gyógyulást [17].

A kurkumin gyulladáscsökkentő hatását különböző betegségekben szenvedő pácienseken is tesztelték. Ötven bélgyulladásban szenvedő alany napi 3 g tiszta kurkuminnal kezeltek négy héten át, vagy placebóval. A kurkuminnal kezelt betegek 58%-a teljesen meggyógyult, míg a placebóval kezelt csoportban a felgyógyulás aránya 0% volt. Az elmúlt három évtizedben összesen nyolcszáz térdízületi gyulladásban szenvedő betegen tesztelték a kurkumint (tiszta, illetve nano formában egyaránt), más gyógyszereket is bevonva. Az eredmények

minden esetben azt mutatták, hogy a hatóanyagok együttesen képesek enyhíteni az ízületi gyulladással járó tüneteket. Hasonló eredményeket értek el reumában szenvedő pácienseken is. Negyvenhárom vesetranszplantáción átesett beteget vagy kurkumin és kvercetin (polifenol) keverékével kezeltek, vagy placebóval. Az eredmények azt mutatják, a kurkuminnal is kezelt csoport esetében kisebb volt a gyulladásos válasz, és nagyobb volt a szervbefogadási hajlam. Gyulladásos szembetegségben szenvedő alanyok kurkumint vagy kurkuma kivonatot tartalmazó szemcseppet kaptak. A kurkumin-tartalmú készítmények jelentős javulást mutattak [18].

A kurkumin hatással van az idegrendszeri betegségekre. Egyes betegségek (Alzheimer-kór, Parkinson-kór stb.) kialakulása annak köszönhető, hogy fehérje aggregátumok keletkeznek az idegsejtek felületén, amik meggátolják a megfelelő jelátvitelt az agyi szövetben. Az aggregátumokat kialakító fehérje molekulákhoz a kurkumin kötődni tud. Oláh és társ. által végzett szimulációk azt feltételezik, hogy a kurkumin enol-tautomérje hozzákapcsolódik a fehérjéhez, majd mikor a tautomér egyensúlynak megfelelően diketo-konformerré rendeződik át, előidézi a fehérje leválását az aggregátumról [19]. A szabad kurkumint többféle formában is tesztelték Alzheimer-kórban szenvedő betegek esetében, viszont egyik esetben sem mutatott változást a placebo csoporthoz képest. Ezzel szemben, demenciában szenvedő idős betegeken is tesztelték a kurkumin lipidbe diszpergált nanoformuláját. Egyszeri dózist követve, javította az alanyok koncentrációs képességeit, négy hetes terápiát követően javította a szellemi munkavégző képességet, illetve csökkentette a betegek koleszterin-szintjét a vérben [18].

A metabolikus szindróma egy olyan állapot, ami elősegíti a komolyabb betegségek kialakulását: diabéteszt és infarktust. A metabolikus szindróma négy rizikófaktorból tevődik össze: inzulin-rezisztencia, magas koleszterinszint, magas vérnyomás és elhízás [5]. A kurkumin II-es típusú diabéteszben szenvedő betegek esetében csökkentette a vércukorszintet és a koleszterinszintet, elhízott alanyok esetében pedig a BMI-t [14].

A kurkumin antimikrobális hatását AIDS-ben, gyomorfekélyben és COVID-19-ben szenvedő betegeken is tesztelték. A *Helicobacter pylori* baktérium által okozott gyomorfekélyes betegek esetében, noha minimális antioxidáns hatást kifejtett, sem gyógyulást, sem pedig tünet enyhülést nem okozott. HIV-vel szemben *in vitro* jó eredményeket mutatott, azonban a klinikai tesztek során semmiféle gyógyhatást nem fejtett ki [18]. A nanomicellába csomagolt kurkumint enyhe és súlyos állapotban lévő COVID-19-cel fertőzött alanyokon is megvizsgálták. A nanokurkuminnal kezelt csoportok esetében jelentős javulást idézett elő, és az elhalálozási arány is jelentősen kisebb volt a placebóval kezelt csoporthoz viszonyítva. A kurkumin gyógyhatása feltehetőleg annak köszönhető, hogy a vírus erős gyulladásos választ generál, amit a kurkumin csökkenteni tudott [20]. A vegyület hatását malária, influenza és *Candida* szájgomba ellen is megvizsgálták állatokon, viszont klinikai teszteknek egyelőre nem vetették alá. Többféle *Candida* fajjal megfertőzött egerek esetében

csökkentette a fertőzés mértékét [21]. Influenzával megfertőzött egereken pedig csökkentette a tüdőszövet károsodását, és növelte az immunválaszt [22]. Maláriával megfertőzött egereken pedig növelte az immunrendszer választ, és csökkentette a gyulladás mértékét [23].

A kurkumin hatását a sebgyógyulásra radioterápiás kezelésben részesülő, mellrákban szenvedő betegeken is megvizsgálták. A sugárzás okozta bőrirritációt jelentősen csökkentette, és csökkentette a gyulladás mértékét [18]. A kurkumin mustárgáz okozta bőrirritációra gyakorolt hatását negyven háborús veteránon vizsgálták. Az alanyok esetében nőtt az antioxidáns hatású enzimek működése, és a viszketéses tünetek is megszűntek [24].

Az addig felsorolt gyógyhatások mellett, a kurkuminnak méregtelenítő hatása is van. Háromszázötven arzénmérgezést kapott alanyon helyreállította az arzén okozta kárt az örökítőanyagban, ezen felül antioxidáns hatása révén csökkentette a szabad gyökök mennyiségét. Túlzott alkoholfogyasztást követően, csökkentette az acetaldehid koncentrációját a vérben. Tumorelles hatásáról is készültek klinikai vizsgálatok, azonban regressziót egyetlen esetben sem okozott. [18].

A kurkumint bioaktivitását napjainkban is vizsgálják. A WHO adatbázisa szerint, a jelenleg is folyamatban lévő klinikai tesztek leukémiás, rákban (csontvelő, prosztatata, tüdő, stb.), vesebetegségben, illetve emésztőrendszeri betegségben szenvedő alanyokon történnek.

1.2. Kurkuminok a szerves (foto)elektronikában

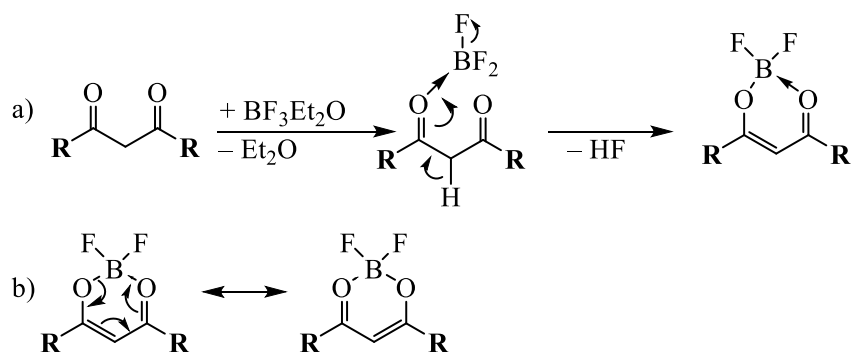
Az 1970-es években fény derült arra, hogy a szerves vegyületek is képesek félvezető szerepet betölteni. A szerves vékonyréteg-tranzisztorok, napelemek és diódák előállításához kevesebb fosszilis anyagot igényel, csökkentve az ökológiai lábnyomot. A szerves félvezetők olyan molekulák, amelyek kiterjedt konjugációs rendszerrel és nagy dipólusmomentummal rendelkeznek [25]. Az elektronvándorlás a heterojunkció útján történik. Az elektrondonor molekulák könnyen ionizálódnak, míg az akceptorok könnyen vesznek fel elektront. Fény általi gerjesztés következtében az elektrondonor molekula HOMO pályájáról egy elektron az akceptor molekula LUMO pályájára vándorol. A donor molekula pozitív töltésű lesz, ő anódként, míg az akceptor molekula negatív töltésű lesz, így ő katódként fog viselkedni [26].

A kurkumin analógok enol-tautomérje kétfogú ligandumként viselkedik, számos fémmel (pl. titán, cink, uránium, stb.) és metalloiddal (pl. bór, stb.) koordinatív vegyületet képez. A hidroxil-csoport oxigénje képes kovalens jellegű kötések kialakítására, míg a keto-csoport az egyik nemkötő elektronpárjával datív kötést tud kialakítani [27].

A BODIPY-típusú fluorofór festékek olyan bór-difluorid komplexek, amik abszorpciós hullámhossza infravörös-közeli, emissziós hullámhossza pedig a látható tartományon belül széles spektrumot ölel fel. A HOMO és LUMO pályáik közötti energiakülönbség alacsony, a gerjesztési energia nagysága a használt oldószertől jelentősen függ. A molekulák egy kelát gyűrűből állnak, amit körbevesznek az aromás elágazások.

A bóratom három kovalens kötés kialakítására képes, így az egyik p-orbitálja telítetlen marad. E végett, erős elektronakceptor jelleggel rendelkezik, viszont olyannyira felfogja az elektront, hogy az elektronvándorlás a molekulák között nem valósul meg. Ezzel szemben, a tetrakoordinált bórkomplexekben a bór ligandumtere telített, a molekula affinitása kisebb. Az akceptor molekulák egy elektron felvételében gyökianionokká válnak; a kelát gyűrű delokalizált π -elektronfelhője pedig képes a párosítatlan elektront befogadni [25,28]. A kurkuminok BF_2 -komplexeit az infravörös és kék tartományú elektromágneses sugárzás gerjeszti. Az általuk elnyelt és emittált fotonok emissziója 40-80 nm-rel nagyobb, mint a kurkuminok esetében [11]. Donor-akceptor-donor (D-A-D) rendszert alkotnak. A két aromás elágazás kiterjedt konjugált rendszere lehetővé teszi az egyik elektron leszakítását, a kelát gyűrű pedig képes felvenni a leszakadt elektront [28]. A DFT elmélettel számított molekula orbitálok alakja és elhelyezkedése alátámasztja ezt a feltevést: a HOMO pályák az aromás elágazásokon oszlanak szét, azonban a LUMO pályák inkább a kelát gyűrűre tömörülnek [11].

A kurkuminok BF_2 -komplexei két közelítéssel is előállíthatók. Az első út az aldol-kondenzációs közelítés, amely során elsőként az acetilacetont komplexáljuk BF_3 -eteráttal, majd pedig amin-katalizált aldol kondenzációba visszük a megfelelő benzaldehid származékkal (lásd. 1.1. fejezet, 6. ábra). A másik közelítés során az előállított kurkumin analógot komplexáljuk BF_3 -eteráttal. A reakció mechanizmusát a 9.a. ábra szemlélteti. A folyamat első lépése során ligandumcsere történik, a bórhoz koordinálódó éter helyét a kurkumin analóg keto-csoportja veszi át. Mivel a központi metalloid telített ligandumtérrel rendelkezik, ezért a folyamat a disszociatív ligandumcsere mechanizmusát követi. Ezt követően, a diketon *mezo*-helyzetű metilén-csoportjáról leszakad egy proton, aminek hatására a ketocsoport a szén-oxigén π -kötését rátolja az oxigén-bór koordinatív kötésre, ami egy bór-fluor kötés hasadásához vezet. Mivel a bóratom ligandumtere nem telített, a diketon másik keto-csoportjában található sp^2 -es hibridállapotú oxigénatom az egyik nemkötő elektronpárjával a bóratomhoz koordinálódik, ami a kelát gyűrű kialakulásához vezet. A kelát gyűrű a belső rezonanciája miatt, a kialakult szerkezet nagy stabilitással rendelkezik (9.b. ábra) [29].



8. ábra: diketonok BF_2 komplexálásának a mechanizmusa (a),
illetve a BF_2 -kelát rezonáns határszerkezetei (b)

A fotokatalizátorok olyan félvezetők, amik elektromágneses sugárzás jelenlétében gyökös mechanizmussal végbemenő redox reakciókat katalizálnak. A fotonok gerjesztett állapotba viszik a molekulát, mire a molekula elektronfelhőjéről elektron távozik. Ezeket az elektronokat felfogják a levegő O_2 molekulái, mire töltéssel rendelkező oxid gyökök keletkeznek, amik reagálva a szerves anyagokkal, lebontják azokat.

A TiO_2 nanorészecskék olyan félvezetők, amik bizonyítottan fotokatalitikus hatással rendelkeznek. Viszont gerjesztéshez szükséges fotonok hullámhossza az UV-tartományban található, ezért a napfény csak kis mértékben tudja aktiválni a lebontási folyamatot. Azonban a részecskék felületére felvihetők olyan szerves molekulák, amik alacsony gerjesztési energiával rendelkeznek, így a fotokatalitikus folyamatot akár a napfény is beindíthatja. A kurkumin növényi eredetű, extrakciója könnyen kivitelezhető. A kék tartományban található fotonokkal is gerjeszthető, és a hidroxil-csoportjai révén könnyen megkötődik a TiO_2 nanorészecskék felületén. Abau-Gamra és társa a metilénkék festék fotokatalitikus lebontását tanulmányozta kurkuminnal módosított TiO_2 nanorészecskéket alkalmazva fotokatalizátorként. A kurkumin elszívta a TiO_2 nanorészecskékről leszakadó elektronokat, ezzel növelve a lebontás hatékonyságát. A kurkuminozott TiO_2 nanorészecskék esetében nőtt az abszorpciós maximum a szabad nanorészecskééhez képest, és nőtt a lebontás reakciósebessége is [30].

A szerves molekulák elektroanalitikai úton történő vizsgálata nagy figyelemnek örvendett az elmúlt két évtizedben. A kidolgozott módszerek a ciklikus voltammetrián alapszanak. A módszer lényege, hogy minden szerves molekula más potenciál értéken oxidálódik, ezért a minőségi információt az adott vegyület redox potenciálja fogja jelenteni, míg a mennyiségi információt a mért áramintenzitás-változás. A legtöbb szerves molekula oxidációra hajlamos, e végett a legtöbb átalakulás az anódos ciklusban lesz megtalálható. A folyamatra leginkább a heterogén katalízisre jellemző tényezők vannak hatással: a szubsztrátum diffúziója a katalizátorhoz, a katalizátoron található aktív centrumok száma, stb. E célból, elterjedté vált olyan elektródok használata, aminek a felületére valamilyen fémion-polimer komplexet immobilizálnak. Egyrészt, mivel megnő a katalizátorfelület, növekszik az aktív centrumok száma, másrészt elkerüljük a fémion beoldódását az oldatba. A polimerbe ágyazott Ni^{2+}/Ni^{3+} ionpár kiváló reverzibilis elektroncserét biztosít bázikus közegben [31]. A nikkel egy 2-es koordinációs számú komplexet képez a kurkuminnal. Elektromos feszültség hatására a nikkel-kurkumin komplexek polimerizálódni kezdenek (9. ábra). Bázikus közegben a kurkumin egyik hidroxil-csoportja deprotonálódik. A keletkező fenoxil-anion feszültség hatására feltehetőleg egy elektront veszít, így az oxigénatom szinguletté válik. Az aromás gyűrű delokalizált elektronfelhője átad egy elektront az oxigénnek, mire a szingulett elektronszerkezet a teljes gyűrűre kiterjed. Az oldatból egy hidroxil ion lehasítja a metoxi-csoportból a metilcsoportot, mire egy metanol távozásával ismét egy fenoxi-anion lesz megfigyelhető. Feszültség hatására az aromás gyűrűből távozik a szingulett elektron, és az oxigén nemkötő elektrópárjával kettős kötést fog kialakítani a szénvázal. A folyamat terméke egy ún. orto-kinon, ami rendkívül instabil

vegyület, ezért más kurkumin molekulákkal összekapcsolódva, végezetül egy polimerláncot fog kialakítani [32]. A nikkel-kurkumin komplexszel módosított üveg grafitelektród hatékonynak bizonyult kisebb szénláncú alkoholok (pl. metanol, etanol, propanol, butanol, glicerín, stb.), cukrok (fruktóz, glükóz, stb.) és gyógyszerek (pl. indometacin, mefenaminsav, diklofenák, amoxicillin, stb.) pontos mennyiségének a meghatározására [31].

Az 1860-as években Schlumberger felfedezett egy vörös festéket, amit rozocianinnak nevezett el. A vegyületet úgy állította elő, hogy a kurkumin etanolos oldatához bórsavat adott, egy erős ásványi sav jelenlétében. Akkoriban még a kurkumin szerkezete nem volt ismert. A rozocianin a kurkumin bórral kialakított 2-es koordinációs számú komplexe. A komplexben a bór két kovalens és két datív kötést alakít ki, e végett a komplex pozitív töltésű. Előállításától függően, ellenionként szolgálhat klorid vagy hidrogén-szulfát egyaránt. A vegyület zöldes-fekete, fémesen csillogó kristályokkal rendelkezik, viszont oldatban mélyvörös. Intenzív színe miatt, spektrofotometriás méréssel, akár ppm nagyságrendű bór is kimutatható egy mintában [33].

1.3. A DFT elmélet

Douglas Hartree 1920-as évekbeli munkássága leginkább a független részecske modell felépítéséről és bizonyításáról szól. A független részecske modell célja az volt, hogy egy olyan közelítést nyújtson, aminek segítségével a Schrödinger egyenlet megoldható sokelektronos kvantummechanikai rendszerek esetében [34]. A modell szerint az elektron egy olyan erőterben mozog, amit az elektronok és az atommagok közötti, illetve az elektronok egymás közötti kölcsönhatásai hoznak létre. Az elektronokat atomi orbitálokra helyezi, ezért a számítások hullámfüggvény-alapúak, amiket a Slater determinánsok segítségével közelít meg. Az elektron-elektron kölcsönhatásokra csak úgy tekint, mint egy átlagos külső potenciálra, tehát mint egy erőre, ami hatással van az elektron potenciális energiájára, és minden elektron esetében megegyező. Az elmélet kidolgozásakor a Born-Oppenheimer közelítést is felhasználta. A Born-Oppenheimer közelítés szerint az atommagok mozgása elhanyagolható az elektronok mozgásához képest, ugyanis a tömegük között jelentős különbség található. Mivel az elektron-elektron kölcsönhatásoktól jelentősen eltekint, ezért a Hartree által kidolgozott *ab initio* modell csak kis molekulákon végzett alapállapotbeli számítások esetében képes pontos eredményt adni [35].

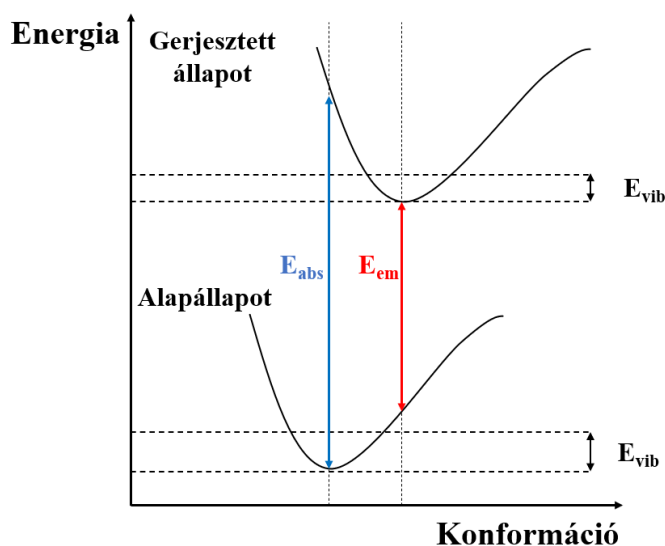
Az 1940-es években Pierre Hohenberg és Walter Kohn a Hartree-Fock módszert felhasználva kifejlesztette a DFT (Density Functional Theory - Sűrűségeloszlási Függvény Elmélet) elméletet, ami két fő alapelven nyugszik. Az első alapelv szerint a molekula teljes energiája meghatározható az elektronok eloszlási függvénye szerint. A második alapelv pedig kimondja, hogy a sűrűség eloszlás megadja a külső potenciált, egy – az atommagok és az elektronok közötti kölcsönhatásból eredő – állandóban különbözve. Tehát a Hartree-Fock módszerhez viszonyítva, a DFT elmélet nem hullámfüggvény, hanem sűrűségeloszlási függvény alapú, és az elektronok közötti kölcsönhatásra nem egy átlagos külső állandóként, hanem az elektronok eloszlási sűrűségétől függő tényezőként tekint [36].

Napjainkra a DFT elméletet széles körben alkalmazzák molekula konformációk meghatározására alapállapotban, illetve a molekulák fotogerjesztésének a tanulmányozására. Utóbbihoz a DFT elmélet időfüggő változatát, a TD-DFT elméletet alkalmazzák, figyelembe véve, hogy egy molekula néhány pikoszekundumot tölt gerjesztett állapotban. A TD-DFT elmélet az időfüggő Schrödinger egyenlet megoldására egy közelítés. A TD-DFT elmélet alkalmazásakor, a molekula gerjesztett állapota a Jablonski diagram segítségével írható le (10. ábra). A gerjesztési energiát a gerjesztett állapotban lévő molekula és az alapállapotban lévő optimalizált konformációjú molekula képződéshőjének a különbségéből kerül meghatározásra. A módszert a 2 egyenlet szemlélteti, ahol E_{abs} a gerjesztéshez szükséges foton energiája, $E_{\text{GÁ}}$ a gerjesztett állapotba jutó molekula képződéshője, $E_{\text{AA-OPT}}$ az optimalizált konformációjú molekula képződéshője alapállapotban.

$$E_{\text{abs}} = E_{\text{GÁ}} - E_{\text{AA-OPT}} \quad (2)$$

Az emissziós energia, tehát az alapállapotba visszajutó molekula által leadott foton energiája, az pedig a gerjesztett állapotban, a konformáció változáson átesett molekula képződéshőjének és az alapállapotba visszajutó molekula képződéshőjének a különbségéből kerül meghatározásra. A módszert a 3 egyenlet szemlélteti, ahol E_{em} az emittált foton energiája, $E_{\text{GÁ-OPT}}$ az optimalizált konformációjú molekula képződéshője gerjesztett állapotban, E_{AA} az alapállapotba jutó molekula képződéshője [37].

$$E_{\text{em}} = E_{\text{GÁ-OPT}} - E_{\text{AA}} \quad (3)$$



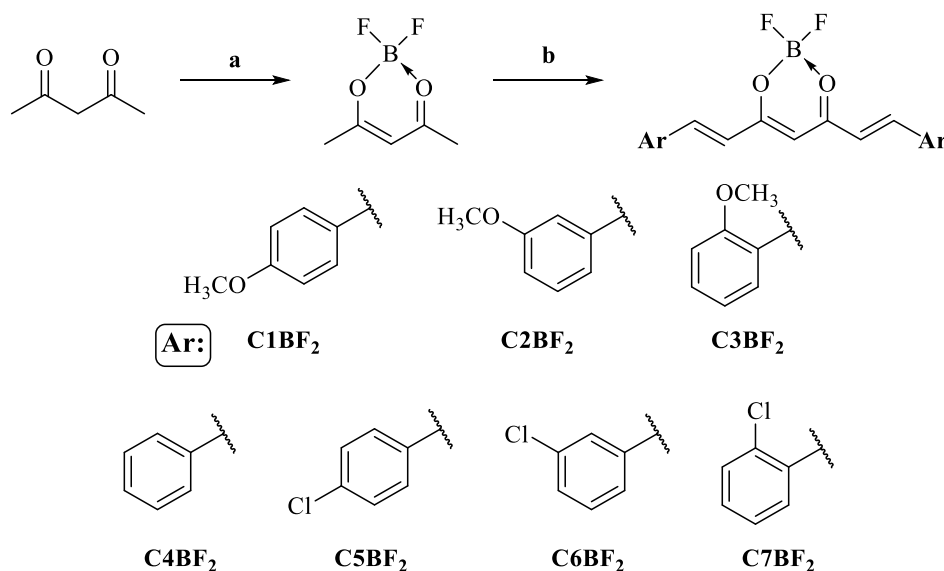
10. ábra: a molekula fotogerjesztését ábrázoló Jablonski diagram [37]

2. Kísérleti rész

2.1. A kutatás célja

A kutatás célja a kurkumin analógok BF_2 -komplexeinek a szintézise a lehető legnagyobb hozammal és tisztasággal, majd pedig az előállított vegyületek fotofizikai és antibakteriális tulajdonságainak tanulmányozása, illetve a kísérleti adatok alátámasztása kvantummechanikai számításokkal, aminek alapját a DFT elmélet képezi. A kutatás fő célja a kurkumin analógok BF_2 -komplexei esetében tanulmányozni a szolvatokrómiát, a lehetséges alkalmazási formákat, illetve az aromás gyűrűn található szubsztituensek elektronküldő effektusának és helyzetének hatását a vegyületcsoport fotofizikai tulajdonságaira.

2.2. Szintézisek



11. ábra: a szintézis menete és az előállított kurkumin BF_2 analógok;

a: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, r.t., 16 h; **b:** aromás aldehyd, $\text{B}(\text{O}i\text{Bu})_3$, BuNH_2 , EtOAc , r.t., 16 h;

A 11. ábrán látható vegyületeket két szintetikus úton is törekedtünk előállítani. Elsőként a széles körben alkalmazott Pabon-féle közelítés szerint jártunk el, ami abból áll, hogy a megfelelő kurkumin analógot szintetizáljuk, majd pedig ezt komplexáljuk $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -tal, hogy megkapjuk a megfelelő kurkumin analóg BF_2 -komplexét. A szintézis során a Gál és társ. által alkalmazott mennyiségekkel és kiindulási anyagokkal dolgoztunk, annyi módosítással, hogy koszolvensként nem triizopropil-borátot, hanem tri-n-butil-borátot és bázisként nem izopropilamint, hanem n-butilamint használtunk. [11]. Ehhez egy, reflux hűtővel és olajcsapdával felszerelt kétnyakú gömblombikba 7,2 molekvivalens (ekv.) bórsavanhidridet feloldottunk 5 ekv. etil-acetát és 3,6 ekv. tri-n-butil-borát elegyében, majd fél óra olajfürdőn történő refluxálást követően hozzáadtunk 8 ekv. acetyl-acetont. Az elegyet további fél órát refluxáltattuk, majd hozzáadtuk 3,6 ekv. 20-30 mL etil-acetátban feloldott aromás aldehydet (jelen esetben benzaldehydet és p-nitrobenzaldehydet). További fél órát

kevertettük, hogy az aldehid megfelelő mértékben elegyedjen/beoldódjon, és ezt követően cseppenként hozzáadtunk 3,6 ekv. n-butilamint. Az elegyet további két órát refluxáltuk, majd éjszakára szobahőmérsékleten kevertetni hagytuk. A reakcióelegyet 15 mL 1:1 arányban hígított HCl oldattal főztük, hogy a kurkumin bór-oxid-komplexét és koszolvensként használt tri-n-butil-borátot hidrolizáljuk. Ezt követően az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, majd egy elválasztótölcsérbe öntöttük. A keletkező emulzió végett telített NaCl oldatot adtunk a tölsér tartalmához. A felső szerves fázist elválasztottuk az alsó vizes fázistól, és az alsó vizes fázist még kétszer 15 mL etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat egyesítettük, Na_2SO_4 -on szárítottuk, majd vákuumbepárlón (50°C , 330 mbar) az oldószert ledesztilláltuk. A kapott bruttó reakció elegyet tömegspektrometriás elemzés alá vetettük (APCI+), amiből kiderült, hogy egyik esetben sem keletkezett termék (Függelék F1. és F2 ábra).

A molekulaionok tömegéből arra a következtetésre jutottunk, hogy mint a benzaldehid, mint a p-nitro-benzaldehid esetében egy kondenzációs termék butilaminnal képezett iminje keletkezett. Ezek a termékek arra engedtek következtetni, hogy az intermediéreként keletkező acetilaceton-bór-oxid komplex a benne található pozitív töltésű bóratom miatt nukleofilekerek túlzottan érzékeny (leginkább a kondenzáció során keletkező vízre, stb.). A bórsav-anhidrid komplexekben a bór két koordinatív és két kovalens jellegű kötést alakít ki, ami elektron hiányossá teszi a centrális metalloidot. Ezért egy olyan bórvegyülettel láttuk szükségét komplexálni az acetil-acetont, amiben a bóratom ligandumtere telített, így stabilabbá válik nukleofilekkel szemben. Ilyen acetil-aceton komplex az acetil-aceton BF_2 -komplexe, amiben a bóratom három klasszikus kovalens jellegű kötést (két B–F és egy B–O), és ezen felül egy $\text{O} \rightarrow \text{B}$ datív kötést alakít ki, aminek köszönhetően a bóratom stabil oktettt vegyértékhéj-szerkezettel rendelkezik, ami csökkenti a komplex elektrofilitását. A keletkező kelát belső rezonanciája pedig tovább növeli az ACACBF_2 stabilitását. A Pabon módszer során a bór-oxid komplex stabilitása argon atmoszférával növelhető, de ezzel a közelítéssel Gál és társ. 35%-os teljes hozamot ért el az általunk is előállított C1BF_2 vegyület esetében, míg a C5BF_2 ez az érték 10% volt [11].

A második szintetikus út a Rao-féle közelítés volt, amely során elsőként az acetilaceton BF_2 -komplexét (ACACBF_2) állítottuk elő, majd ezt vittük amin-katalizált aldol kondenzációs reakcióba a megfelelő aromás aldehiddel, hogy megkapjuk termékként a megfelelő kurkumin analóg BF_2 -komplexét. A szintézis során az Obregón-Mendoza és társ. által alkalmazott mennyiségekkel és kiindulási anyagokkal dolgoztunk, annyi módosítással, hogy a koszolvensként alkalmazott tri-n-butil-borát vízre történő érzékenysége miatt inert reakcióközeget alkalmaztunk, illetve Na_2SO_4 -on szárított oldószerben végeztük a szintézist [13].

Követve a Rao-féle módszert, elsőként a szinten ACACBF_2 -t került előállításra. Ehhez 1 ekv acetilacetont és 1 ekv 30%-os $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dietiléteres oldatát beoldottuk kb. 50 mL diklórmétánba (DCM), majd szobahőmérsékleten éjszakára kevertetni hagytuk. Másnap az elegyről vákuumbepárló alkalmazásával (50°C , 980 mbar) ledesztilláltuk az oldószert és a visszamaradó bruttó reakció terméket még kétszer toluollal

ledesztilláltuk (50°C, 110 mbar), hogy a visszamaradó BF_3 -tól és egyéb szennyeződésektől a lehető leginkább mentesítsük a terméket. A desztillátumot ezt követően fagyasztóba tettük éjszakára, és a termék kikristályosodott. A termék keletkezését tömegspektrometriásan igazoltuk (F3. ábra). A szintézist háromféleképpen is kivitelezтік. Elsőként nem használtunk inert atmoszférát sem száraz oldószert, csak a lombikot alufóliával beburkoltuk, hogy védjük a közvetlen fénytől, ami meggátolja az éter gyökös bomlását. Másodszor szintén nem alkalmaztunk inert reakcióközeget, de oldószerként toluolt használtunk DCM helyett. A harmadik variáció esetében száraz DCM-t használtunk oldószerként, és inert reakciókörülményeket is biztosítottunk a szintézisnek. A hozam toluolban volt a legkisebb (26%), ami feltehetőleg azzal magyarázható, hogy a kiindulási anyagok rosszul oldódnak aromás oldószerekben. A két DCM-os szintézis esetében rendre 76% és 74%-os hozamot értünk el. Az irodalom szerint a tiszta ACACBF_2 halványsárga tűkristályos vegyület [13], ami az inert és száraz reakcióközeg esetében igaz volt a termékre, azonban csak a fénytől védett reakcióelegy esetében, a kikristályosodó termék, noha túszerű kristályokkal rendelkezett, de a színe vöröses-lila volt, ami arra enged következtetni, hogy az anyag nem volt tiszta, feltehetőleg peroxidokkal szennyezett.

Ezt követte a szintézis második része, amely során az előállított komplexet vittük amin-katalizált aldol kondenzációs reakcióba a megfelelő aromás aldehiddel. Ehhez 1 ekv. szintont feloldottunk 30 mL száraz etil-acetátban, hozzáadtuk a 2 ekv. mennyiségű aromás aldehidet, majd az oldatot argonnal átbuborékolatott 250 mL-es gömblombikba adagoltuk. Az elegyet fél órán át kevertetni hagytuk, majd argon áram alatt hozzá adtunk 6 mL tri-n-butil-borátot. Az elegyet további fél órán át kevertettük, majd cseppenként hozzá adtunk 1 ekv. butilamint. A reakciót éjszakára szobahőmérsékleten kevertetni (550 rpm) hagytuk. Csökkentve a termék oldékonyságát a reakcióelegyben, másnap a szintézist kb. 20 mL desztillált vízzel kevertettük egy órát, hogy a koszolvens tri-n-butil-borátot hidrolizáljuk.

A szintézist elsőként inert reakcióközeg illetve koszolvens nélkül is elvégeztük, azonban a szinton kicsapódott, és VRK-n vizsgálva (etil-acetát és petroléter 2:1 elegyét alkalmazva eluensként) termék keletkezését nem figyeltük meg. A szintézist a C_6BF_2 vegyület esetében száraz toluolban is elvégeztük. A hozam 2%-kal volt kisebb, mint etil-acetátban, e végett az aldol kondenzáció során akár toluol is alkalmazható oldószerként, abban az esetben, ha a benzaldehid származék is jól oldódik toluolban. A szintézist nitro-szubsztituált benzaldehid származékokkal is megpróbáltuk kivitelezni, azonban a megfelelő BF_2 -komplex egyik esetben sem keletkezett (F4. ábra).

A szubsztituensek elektronküldő effektusa azonban befolyásolja a reakció hozamát. A benzaldehid és a metoxi-analógok esetében egyöntetűen 10-20%-kal nagyobb hozam volt megfigyelhető, mint a klórszármazékok esetében. Mivel a klórozott benzaldehid származékok *in situ* beoldódtak a száraz oldószerbe, ezért feltehetőleg a klórozott benzaldehid-származék és a butilamin kondenzációjából keletkező intermediér imin kevésbé stabil elektron szívó szubsztituensekkel, ugyanis ebben az esetben a $\text{C}=\text{N}$ kettős kötésben

található szénatomon kisebb az elektronsűrűség, e miatt túlzottan megnő az elektrofilitása, és az ACACBF₂ konjugált bázisánál gyengébb nukleofilekkel is (pl. a kondenzáció során keletkező víz, stb.) reakcióba léphet szobahőmérsékleten, ami csökkentheti a hasznos termék keletkezésének arányát, vagy csökkentheti a reakciósebességet.

2.3. Az előállított vegyületek szerkezetvizsgálata

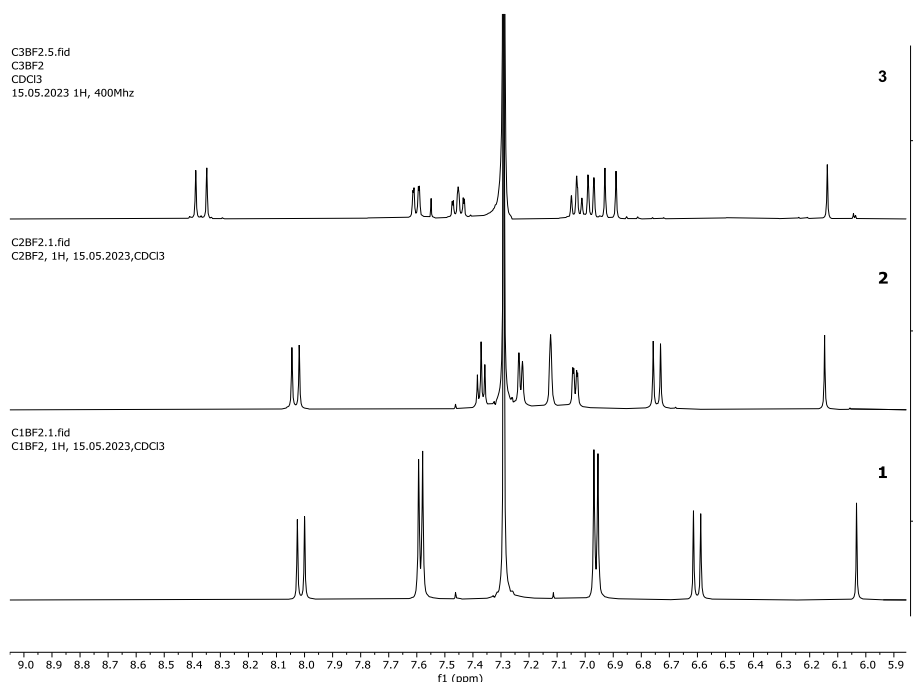
A szintetizált kurkumin analógok BF₂-komplexeinek a szerkezetét tömegspektrometriás módszerrel (MS) tanulmányoztuk, APCI (+) ionizációt alkalmazva. A spektrumokban a molekula ion csak kis intenzitással volt jelen. A C1-C5BF₂ komplexek esetében a fő fragmentációs folyamat során egy fluoratom szakadt le a kelát gyűrűről. Ez a fragmentációs folyamat eleget tesz a Stevenson-szabálynak, ugyanis az általunk szintetizált kurkumin analógok BF₂-komplexeiben a molekulát alkotó atomok közül a bóratom rendelkezik a legkisebb elektronegativitással, e végett a pozitív töltés rajta lesz a legstabilabb. A C6BF₂ és a C7BF₂ komplexek esetében nem ez a fragmentációs folyamat eredményezte az alapiont. A két vegyület esetében az egész BF₂ fragmentum szakadt a molekula ionról, ami az O–B kötés gyengülése miatt történhetett, amit a klóratomok elektron szívó effektusa idézhetett elő. A klórvegyületek esetében megfigyelhetők a klór izotópeloszlásából (³⁵Cl: 75%, ³⁷Cl: 25%) eredő, a névleges tömegűnél 2-vel nagyobb tömeg-töltés aránnyal rendelkező fragmens ionok jelenléte egyaránt.

A szintetizált vegyületekre egydimenziós ¹H NMR, ¹¹B NMR, ¹³C NMR és ¹⁹F NMR, illetve kétdimenziós ¹H – ¹H COSY és ¹H – ¹³C HMQC NMR spektrumokat is mértünk (F11.-F40. ábra). A ¹H NMR és a ¹³C NMR spektrumokban a molekulák nagy mérete ellenére kevés jel figyelhető meg, ami a molekula szimmetrikus szerkezetével magyarázható. A spektrumokban egyöntetűen megfigyelhetők az aromás protonok jelei, a kettős kötésekben lévő protonok jelei. A ¹³C NMR-ben a keto- csoportok jelei adják a legnagyobb kémiai eltolódású jeleket, amely értékek megfelelnek a komplexekben található funkciós csoportoknak. A C1-C3BF₂ vegyületek esetében megfigyelhetők a metoxi-csoportok által adott jelek is, amik a legalacsonyabb eltolódással rendelkeznek, mind a ¹H NMR, mind a ¹³C NMR spektrumban, amit a 2D HMQC spektrum is megerősít.

A ¹¹B és a ¹⁹F NMR spektrumokban rendre egy-egy csúcs figyelhető meg, amit a kelát gyűrűben található bóratom, illetve az azonos kémiai környezetben található fluoratomok generálnak. Noha a kelát gyűrű egy sp²-es és egy sp³-as hibridállapotú oxigénatomot tartalmaz, a kelát gyűrű belső rezonanciája miatt csak egy eltolódás figyelhető meg a ¹³C NMR spektrumban 180 ppm környékén, ami a két, azonos kémiai környezetben található keto-csoport jelenlétét támasztja alá. A keto-csoportok eltolódása kisebb, mint a megszokott 200 ppm körüli érték, ami szintén a kelát gyűrűben fellépő belső rezonanciával magyarázható. A *mezo*-helyzetű CH-csoport hidrogénatomja 6 ppm körüli jele is ezt erősíti meg, ugyanis annak ellenére, hogy két oxigénatommal és két fluoratommal szomszédos, az sp²-es hibridállapotú szénatomokhoz kapcsolódó hidrogénatomok közül ez a hidrogénatom adta a legkisebb eltolódású jelet.

A kelát gyűrűt és a szubsztituált benzolgyűrűt összekötő $-\text{CH}=\text{CH}-$ molekularész rendre 6,50 ppm, illetve 8,40 ppm körül adott egy-egy dublettet. A COSY kétdimenziós H-H korrelációs spektrumból kiderül, hogy a két kémiai környezetben található protonok csatolnak egymással. Az eltolódások közötti nagy különbségek miatt a két kémiai környezetben található hidrogénatomok AX spinrendszert alkotnak, amit a jelek alakjában megfigyelhető háztető effektus is alátámaszt. A dublettekben a csatolási állandók értéke 15,6-15,8 Hz között változik, ami egyértelműen transz geometriára utal.

Az aromás gyűrűk által adott jelek száma és a jelek multiplicitása a C_4BF_2 vegyületet kivételével diszubsztituált benzolgyűrű jelenlétére utalnak (12. ábra). Az aromás tartományban adott multiplettek közül néhány esetben meta-csatolások is jelen vannak, a csatolási állandói 1 és 2,5 Hz között változnak. Az aromás tartományban a C_1BF_2 és a C_5BF_2 vegyületek esetében két dublett figyelhető meg, a dubletteket négy-négy hidrogén atommag adta, ami a para helyzeti izomériát támasztja alá. A C_2BF_2 és a C_6BF_2 vegyületek esetében egy tripllett, két dublett és egy szinglett figyelhető meg, ami a meta-helyzetben szubsztituált benzolgyűrű jelenlétét igazolja a molekulákban. A C_3BF_2 és a C_7BF_2 vegyületek esetében két tripllett és két dublett figyelhető meg, amik az orto helyzeti izomériát erősítik meg.



12. ábra: a telítetlen és az aromás régióban adott jelek összehasonlítása a ^1H NMR spektrumok esetében az orto- (C_1BF_2 – 1), meta- (C_2BF_2 – 2) és para- (C_3BF_2 – 3) helyzetben szubsztituált vegyületek esetében

A tanulmányozott metoxi- és klórvegyületek esetében, a szubsztituensekhez közeli protonok az aromás tartomány alacsonyabb eltolódású régióiban, míg a telítetlen szénláncához közeli protonok az aromás régió nagyobb eltolódású tartományaiban adtak jeleket. Ez azzal magyarázható, hogy az sp^2 -es hibridállapotú

szénatomok mentén a benzol gyűrű konjugációba lép a telítetlen β -diketo láncsal, és az elektronvándorlás az aromás gyűrű irányából a kelát gyűrű irányába történik. A C_4BF_2 vegyület esetében az aromás régióban egy multipllett, illetve egy dublett figyelhető meg. A multipllett a meta és para helyzetben lévő, hasonló kémiai környezetben található protonok által egymásra tevődött tripletek eredményezik, amik a meta- és para-csatolások miatt bonyolult multiplicitással rendelkeznek. A dublettet az orto-helyzetben található hidrogénatom adja, ugyanis az aromás gyűrűhöz kapcsolódó telítetlen alifás lánc elektron szívó effektusa csökkenti az orto-helyzetben található protonok árnyékoltságát, ezáltal növelik a protonok kémiai eltolódását.

A szubsztituensek helyzete és elektronküldő effektusa hatással van a kelát gyűrűt alkotó atomok jelének a kémiai eltolódására. A *mezo*-helyzetű CH-csoport a C_6BF_2 vegyület esetében adta a legnagyobb eltolódású jelet, ami a klór elektron szívó effektusára enged következtetni meta-helyzetben. Meta pozícióban a klóratom képtelen a nemkötő elektronpárjaival a teljes molekulára kiterjedő konjugációban részt venni, és csak a $-I$ effektusát képes érvényesíteni, ezáltal elektron szívóvá válik. A nem szubsztituált C_4BF_2 vegyület *mezo*-helyzetű CH csoportjához képest, a C_7BF_2 analóg esetében is 0,5 ppm-el nagyobb eltolódású jel figyelhető meg, azonban ez kisebb, mint meta-helyzetben, ami azzal magyarázható, hogy a klóratom orto-helyzetben már képes részt venni a konjugációban, de a nagy elektronegativitásából eredő erős $-I$ effektusa elnyolmja a $+M$ effektusát, ezért ebben az esetben is elektron szívó effektusú lesz. A C_5BF_2 vegyület esetében a klór elektron küldő, ugyanis a *mezo*-helyzetű CH-csoport jelének eltolódása 0,03 ppm-el kisebb, mint a szubsztituens nem tartalmazó analógé. Ez azzal magyarázható, hogy az aromás gyűrűn található szubsztituensek és a kelát gyűrű között para helyzetben található a legnagyobb távolság, ami ahhoz vezet, hogy a szubsztituensek $-I$ effektusa a meta és para helyzetekhez képest a legkevésbé befolyásolja a szubsztituens elektron küldő effektusát. A *mezo*-helyzetű CH-csoport a C_1BF_2 analóg esetében adta a legkisebb eltolódású jelet, ami arra enged következtetni, hogy a metoxi-csoport elektron küldő effektusa jelentősen nagyobb, mint a klóratomé.

A komplexek szerkezetét DFT elmélettel is optimalizáltuk (F59. ábra). Az optimalizált térszerkezetekben a molekulavázatot alkotó szén- és hidrogénatomok egy síkban találhatók. A bóratom tetraéderez geometriával rendelkezik, ami ahhoz vezet, hogy a fluoratomok kilépnek a molekula síkjából, és a szénvázra merőlegesen helyezkednek el. A központi metalloid tetraéderez geometriája miatt, a két fluoratom elhelyezkedése nem szimmetrikus, ami ahhoz vezet, hogy annak ellenére, hogy a ligandum planáris szerkezettel rendelkezik, az általunk előállított komplexek a C_1 -es szimmetria pontcsoportba sorolhatók, tehát nem rendelkeznek az identitáson kívül más szimmetria műveletekkel. Az optimalizált szerkezetek megerősítik az NMR során tett észrevételeinket. A kelát gyűrűben a két szén-szén kötés hossza (1,40 Å), ezen felül a két szén-oxigén kötés hossza (1,31 Å) is megegyezik, ami alátámasztja a kelát gyűrű belső rezonanciáját. A telítetlen alifás láncban a kettős kötések transz geometriával rendelkeznek, ami növeli a hidrogénatomok közötti távolságot, csökkentve a közöttük fellépő taszítás mértékét.

2.4. A komplexek antibakteriális hatásának a tanulmányozása

Az előállított komplexek antibakteriális hatása az 1. táblázatba került összegzésre. Ahogyan a kísérleti eredmények mutatják, a C2BF₂, illetve a C5BF₂ mind kimagasló eredményeket mutatott a többi komplexhez képest az összes baktériumtörzsszel szemben. A C2BF₂ bizonyult a leghatásosabbnak *E.coli*-val, illetve a *L. monocytogenes*-szel szemben. Utóbbinál mintegy 2 mm-rel mutatott kisebb antibakteriális hatást a gentamicinhez képest. A C5BF₂ mutatta a legnagyobb antibakteriális hatást a *Salmonella enteritidis*-szel és a *Staphylococcus aureus*-szal szemben, mindegyik esetben 5 mm-rel eltérve a gentamicin hatásától. A C3BF₂ pedig jó eredményeket mutatott a *L. monocytogenes* esetében, mintegy 4 mm-rel kisebb gyűrűt létrehozva a pozitív referenciához képest. A komplexek kimagasló antibakteriális hatása a nagy stabilitásukkal és a planáris molekulaszervezetükkel magyarázható [38].

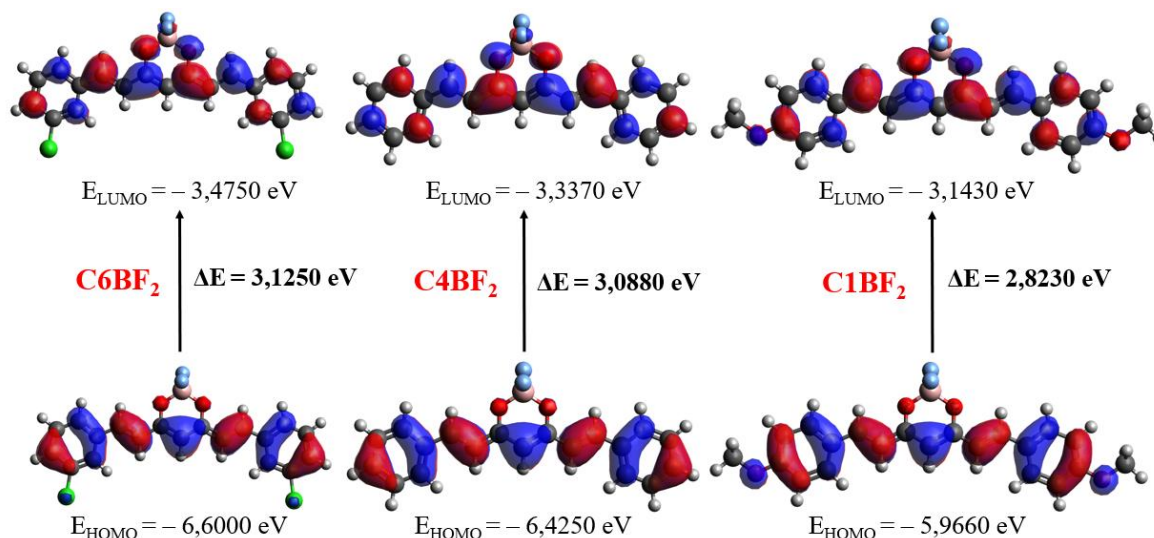
1. táblázat: az agardiffúziós módszer esetében mért inhibíciós gyűrűátmérők

Minta	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13076	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 19114
	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)
1	15,20	14,20	14,50	9,00
	15,70	14,00	15,70	9,50
2	21,00	19,00	19,00	23,50
	20,60	18,90	20,00	24,00
3	13,80	12,50	12,50	21,50
	12,50	12,00	13,00	22,00
4	10,00	9,20	11,50	12,50
	9,30	9,80	10,60	12,20
5	20,00	22,00	20,50	19,50
	20,70	21,60	21,20	
6	-	-	-	-
7	14,00	11,00	16,50	13,60
	13,60	10,60	16,00	14,20
DMSO	-	-	-	-
Gentamicin	29,30	27,50	26,50	25,80
	29,70	27,00	27,00	26,00

2.5. A komplexek fotofizikai tulajdonságainak a tanulmányozása

A kurkuminok BF₂-komplexeiben a kromofór csoport a kelát gyűrűt magába foglaló, aromás, telítetlen β-diketo lánc. Az aromás gyűrűn található szubsztituensek auxokróm csoportként befolyásolják a komplexek fényelnyelését.

Az általunk előállított C₄BF₂ vegyület maga a kromofór csoport, ugyanis az aromás gyűrűn nem tartalmaz szubsztituenseket. A DFT számításokból megtudtuk, a HOMO pálya a leginkább az aromás gyűrűn helyezkedik el, míg a LUMO pálya a leginkább a kelát gyűrűre tömörül. A HOMO és LUMO pályák közötti energiakülönbség DCM-ban $\Delta E = 3,0879$ eV, vagyis standard körülményeket alkalmazva, $\lambda_{\text{abs}} = 454$ nm-es számított fényelnyelést eredményez. Az UV-Vis mérések rávilágítottak, hogy a kromofór csoport két elektronátmenete is kellően nagy valószínűséggel rendelkezik ahhoz, hogy az abszorbancia spektrumon csúcsot adjon. A két abszorbancia maximum között 20-25 nm-es különbség található. A DFT számításokból kiderült, hogy a HOMO és a LUMO pályák közötti S₁ elektron átmenetet a nagyobb hullámhosszon megfigyelhető abszorbancia csúcs adja, azonban a másik észlelt elektronátmenetről a DFT elmélettel végzett számítások nem nyújtottak információt.



13. ábra: szubsztituens elektronküldő effektusának hatása a

komplexek HOMO és LUMO pályái közötti energiakülönbségre DCM-ban

A kísérleti adatokból megtudjuk, hogy a C₁BF₂, C₂BF₂, C₃BF₂ és C₅BF₂ vegyületek S₁ gerjesztésből adódó fényelnyelése DCM-ban nagyobb, mint a kromofór csoporté. Ezzel szemben, a C₆BF₂ és a C₇BF₂ vegyületek esetében ez az érték kisebb. A legkisebb S₁ elektronátmenethez szükséges energiával a C₁BF₂ rendelkezik. Ebben az analógban a HOMO pálya energiája 0,4950 eV-al, míg a LUMO pálya energiája 0,1910 eV-al nagyobb, ami ahhoz vezet, hogy a két molekula pálya közötti energiakülönbség 0,5140 eV-al kisebb, mint a kromofór csoport esetében. Ezzel szemben, a C₆BF₂ vegyület esetében a HOMO pálya energiája 0,1750

eV-al, míg a LUMO pálya energiája 0,1380 eV-al kisebb, mint a kromofór csoporté, ami a HOMO és a LUMO pályák közötti 0,1450 eV-os energia különbség növekedéshez vezet (13. ábra).

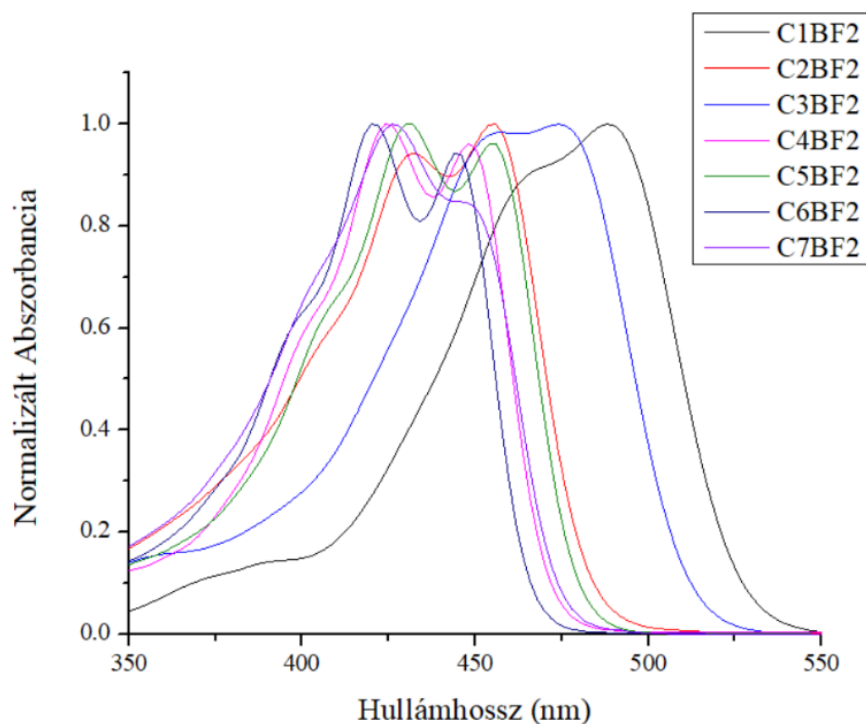
Mind a klór, mind a metoxi auxokróm csoportot tartalmazó analógok esetében, para helyzetben figyelhető meg a legkisebb S_1 gerjesztési energia. Mint ahogyan azt az NMR spektrumokból kiderült, a klór elektron küldő effektusa kisebb, mint a metoxi-csoporté, ami feltehetőleg a klór nagyobb elektronegativitásával (ennél fogva nagyobb $-I$ effektusával) magyarázható.

2. táblázat: a mért abszorpciós és emissziós maximumok, illetve a Stokes-féle eltolódás

Anyagok	Oldószer	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	Stokes eltolódások cm^{-1}
C1BF2	toluol	463, 488	527	51496
	DCM	469, 489	541	63214
	DMSO	393, 498	553	52964
	MeOH	462, 482	550	54954
C2BF2	toluol	433, 457	475 , 499	31862
	DCM	432, 455	506	34560
	DMSO	441, 463	508	34560
	MeOH	429, 450	493	30906
C3BF2	toluol	453 , 474	520	33544
	DCM	458, 474	526	37910
	DMSO	486	550	39372
	MeOH	455, 469	534	31405
C4BF2	toluol	425 , 449	465	46499
	DCM	425 , 449	475	62332
	DMSO	433, 458	485 , 491	60686
	MeOH	421 , 443	476	47110
C5BF2	toluol	409, 430 , 456	471 , 500	48698
	DCM	431 , 456	484	71207
	DMSO	437, 462	491	60763
	MeOH	425 , 449	485	48758
C6BF2	toluol	401, 422 , 447	465	46192
	DCM	421 , 446	470	56509
	DMSO	428, 453	473	48787
	MeOH	416 , 440	467	43245
C7BF2	toluol	429 , 450	481	16896
	DCM	427 , 448	476	21348
	DMSO	434 , 455	492	20569
	MeOH	420 , 444	479	13230

Ezekből az adatokból az szintén kiderült, hogy orto- és meta-helyzetben a szubsztituensek $-I$ effektusa a kisebb távolság miatt erősebb, illetve meta-helyzetben a szubsztituensek nem képesek a teljes molekulára kiterjedő

konjugált rendszerben részt venni, ezáltal +M effektusuk csak az aromás gyűrűn belüli rezonanciába korlátozódik. Az auxokróm csoportok elektronküldő effektusuk révén tudnak hatást gyakorolni a kromofór csoportok fényelnyelésére azáltal, hogy befolyásolják a HOMO és LUMO pályák energiáját, ezáltal pedig a két molekula pálya közötti energiakülönbséget, tehát a gerjesztési energiát. A számítási adatokból látszik, hogy az elektron küldő auxokróm csoportok növelik a HOMO és LUMO pályák energiáját, míg az elektron szívó auxokróm csoportok csökkentik azt.



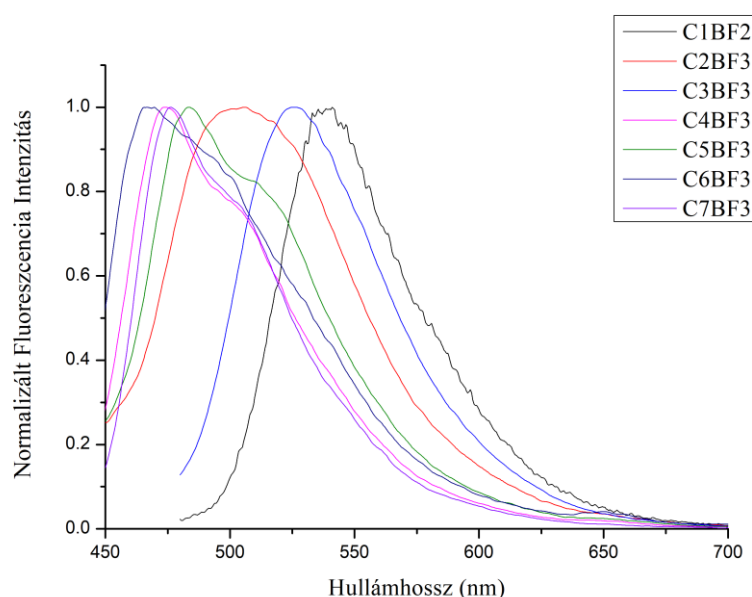
14. ábra: az előállított komplexek normalizált abszorbancia spektruma DCM-ban

Mivel a HOMO pályák energiája nagyobb mértékben változik, mint a LUMO pályák energiája, ez magával hozza azt, hogy a két molekula pálya közötti energiakülönbség megváltozik az auxokróm csoport nélküli molekulához viszonyítva, ezáltal az auxokróm csoportok befolyásolják a kromofór csoport által adott abszorbancia maximumot.

A szolvatokrómia szintén jelentős hatást gyakorol a komplexek fényelnyelésére. A kísérleti adatok azt mutatják, hogy egyöntetűen DMSO-ban volt a legnagyobb hullámhosszon a komplexek abszorbancia maximuma (2. táblázat, F51. ábra). A DFT-vel számított gerjesztések esetében (3. táblázat) oldószerekben 40-60 nm-rel megnőtt az excitációs hullámhossz a gázfázisban számított értékekhez képest. A legnagyobb különbség a C1BF₂ vegyület esetében volt ($\Delta\lambda_{\text{abs}} = 60$ nm), míg a legkisebb a C6BF₂ vegyület esetében ($\Delta\lambda_{\text{abs}} = 38$ nm). Az auxokróm csoport nélküli C4BF₂ vegyület esetében pedig egy közepes 43 nm-es érték volt megfigyelhető. Ezt követően, az UV-Vis mérési eredmények azt mutatják, hogy DCM-ban és toluolban

nagyjából megegyeztek az abszorbancia maximumok, és a legkisebb abszorbancia maximumot adó oldószer a metanol volt (F52-F54. ábra).

A kísérleti adatokból kiderült (2. táblázat), hogy az oldószer polaritásának növekedése nem kizárólagosan vonja maga után azt, hogy az abszorbancia maximum is növekszik, ugyanis a metanol jelentősen polárosabb oldószer, mint a toluol, toluolban mégis 5-7 nm-rel nagyobb abszorbancia maximumok voltak megfigyelhetők S_1 gerjesztéskor, mint metanolban. Ami feltehetőleg nagyobb mértékben szerepet játszanak, azok a molekula és az oldószer közötti kölcsönhatások. A toluol egy aromás oldószer, az általunk előállított komplexek ligandumai pedig két aromás gyűrűt is tartalmaznak, tehát a molekula-oldószer kölcsönhatások a komplexek és az oldószer aromás gyűrűi között jönnek létre. Ezzel szemben, a metanol hidrogénkötések kialakítására képes, viszont a molekula nem tartalmaz olyan csoportokat, amik hidrogén donorként tudnának viselkedni. Ezen felül, a komplexek polaritásához képest, az oldószer polaritása túl nagy ahhoz, hogy erős molekula-oldószer kölcsönhatások ki tudjanak alakulni, ami magyarázza azt a tapasztalatot is, hogy a komplexek rosszul oldódnak metanolban. DMSO-ban és DCM-ban azonban a legtöbb kurkumin BF_2 -komplex jól oldódik, feltehetőleg az oldószer mérsékelt polaritása miatt, ami erős dipólus-dipólus molekula-oldószer kölcsönhatásokat eredményezhet. A molekula-oldószer kölcsönhatások a HOMO, de leginkább a LUMO pályák energiaváltozásán keresztül befolyásolják az abszorbancia maximumot. A C_3BF_2 komplex esetében DMSO-ban a HOMO pálya energiája 0,0370 eV-tal, míg a LUMO pálya energiája 0,2840 eV-tal kisebbnek bizonyult, mint gázfázisban. A két molekula pálya energia különbsége pedig 0,2470 eV-tal volt kisebb DMSO-ban, mint gázfázisban.



15. ábra: az előállított komplexek normalizált fluoreszcencia spektruma DCM-ban

A fluoreszcencia kísérleti adatokból kiderült (2. táblázat, F56-F58. ábra), hogy a szubsztituens elektronküldő effektusa nem befolyásolja a Stokes eltolódások értékét, viszont az elektronátmenet folyamata és a használt oldószer annál inkább. A mérések során mind az S_1 , úgy az S gerjesztésekre megvizsgáltuk az emittált foton hullámhosszát, viszont az S_1 gerjesztések során a spektrumban a besugárzott és az emittált fény adta görbék egymásra tevődtek, ezért csak az S gerjesztések esetében tudtuk az emittált fotonok hullámhosszát meghatározni. Ezzel szemben, a DFT számítások során csak az S_1 gerjesztésekről nyertünk információt, e végett a két esetben számított Stokes eltolódások nem összehasonlíthatók. A függelékben megtekinthető F55. ábrából jól látszik, hogy az S_1 gerjesztésből fakadó emissziós görbe maximuma sokkal inkább el van tolódva a kék tartomány felé, ami arra enged következtetni, hogy az S_1 gerjesztés során kisebb Stokes eltolódások figyelhetők meg, mint S gerjesztéskor.

Az emittált fotonok hullámhosszára a gerjesztett állapotú molekula és az oldószer közötti kölcsönhatások jelentős hatást gyakorolnak. A Jablonski diagramból (10. ábra) jól látszik, hogy a gerjesztett állapotú molekula mielőtt még visszatér alapállapotba, a fölösleges energiájának egy részét konformáció változás útján, hő formájában leadja. Minél nagyobb a gerjesztett állapotú molekula és az oldószer közötti kölcsönhatások erőssége, annál több hőt képes leadni a molekula, tehát annál több fölös energiától szabadul meg konformációváltozás útján, ami nagyobb Stokes eltolódáshoz vezet.

Szolvatokrómiás méréseket négy oldószerben végeztünk, vizsgáltuk az előállított kurkumin BF_2 -komplexek oldószer függő UV-Vis és Stokes eltolódását: DMSO-ban, DCM-ban, toluolban és metanolban. Az UV-Vis mérésekből kiderült, hogy DMSO-ban kapjuk a legnagyobb abszorbanciás maximumot, majd ezt követi a toluol és a DCM kb. azonos elnyelési értékekkel, majd pedig a vizsgált vegyületek a legkisebb elnyeléssel metanolban rendelkeznek. A fluoreszcencia spektrumok szolvatokrómiája azonban ettől eltér: noha metanolban voltak a legkisebb abszorbancia maximumok megfigyelhetők, mégis DCM-ban a legkisebbek a Stokes eltolódások. Ahogyan az már említésre került, a metanol nagyobb polaritással rendelkezik, mint a DCM, viszont az alapállapotú molekula mérsékelt polaritással rendelkezik, így a DCM-nal hasonló a polaritásuk, ami erősebb oldószer-molekula kölcsönhatásokhoz vezet. Viszont a DFT számításokból kiderült, hogy a gerjesztett állapotú molekula nagyobb polaritással rendelkezik, mint az alapállapotú molekula, ami ahhoz vezetett, hogy gerjesztett állapotban a metanol sokkal inkább képes volt szolvatálni a molekulát, mint a DCM, ami a használt alkohol esetében nagyobb Stokes eltolódásokat eredményezett.

3. táblázat: a DFT elmélettel számított abszorpció és emisszió maximumok, illetve a Stokes eltolódások

Anyagok	Oldószer	λ_{abs} (nm)	f	λ_{em} (nm)	f	Stokes eltolódások (cm ⁻¹)
C1BF ₂	gázfázis	443	1,9009	464	1,9779	1022
	toluol	485	2,1114	515	2,2134	1201
	DCM	497	2,1405	564	2,3590	2390
	DMSO	503	2,1551	585	2,4069	2787
	metanol	498	2,1334	583	2,4018	2928
C2BF ₂	gázfázis	443	1,0910	506	0,4550	2811
	toluol	476	1,3325	510	1,4059	1401
	DCM	485	1,2772	549	1,6250	2404
	DMSO	489	1,2701	566	1,6998	2782
	metanol	486	1,2243	564	1,6919	2846
C3BF ₂	gázfázis	430	1,4480	456	1,5480	1326
	toluol	468	1,6374	502	1,7630	1447
	DCM	482	1,5821	547	1,9035	2465
	DMSO	488	1,5648	566	1,9501	2824
	metanol	483	1,5312	564	1,9452	2973
C4BF ₂	gázfázis	414	1,6480	443	1,6916	1581
	toluol	447	1,8558	485	1,9316	1753
	DCM	454	1,8767	525	2,0762	2979
	DMSO	457	1,8876	542	2,1219	3432
	metanol	453	1,8660	540	2,1171	3557
C5BF ₂	gázfázis	427	1,8098	456	1,8759	1489
	toluol	459	2,0118	499	2,1070	1746
	DCM	465	2,0310	538	2,2417	2918
	DMSO	468	2,0414	555	2,2828	3350
	metanol	464	2,0209	553	2,2786	3469
C6BF ₂	gázfázis	414	1,6209	455	1,6740	2177
	toluol	444	1,8232	484	1,9061	1861
	DCM	449	1,8414	521	2,0457	3078
	DMSO	452	1,8515	537	2,0896	3502
	metanol	448	1,8304	535	2,0850	3630
C7BF ₂	gázfázis	412	1,5579	445	1,6191	1800
	toluol	442	1,7765	484	1,8701	1963
	DCM	448	1,7875	520	2,0266	3091
	DMSO	451	1,7942	535	2,0775	3481
	metanol	447	1,7692	553	2,0721	4288

2.6. Anyagok és módszerek

2.6.1. A DFT számítások kivitelezése

A DFT számításokat a Gaussian 16 szoftverben végeztük [39], LINUX szerveren. A molekulaszervezeteket, a molekula orbitálokat az Avogadro szoftverben jelenítettük meg. A teljes fluoreszcencia számítás három elemi lépésből tevődött össze: egy geometriai optimalizálásból és frekvenciaszámításból alapállapotban, egy gerjesztési energia számításból, illetve egy geometriai optimalizálásból és frekvenciaszámításból gerjesztett állapotban. Gázfázisban B3LYP függvényvel, és 6-31+G-(d,p) bázis szettel dolgoztunk, az oldott állapotú molekulák esetében a PCM (Polarizable Continuum Model) szolvatációs modell felhasználásával végeztük a számításokat. A gerjesztett állapotban lévő optimalizálás során az erőállandók is kiszámításra kerültek.

2.6.2. A baktérium törzsek felszaporítása

Az előállított komplexek antibakteriális hatását az alábbi baktériumokra teszteltük: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P és *Listeria monocytogenes* ATCC 19114. Mindegyik törzs egy kémcsőben lett feltenyésztve, ami 10 mL steril tápszert tartalmazott (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, Anglia) 37°C-on, 24 óráig. Ezt követően, beoltottuk őket felszaporítás végett az alábbi agarlemezre: Baird-Parker agarlemezt kiegészítettünk Tojássárgája Tellurit Emulzióval a *S. aureus* részére, TBX agart az *E. coli* számára, XLD agart használtunk a *Salmonella enteritidis* felszaporítására (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, Anglia) és Palcam agarlemezt (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, England) a *Listeria monocytogenes* feltenyésztésére [40]. Az agarlemezeket 24 óráig inkubáltuk 37°C hőmérsékleten. A bakteriális morfológia fénymikroszkóppal lett vizsgálva. Ami után 24 órán keresztül 37°C-on növesztettük őket Mueller-Hinton agaron (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, UK), számos szttenderd kolónia steril sóoldatba lett áthelyezve (8,5 g/L), aminek az opálossága a McFarland 0,5 standardhoz (1.5×10^6 CFU/mL) lett igazítva [38,41].

2.6.3. Az agardiffúziós módszer kivitelezése

Az agardiffúziós módszer egy széles körben alkalmazott eljárás minták antibakteriális hatásának a tanulmányozására. Az agarlemez teljes felületére 100 µL oltást fecskendeznek. Ezt követően, egy 8 mm-es üreget nyomnak a lemez közepébe egy steril bélyegzővel, amibe 100 µL mintát fecskendeznek [42,43]. A lemezeket 24 órát 37°C-on inkubáltuk. Ezt követően, a minta elkezd diffundálni az agarlemezben, és gátolja a baktériumok szaporodását. Az antibakteriális hatás megállapítása az inhibált zóna átmérőjének a megmérésével történt. A mintákat a tesztelés előtt, a beoldást követően, 45 percig szonikáltuk, 40°C-on. Pozitív referenciaként gentamicint használtunk (0,04 mg/L sóoldatban), DMSO-t pedig negatív referenciaként. Mindegyik komplex esetében a tesztelést kétszer végeztük el.

2.6.4. Az UV-Vis és fluoreszcencia mérések kivitelezése

Az UV-Vis mérések során DMSO-ban készített törzsoldatokat (100-600 μM) a megfelelő oldószerben hígítottuk (F2. táblázat). A fluoreszcencia mérések során egyes esetekben többszörös hígítást is végeztünk (százszoros és kétszázszoros). Toluolban végzett mérések esetében a további, hígított törzsoldatokat toluolban, míg a poláros oldószeres esetében DMSO-ban készítettük el azokat. Az UV-Vis méréseket egy Perkin Elmer Lambda 35 spektrofotométeren végeztük, míg a fluoreszcencia méréseket egy Perkin Elmer FL 55 fluoriméteren hajtottuk végre.

2.6.5. Az előállított vegyületek

(1E,6E)-5-(difluoroboriloxi)-1,7-bis-(4-metoxifenil)-1,6-heptadién-3,5-dion (C1BF₂)

A komplexet 1,630 g ACACBF₂ ($M = 148 \text{ g/mol}$, $n = 11 \text{ mmol}$), 2,9 mL p-metoxi-benzaldehyd ($M = 136 \text{ g/mol}$, $\rho = 1,04 \text{ g/mL}$, $m = 3,000 \text{ g}$, $n = 22 \text{ mmol}$) és 1,1 mL BuNH₂ ($M = 73 \text{ g/mol}$, $\rho = 0,74 \text{ g/mL}$, $m = 0,805 \text{ g}$) kiindulási anyagokból állítottuk elő. Termékként 3,860 g ($M = 384 \text{ g/mol}$, 10 mmol) sötét lila termék keletkezett, 91%-os hozammal.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,90 (s, 6H, H₉); 6,03 (s, 1H, H₁); 6,60 (d, ³J_{H3-H4} = 15,5 Hz, 2H, H₄); 6,96 (d, ³J_{H6-H7} = 8,7 Hz, 4H, H₇); 7,59 (d, ³J_{H6-H7} = 8,7 Hz, 4H, H₆); 8,01 (d, ³J_{H3-H4} = 15,5 Hz, 2H, H₃). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 55,5, C₉; 101,7, C₁; 114,8, C₇; 118,1, C₄; 127,0, C₅; 131,2, C₆; 146,9, C₃; 162,8, C₈; 179,5, C₂. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,03 \text{ ppm}$. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,03 \text{ ppm}$. MS a C₂₁H₁₉BF₂O₄ összegképletű vegyületre (APCI⁺): $m/z = [M-F]^+$, számított: 365,1355, mért: 365,1359.

(1E,6E)-5-(difluoroboriloxi)-1,7-bis-(3-metoxifenil)-1,6-heptadién-3,5-dion (C2BF₂)

A komplexet 2,170 g ACACBF₂ ($M = 148 \text{ g/mol}$, $n = 15 \text{ mmol}$), 3,8 mL p-metoxi-benzaldehyd ($M = 136 \text{ g/mol}$, $\rho = 1,04 \text{ g/mL}$, $m = 4,000 \text{ g}$, $n = 30 \text{ mmol}$) és 1,5 mL BuNH₂ ($M = 73 \text{ g/mol}$, $\rho = 0,74 \text{ g/mL}$, $m = 1,075 \text{ g}$) kiindulási anyagokból állítottuk elő. Termékként 4,740 g ($M = 384 \text{ g/mol}$) rózsaszín termék keletkezett, 84%-os hozammal.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,88 (s, 6H, H₁₁); 6,15 (s, 1H, H₁); $\delta_3 = 6,74$ (d, ³J_{H3-H4} = 15,6 Hz, 2H, H₄); 7,04 (dd, ³J_{H7-H8} = 8,2 Hz, ⁴J = 1,8 Hz 2H, H₈); 7,19 (t, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 2H, H₁₀); 7,23 (d, ³J_{H6-H7} = 7,8 Hz, 2H, H₆); 7,37 (t, $J_{H7-H8-H9} = 8,0 \text{ Hz}$, 2H, H₇); 8,03 (d, ³J_{H3-H4} = 15,6 Hz, 2H, H₃). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 55,0, C₁₁; 102,3, C₁; 113,9, C₁₀; 117,9, C₈; 120,8, C₄; 121,9, C₆; 130,2, C₇; 135,3, C₅; 147,6, C₃; 160,1, C₉; 180,3, C₂. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,06 \text{ ppm}$. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -139,96 \text{ ppm}$. MS MS a C₂₁H₁₉BF₂O₄ összegképletű vegyületre (APCI⁺): $m/z = [M-F]^+$, számított: 365,1355, mért: 365,1365.

(1E,6E)-5-(difluoroboriloxi)-1,7-bis-(2-metoxifenil)-1,6-heptadién-3,5-dion (C3BF₂)

A komplexet 2,170 g ACACBF₂ (M = 148 g/mol, n = 15 mmol), 3,8 mL o -metoxi-benzaldehid (M = 136 g/mol, ρ = 1,03 g/mL, m = 4,000 g, n = 30 mmol) és 1,5 mL BuNH₂ (M = 73 g/mol, ρ = 0,74 g/mL, m = 1,075 g) kiindulási anyagokból állítottuk elő. Termékként 5,37 0 g (M = 384 g/mol) piros termék keletkezett, 95%-os hozammal.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,96 (s, 6H, H₁₁); 6,13 (s, 1H, H₁); 6,90 (d, ³J_{H3-H4} = 15,8 Hz, 2H, H₄); 6,97 (dd, ³J_{H8-H9} = 8,4 Hz, ⁴J = 1,0 Hz 2H, H₉); 7,03 (dt, J_{H6-H7-H8} = 7,6 Hz, J = 1,2 Hz, 2H, H₇); 7,45 (dt, J_{H7-H8-H9} = 7,8 Hz, J = 1,8 Hz, 2H, H₈); 7,60 (dd, J_{H6-H7} = 7,8 Hz, ⁴J = 1,8 Hz, 2H, H₆); 8,36 (d, ³J_{H3-H4} = 15,8 Hz, 2H, H₃). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 55,6 ppm, C₁₁; 100,4 ppm, C₁; 111,0 ppm, C₉; 120,0 ppm, C₇; 122,0 ppm, C₄; 124,1 ppm, C₅; 130,2 ppm, C₆; 133,9 ppm, C₈; 140,5 ppm, C₁₀; 142,9 ppm, C₃; 158,9 ppm, C₂. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ = 1,09 ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -140,67 ppm. MS a MS a C₂₁H₁₉BF₂O₄ összegképletű vegyületre (ESI+): m/z = [M+Na]⁺, számított: 407,1242, mért: 407,1231.

(1E,6E)-5-(difluoroboriloxi)-1,7-bis-fenil-1,6-heptadién-3,5-dion (C4BF₂)

A komplexet 2,090 g ACACBF₂ (M = 148 g/mol, n = 14 mmol), 2,9 mL benzaldehid (M = 101 g/mol, ρ = 1,04 g/mL, m = 3,000 g, n = 28 mmol) és 1,4 mL BuNH₂ (M = 73 g/mol, ρ = 0,74 g/mL, m = 1,075 g, n = 14 mmol) kiindulási anyagokból állítottuk elő. Termékként 2,910 g (M = 384 g/mol) ciklámen csapadék keletkezett, 85%-os hozammal.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,15 (s, 1H, H₁); 6,78 (d, ³J_{H3-H4} = 15,6 Hz, 2H, H₄); 7,49 (m, 6H, H₇₋₈); 7,65 (td, J_{H6-H7} = 6,7 Hz, J = 1,6 Hz, 4H, H₆); 8,10 (d, ³J_{H3-H4} = 15,6 Hz, 2H, H₃). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 102,2 C₁; 120,6 C₄; 129,2 C₇; 129,3 C₈; 131,9 C₆; 134,0 C₅; 147,7 C₄; 180,33 C₂. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ = 1,06 ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -140,16 ppm. MS a C₁₉H₁₅BF₂O₂ összegképletű vegyületre (APCI+): m/z = [M-F]⁺, számított: 305,1144, mért: 305,1150.

(1E,6E)-5-(difluoroboriloxi)-1,7-bis-(4-klorofenil)-1,6-heptadién-3,5-dion (C5BF₂)

A komplexet 1,350 g ACACBF₂ (M = 148 g/mol, n = 9 mmol), 2,500 g p-klorobenzaldehid (M = 141 g/mol, n = 18 mmol) és 0,9 mL BuNH₂ (M = 73 g/mol, ρ = 0,74 g/mL, m = 0,650 g, n = 9 mmol) kiindulási anyagokból állítottuk elő. Termékként 2,120 g (M = 393 g/mol) narancssárga csapadék keletkezett, 62%-os hozammal.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,12 (s, 1H, H₁); 6,74 (d, ³J_{H3-H4} = 15,6 Hz, 2H₄); 7,45 (d, ³J_{H6-H7} = 8,6 Hz, 4H, H₇); 7,58 (d, ³J_{H6-H7} = 8,6 Hz, 4H, H₆); 8,05 (d, ³J_{H3-H4} = 15,6 Hz, 2H, H₃). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 102,5 ppm, C₁; 120,91 ppm, C₄; 129,64 ppm, C₇; 130,30 ppm, C₆; 132,40 ppm, C₅; 138,16 ppm, C₈; 146,24 ppm, C₃; 180,17 ppm, C₂. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -139,99 ppm. MS a C₁₉H₁₃BCl₂F₂O₂ összegképletű vegyületre (APCI+): m/z = [M-F]⁺, számított: 373,0364; 375,0335; mért: 373,0370; 375,0336.

(1E,6E)-5-(difluoroboriloxi)-1,7-bis-(3-klorofenil)-1,6-heptadién-3,5-dion (C₆BF₂)

A komplexet 2,110 g ACACBF₂ (M = 148 g/mol, n = 14 mmol), 3,2 mL m-klorobenzaldehid (M = 140,5 g/mol, ρ = 1,241 g/mL, m = 4,000 g, n = 28 mmol) és 1,4 mL BuNH₂ (M = 73 g/mol, ρ = 0,74 g/mL, m = 1,040 g) kiindulási anyagokból állítottuk elő. Termékként etil-acetátban 3,870 g, míg toluolban 3,780 g (M = 384 g/mol) narancssárga csapadék keletkezett, 69%, illetve 67%-os hozammal.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,64 (s, 1H, H₁); 7,39 (d, ³J_{H3-H4} = 15,8 Hz, 2H, H₄); 7,53 (t, J_{H6-H7-H8} = 7,8 Hz, 2H, H₇); 7,58 (td, J_{H6-H7} = 8,1 Hz, J = 1,6 Hz, 2H, H₆); 7,85 (td, J_{H7-H8} = 7,6 Hz, J = 1,5 Hz, 2H, H₈); 8,02 (s, 2H, H₁₀); 8,05 (d, ³J_{H3-H4} = 12,6 Hz, 2H, H₄). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 103,6 C₁; 123,5 C₄; 128,9 C₇; 129,2 C₈; 131,46 C₆; 131,9 C₁₀; 134,5 C₅; 136,7 C₉; 145,8 C₃; 180,8 C₂. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ = 1,94 ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -136,93 ppm. MS a C₁₉H₁₃BCl₂F₂O₂ összegképletű vegyületre (APCI+): m/z = [M-BF₂+H₂]⁺, számított: 345,0444, 347,0414; mért: 345,0432, 347,0403.

(1E,6E)-5-(difluoroboriloxi)-1,7-bis-(2-klorofenil)-1,6-heptadién-3,5-dion (C₇BF₂)

A komplexet 2,110 g ACACBF₂ (M = 148 g/mol, n = 14 mmol), 3,2 mL o-klorobenzaldehid (M = 140,5 g/mol, ρ = 1,248 g/mL, m = 4,000 g, n = 28 mmol) és 1,4 mL BuNH₂ (M = 73 g/mol, ρ = 0,74 g/mL, m = 1,040 g) kiindulási anyagokból állítottuk elő. Termékként 4,300 g (M = 384 g/mol) sárga csapadék keletkezett, 76%-os hozammal.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,24 (s, 1H, H₁); 6,81 (d, ³J_{H3-H4} = 15,5 Hz, 2H, H₄); 7,37 (t, J_{H6-H7-H8} = 7,4 Hz, 2H, H₇); 7,42 (t, J_{H7-H8-H9} = 7,6 Hz, 2H, H₈); 7,50 (dd, ³J_{H8-H9} = 7,9 Hz, ⁴J = 1,4 Hz, 2H, H₉); 7,74 (d, ³J_{H6-H7} = 6,9 Hz, 2H, H₆); 8,48 (d, ³J_{H3-H4} = 15,5 Hz, 2H, H₄). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 102,3 ppm, C₁; 123, ppm, C₄; 127,3 ppm, C₇; 128,3 ppm, C₈; 130,7 ppm, C₉; 132,2 ppm, C₆; 132,5 C₅; 136,4 ppm, C₁₀; 143,2 ppm, C₃; 180,7 ppm, C₁. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ = 1,09 ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -139,99 ppm. MS a C₁₉H₁₃BCl₂F₂O₂ összegképletű vegyületre (APCI+): m/z = [M-BF₂+H₂]⁺, számított: 345,0444, 347,0414; mért: 345,0442, 347,0411.

3. Következtetések

A kutatás során egy olyan szintézis utat sikerült kidolgozni, illetve az előállítani kívánt vegyületekre alkalmazni, ami könnyen kivitelezhető, minimális feldolgozással, tisztítási eljárással és nagy hozammal eredményezi a célmolekulát. A kutatás során a kurkumin metoxi- és klórtartalmú analógjainak a BF_2 -komplexei esetében az auxokróm csoportok elektronküldő effektusának és helyzetének a hatását, illetve a szolvatokrómia hatását tanulmányoztuk a vegyületek fluoreszcenciájára. A választott szubsztituensek +M effektussal rendelkeznek, azonban mint kiderült, az aromás gyűrűn történő elhelyezkedésük nagyban befolyásolja az elektronküldő effektusukat: para helyzetben csak a +M effektusuk érvényesül, azonban orto- és meta-helyzetben a -I effektusuk is, ami ahhoz vezet, hogy az utóbbi két helyzetben elektron szívó hatással bírnak. A kísérleti adatokból megtudtuk, hogy az elektron küldő auxokróm csoportok növelik a kromofór csoport abszorbancia maximumát, míg az elektron szívók csökkentik azt. Ezt a DFT elmélettel végzett számításokkal támasztottuk alá: az elektron küldő szubsztituensek nagy mértékben növelik a komplex HOMO pályájának energiáját azáltal, hogy a kromofór csoportban megnő az elektronsűrűség, így megnő az elektronok potenciális energiája. Ehhez képest, a diklórmétánban, dimetil-szulfoxidban, metanolban és toluolban mért és számított abszorbanciák arra engednek következtetni, hogy az oldószerek leginkább a komplexek LUMO pályájának az energiáját csökkentik, és így befolyásolják a komplexek elnyelését. A fluoreszcencia kísérleti eredményekből és számításokból pedig fény derült arra, hogy a gerjesztett állapotban lévő molekula polaritásához hasonló polaritású oldószer megnöveli a Stokes-féle letolódások, míg a kevésbé hasonló oldószerekben kisebb értékek figyelhetők meg. A vegyületek alkalmazását is elkezdtük kutatni, az antibakteriális hatásuk tanulmányozásának keretein belül. A kísérleti adatokból megtudtuk, hogy némely komplex jó antibakteriális hatással rendelkezik, viszont az egészségügyi alkalmazáshoz még további kutatásokra van szükség.

4. Irodalmi hivatkozás

- [1] J.H. Kim, H.J. Yang, Y.J. Kim, S. Park, O. hee Lee, K.S. Kim, M.J. Kim, *J. Eth. Food.*, 3, **2016**.
- [2] H. Wang, Y. Wu, L. Ling, *Chin. Herb. Med.*, 4, **2022**.
- [3] K.I. Priyadarsini, *J. Photochem. Photobiol.*, 10, **2014**.
- [4] N.K. Bhatia, S. Kishor, N. Katyal, P. Gogoi, *RSC Adv.*, 6, **2016**,.
- [5] M. Pulido-Moran, J. Moreno-Fernande, C. Ramirez-Tortosa, Mc. Ramirez-Tortosa, *Molecules*, 21, **2016**.
- [6] R. V. Maikala, *Int. J. Ind. Er.*, 40, **2010**.
- [7] J. Westermayr, P. Marquetand, *Chem. Rev.*, 121, **2021**.
- [8] Gál Emese, Brém Balázs, *Szerves Vegyületek Szerkezetfelfedezése*, Presa Universitară Clujeană, Kolozsvár, **2020**.
- [9] K.I. Priyadarsini, *J. Photochem. Photobiol, C*, 10, **2009**.
- [10] M. Mehrabi, F. Karami, M. Siah, S. Esmaeili, R. Khodarahmi, *J. Iran. Chem. Soc.*, 19, **2022**.
- [11] E. Gál, L.C. Nagy, *Symmetry*, 13, **2021**.
- [12] T. Esatbeyoglu, P. Huebbe, I.M.A. Ernst, D. Chin, A.E. Wagner, G. Rimbach, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 51, **2012**
- [13] M.A. Obregón-Mendoza, W. Meza-Morales, Y. Alvarez-Ricardo, M.M. Estévez-Carmona, R.G. Enríquez, *Molecules*, 28, **2023**.
- [14] S. Surma, A. Sahebkar, J. Urbanski, P.E. Penson, M. Banach, *Front. Nutr.*, 9, **2022**.
- [15] M.M. Yallapu, P.K.B. Nagesh, M. Jaggi, S.C. Chauhan, *AAPS J.*, 17, **2015**.
- [16] Z. Ayati, M.S. Amiri, S.A. Emami, M. Ramezani, *Curr. Pharm. Des.*, 25, **2020**.
- [17] M. Stamenkovska, N. Hadzi-petrushev, A. Nikodinovski, H. Gagov, N. Atanasova-panchevska, V. Mitrokhin, M. Mladenov, *Int. J. Food Prop.*, 24, **2021**.
- [18] B. Salehi, Z. Stojanovi, J. Mateji, M. Shari, J. Shari, N.V.A. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.*, 163, **2019**.
- [19] Z. Oláh, L. Pencze, É. Kocsis, B. Viskolcz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 532, **2020**.
- [20] A. Vahedian-Azimi, M. Abbasifard, F. Rahimi-Bashar, P.C. Guest, M. Majeed, *Nutrients*, 14, **2022**.
- [21] S. Kamal, A. Sarah, N. Abd, E. Eglal, M. Aliaa, G. Aboulela, *Odontology*, **2022**.
- [22] S. Han, J. Xu, X. Guo, M. Huang, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 45, **2018**.
- [23] Andromeda, S. Ekawardhani, A. Berbudi, *Sys. Rev. Pharm.*, 11, **2020**.
- [24] Y. Panahi, A. Sahebkar, M. Amiri, S.M. Davoudi, F. Beiraghdar, S.L. Hoseininejad, M. Kolivand, *B. J. Nutr.*, 108, **2012**.
- [25] D. Ho, R. Ozdemir, H. Kim, T. Earmme, H. Usta, C. Kim, *ChemPlusChem*, 84, **2019**.
- [26] S. Günes, H. Neugebauer, N.S. Sariciftci, *Conjugated Polymer-Based Organic Solar Cells*, **2007**.
- [27] D.-J. Vass, *Műszaki Szemle - Fiatal Műszakiak különszáma*, **2022**.

- [28] G. Canard, M. Ponce-Vargas, D. Jacquemin, B. Le Guennic, A. Felouat, M. Rivoal, E. Zaborova, A. D'Aléo, F. Fages, *RSC Adv.*, 7, **2017**.
- [29] C. Rouxel, O. Mongin, A. Hameau, A. Ouali, M. Blanchard-Desce, J.P. Majoral, A.M. Caminade, *Can. J. Chem.*, 95, **2017**.
- [30] Z.M. Abou-Gamra, M.A. Ahmed, *J. Photochem. Photobiol.*, 160, **2016**.
- [31] H. Heli, A. Jabbari, S. Majdi, M. Mahjoub, *J. Solid State Electrochem.*, 13, **2009**.
- [32] A. Ciszewski, G. Milczarek, B. Lewandowska, K. Krutowski, *Electroanalysis* 15, **2003**.
- [33] S. Wanninger, V. Lorenz, A. Subhan, F.T. Edelmann, *Chem. Soc. Rev.*, 44, 2015.
- [34] M.B. Ruiz, *Int. J. Quantum Chem.*, 122, 2022.
- [35] C.D. Sherrill, *An Introduction to Hartree-Fock Molecular Orbital Theory*, **2000**.
- [36] A. Pribram-Jones, D.A. Gross, K. Burke, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 66, **2015**.
- [37] C. Adamo, D. Jacquemin, *Chem. Soc. Rev.*, 42, **2013**.
- [38] C.A. Semeniuc, C.R. Pop, A.M. Rotar, *J. Food Drug Anal.*, 25, **2017**.
- [39] M.J.; T.G.W.; S.H.B.; S.G.E.; R.M.A.; C.J.R.; S.G.; B.V.; P.G.A.; N.H.; L.X.; Frisch, **2016**.
- [40] I.M. Bodea, G.M. Cătunescu, C.R. Pop, N.I. Fiț, A.P. David, M.C. Dudescu, A. Stănilă, A.M. Rotar, F.I. Beteg, *Polymers*, 14, **2022**.
- [41] A.B. Cerezo, G.M. Cătunescu, M.M.P. González, R. Hornedo-Ortega, C.R. Pop, C.C. Rusu, F. Chirilă, A.M. Rotar, M. Carmen Garcia-Parrilla, A.M. Troncoso, *Antioxidants*, 9, **2020**.
- [42] M. Balouiri, M. Sadiki, S.K. Ibnsouda, *J. Pharm. Anal.*, 6, **2016**.
- [43] F.D. Gonelimali, J. Lin, W. Miao, J. Xuan, F. Charles, M. Chen, S.R. Hatab, *Front. Microbiol.*, 9, **2018**.