
Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei
Csoportja és a Magyar Kémikusok Egyesülete
rendezvénye

XL.
KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK



Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza
Szeged, 2017. október 16-18.

Szerkesztették:

*Ádám Anna Adél,
Timár Zita*

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

Ziegenheim Szilveszter

SZTE TTIK Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

ISBN 978-963-9970-83-0

A MAGYAR KÉMIKUSOK EGYESÜLETE
ÁLTAL NÍVÓDÍJJAL KITÜNTETETT
DIPLOMADOLGOZATOK
A 2017. ÉVBEN

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

BORBÁS ENIKŐ: Segédanyagok hatása a formulációk kioldódás-felszívódás profiljára: avagy mi is a valódi hajtóerő in vitro membrántranszport esetén

DOMOKOS ANDRÁS: Áramlásos reaktor és elektrosztatikus szálképzés folyamatos összekapcsolása

MENYHÉRT BALÁZS: Biológiai lebomló poliészterek szintézise és jellemzése

NAGY SEBESTYÉN: Kristályos nanocellulóz szuszpenziók és filmek előállítása és jellemzése

DEBRECENI EGYETEM

NAGY TAMÁS MILÁN: UV-érzékeny vegyületek szerkezetfelderítése NMR és számítási kémiai módszerekkel

NAJÓCZKI FRENC: Fenantrolin-mono-*N*-oxidok kinetikailag kontrollált előállítása és vizsgálata

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM

BRODA BALÁZS: Ólomakkumulátor mélykisütésének tanulmányozása

SAMU VIKTOR: Metánégési mechanizmusok összehasonlítása

ZWILLINGER MÁRTON: Szelektíven deuterált heterociklusos foldamer építőelemek szintézise

PANNON EGYETEM

DÖRGŐ GYULA ÁDÁM: Improving process safety with mining sequential alarm patterns

MAJOR MÁTÉ MIKLÓS: Királis tioéter-amin ligandumok szintézise és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

JÓJÁRT REBEKA: A-gyűrűben szubsztituált 13 α -ösztion származékok Pd-katalizált szintézise

MÉSZÁROS JÁNOS PÉTER: Félszendvics Rh(η 5 -C 5 Me 5)-komplexek oldatkémiája és szerkezetvizsgálata

ÁTTEKINTŐ PROGRAM

XL. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

2017. október 16–18.

PROGRAM ÖSSZEFOGLALÓ

2017. október 16. hétfő

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, díszterem

08.00 – 9.30 Regisztráció

10.00 – 10.30 Megnyitó

Dr. Hannus István, emeritus
professzor

A Magyar Kémikusok
Egyesülete

Csongrád Megyei

Csoportjának elnöke

Dr. Sipos Pál, egyetemi tanár

A Magyar Kémikusok Egyesülete

Csongrád Megyei Csoportjának

titkára

Nívódíjak átadása

Dr. Pállinkó István, egyetemi tanár

A Magyar Kémikusok

Egyesületének főtitkára

10.30 – 11.30 Plenáris előadás

Előadó: Dr. Kotschy András, ügyvezető
igazgató

Servier Kutatóintézet ZRt

11.30 – 13.00 Szünet

13.00 – 14.15 Nívódíjas előadások szekciója I.

Elnök: Dr. Hannus István, emeritus
professzor

14.15 – 14.30 Szünet

14.30 – 15.45 Nívódíjas előadások szekciója II.

*Elnök: Dr. Hannus István, emeritus
professzor*

19.00 – Fogadás

*Helyszín: Milleniumi kávéház és klub,
6720 Szeged, Dugonics tér 12*

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

13.00 – 15.15 Szerves Kémia I.

*Elnök: Dr. Mernyák Erzsébet, egyetemi
adjunktus*

2017. október 17. kedd

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

08.00 – 10.00 Szerves Kémia II.

Elnök: Dr. Wölfling János, egyetemi tanár

10.00 – 10.15 Szünet

10.15 – 11.30 English Section

Elnök: Dr. Janáky Csaba, egyetemi adjunktus

11.30 – 12.00 Szünet

12.00 – 13.15 Fizikai kémia I.

Elnök: Dr. Schuszter Gábor, egyetemi tanársegéd

13.15 – 13.30 Szünet

13.30 – 15.00 Anyagtudomány I.

Elnök: Dr. Sági András, egyetemi adjunktus

15.00 – 15.15 Szünet

15.15 – 16.30 Analitikai kémia

Elnök: Dr. Galbács Gábor, egyetemi docens

2017.október 18. szerda

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

08.00 – 09.45 Bioszervetlen és Koordinációs Kémia

Elnök: Dr. Sipos Pál, egyetemi tanár

09.45 – 10.00 Szünet

10.00 – 11.30 Fizikai Kémia II.

Elnök: Dr. Czakó Gábor, egyetemi adjunktus

11.30 – 12.00 Szünet

12.00 – 14.15 Szerves kémia III.

Elnök: Dr. Pálinkó István, egyetemi tanár

14.15 – 14.30 Szünet

14.30 – 15.15 Környezeti kémia

Elnök: Dr. Halász János, címzetes egyetemi tanár

15.15 – 15.30 Szünet

15.30 – 16.45 Anyagtudomány II.

Elnök: Dr. Kónya Zoltán, egyetemi tanár

RÉSZLETES PROGRAM

2017. október 16. hétfő

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, díszterem

08.00– 09.30 Regisztráció

10.00– 10.30 Megnyitó

Dr. Hannus István, emeritus professzor

*A Magyar Kémikusok Egyesülete
Csongrád Megyei Csoportjának elnöke*

Dr. Sipos Pál, egyetemi tanár

*A Magyar Kémikusok Egyesülete
Csongrád Megyei Csoportjának titkára*

Nívódíjak átadása

Dr. Pálinkó István, egyetemi tanár

A Magyar Kémikusok Egyesületének főtitkára

10.30– 11.30 Plenáris előadás

Kémiai kalandozások a katalizistól a rákkutatásig

*Előadó: Dr. Kotschy András, ügyvezető igazgató
Servier Kutatóintézet ZRt*

11.30– 13.00 Szünet

13.00– 14.15 Nívódíjas előadások szekciója I.

Elnök: Dr. Hannus István, emeritus professzor

13.00– 13.15 Ólomakkumulátor mélykisütésének tanulmányozása

Előadó: Broda Balázs

**13.15– 13.30 Segédanyagok hatása a formulációk kioldódás-felszívódás
profiljára: avagy mi is a valódi hajtóerő in vitro
membrántranszport esetén**

Előadó: Borbás Enikő

**13.30– 13.45 Királis tioéter-amin ligandumok szintézise és katalitikus
tulajdonságainak vizsgálata**

Előadó: Major Máté Miklós

- 13.45– 14.00** Félszendvics $\text{Rh}(\text{C}_5\text{Me}_5)$ -komplexek oldatkémiája és szerkezetvizsgálata
Előadó: Mészáros János Péter
- 14.00– 14.15** Fenantrolin-mono-*N*-oxidok kinetikailag kontrollált előállítása és vizsgálata
Előadó: Najóczki Ferenc
- 14.15– 14.30** Szünet
- 14.30– 14.45** Nívódíjas előadások szekciója II.
Elnök: Dr. Hannus István, emeritus professzor
- 14.30– 14.45** A-gyűrűben szubsztituált 13α -ösztion származékok Pd katalizált szintézise
Előadó: Jójárt Rebeka
- 14.45– 15.00** Diszkrét események szekvencia bányászata – lehetőségek a folyamatbiztonság növelésére
Előadó: Dörgő Gyula
- 15:00– 15.15** Biológiai lebomló poliészterek szintézise és jellemzése
Előadó: Menyhért Balázs
- 15.15– 15.30** Kristályos nanocellulóz szuszpenziók és filmek előállítása és jellemzése
Előadó: Nagy Sebestyén
- 15.30– 15.45** Szelektíven deuterált heterociklusos foldamer építőelemek szintézise
Előadó: Zwillinger Márton

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

- 13.00– 15.15** Szerves Kémia I.
Elnök: Dr. Mernyák Erzsébet, egyetemi adjunktus

- 13.00– 13.15** Konjugált poliének metetézise
Előadó: Csizmadia Eszter

- 13.15– 13.30** 4-szubsztituált ciklohexanon származékok biokatalitikus diasztereotóp transzaminálása
Előadó: Farkas Emese
- 13.30– 13.45** Cinkonaalkaloid-alapú organokatalizátorok szintézise, alkalmazása Aza-Markovnyikov-addíciókban és visszaforgatása szerves oldószeres nanoszűrőssel
Előadó: Fehér Zsuzsanna
- 13.45– 14.00** Királis segédanyagok hatásának vizsgálata szilárd hordozós átmenetifém-katalizátorokkal végzett reakciókban
Előadó: Juhász Kinga
- 14.00– 14.15** Finomhangolható polaritású poli-vinil-alkohol (PVA) biokopolimerek szintézise metatézis polimerizációval
Előadó: Kiss Virág
- 14.15– 14.30** Polibenzimidazol membánhoz rögzített cinkona-szkvaramid organokatalizátorok szintézise és alkalmazása
Előadó: Kozma Petra
- 14.30– 14.45** Elektronszívó csoportokkal β -helyzetben szubsztituált alaninok előállítása és enzimkinetikai vizsgálata
Előadó: Mihalovits Levente
- 14.45– 15.00** Piridin, illetve piperidin alapú kámforszulfonamid típusú organokatalizátorok alkalmazása és nanomembránszűrés technikával történő visszaforgatása
Előadó: Tóth Blanka
- 15.00– 15.15** Polimeripar számára felhasználható monomerek előállítása a jelenleg elérhető olefin metatézis katalizátorok segítségével
Előadó: Varga Réka

2017. október 17. kedd

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

08.00 – 10.00 Szerves kémia II.

Elnök: Dr. Wölfling János, egyetemi tanár

08.00 – 08.15 >P(O)H reagensek addíciója α,β -telítetlen C=C kötést tartalmazó iminre mikrohullámú körülmények között
Előadó: Ádám Anna

08.15 – 08.30 Ha karbén találkozik foszforral...
Előadó: Buzsáki Dániel

08.30 – 08.45 Boránkatalizált átrendeződések vizsgálata
Előadó: Molnár Dániel

08.45 – 09.00 P,N ligandumok heterogenizálása és alkalmazása aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban
Előadó: Nemes Evelin

09.00 – 09.15 Benzimidazol származékok szelektív, one-pot áramlásos kémiai szintézise
Előadó: Szabó Balázs Péter

09.15 – 09.30 Ikerionos szerkezetű királis palladaciklusok előállítása és alkalmazása Suzuki-Miyaura reakcióban
Előadó: Szi-Ferenc László

09.30 – 09.45 Észtereszítések és átésztereszítések megvalósítása folyamatos üzemi mikrohullámú reaktorban
Előadó: Tóth Nóra

09.45 – 10.00 Heterociklusos foldamer építőelemek divergens szintézise
Előadó: Zwillinger Márton

10.00 – 10.15 Szünet

10.15– 11.30 English Section

Elnök: Dr. Janáky Csaba, egyetemi adjunktus

10.15– 10.30 Electrochemical synthesis of metal-oxide/nanocarbon composites

Előadó: Egon Kecsenvity

10.30– 10.45 Evaluation of urea/thiourea derivatives as adjuvants in chemotherapy

Előadó: Márió Gajdács

10.45– 11.00 In vitro and in silico assessment of urea/thiourea derivatives in antimicrobial therapy

Előadó: Márió Gajdács

11.00– 11.15 Photoelectrochemical fuel generation using organic semiconducting polymer photoelectrodes

Előadó: Dorottya Hursán

11.15– 11.30 Synthesis of limonene-based chiral aminodiols

Előadó: Le Minh Tam

11.30– 12.00 Szünet

12.00– 13.15 Fizikai kémia I.

Elnök: Dr. Schuszter Gábor, egyetemi tanársegéd

12.00– 12.15 A cisz, mer-[IrH₂Cl(mtpms)₃] alkalmazása homogénkatalitikus CO₂ redukcióban

Előadó: Ölveti Gábor

12.00– 12.30 A hipoklórossav reakciója α -, β - és N-metil-alaninnal

Előadó: Simon Fruzsina

12.30– 12.45 A perjodát ionok oldategyensúlyai

Előadó: Valkai László

- 12.45– 13.00** In vitro, nem sejtes modell kidolgozása szaruhártya-permeabilitás mérésére
Előadó: Vincze Anna
- 13.00– 13.15** Gyógyszeripari folyamatok szabályozhatósága és irányíthatósága
Előadó: Virágh Eszter
- 13.15– 13.30** Szünet
- 13.30– 15.00** **Anyagtudomány I.**
Elnök: Dr. Sápi András, egyetemi adjunktus
- 13.30– 13.45** Fémklaszterek reaktivitásának vizsgálata
Előadó: Barabás Júlia
- 13.45– 14.00** CaAl-réteges kettős hidroxid minták adalékolása átmeneti fém ionokkal
Előadó: Kocsis Marianna
- 14.00– 14.15** Stronciummal és magnéziummal adalékolt hidroxiapatitok előállítása és vizsgálata
Előadó: Nagyné Kovács Teodóra
- 14.15– 14.30** Felületi adalékok hatása az acetaldehid reakcióútjaira Rh(111)-en, HREELS és TPD vizsgálatok
Előadó: Szitás Ádám
- 14.30– 14.45** Orvosi EVA kopolimer gégecsövek vizsgálata szimulált emberi szövetnedvben különböző módszerekkel
Előadó: Tamási Kinga
- 14.45– 15.00** $\text{Ce}_x\text{Bi}_{1-x}$ -hibridvegyületek szintézise és szerkezeti jellemzése
Előadó: Varga Gábor
- 15.00– 15.15** Szünet

15.15– 16.30 Analitikai kémia I.

Elnök: Dr. Galbács Gábor, egyetemi docens

15.15– 15.30 A klorition-hipoklórossav reakciói: sztöchiometria és kinetika

Előadó: Angyal Dávid

15.30– 15.45 Fluoreszcens vegyületek fejlesztése kétfoton-mikroszkópiás képalkotásra

Előadó: Fülöp Anna

15.45– 16.00 Térbeli heterodin lézer indukált plazma spektrométer építése és jellemzése

Előadó: Palásti Dávid Jenő

16.00– 16.15 Gluténmentes lisztfejlesztés – pentozán és enzimaddíció vizsgálata hajdina őrlemény esetén

Előadó: Túróczi Fanni

16.15– 16.30 Fizikailag és kémiailag kötött amilóz alapú királis állófázisok összehasonlító vizsgálata

Előadó: Petrik Zsófia

2017. október 18. szerda

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

08.00– 09.45 Bioszervetlen és koordinációs kémia

Elnök: Dr. Sipos Pál, egyetemi tanár

08.00– 08.15 Az izoszacharinát és laktát ionok semleges és lúgos kémhatású oldatokban képződő kalciumkomplexeinek összehasonlítása

Előadó: Böszörményi Éva

- 08.15– 08.30** Rákellenes hatású organoruténium- és organoródium-komplexek biospeciációja
Előadó: Dömötör Orsolya
- 08.30– 08.45** Cinkujj fehérjék átalakítása mesterséges metallonukleázokká Ni(II) ionok segítségével
Előadó: Hajdu Bálint
- 08.45– 09.00** Az N-terminális aminosavak lehetséges szerepének megismerése az NColE7 metallonukleázban
Előadó: Hermann Enikő
- 09.00– 09.15** A TRPV1-ARD és a kalmodulin interakciójának vizsgálata
Előadó: Horváth Ádám
- 09.15– 09.30** Magnézium- és glükonátionok közti komplex-képződés vizsgálata nagy ionerősségű oldatokban
Előadó: Kutus Bence
- 09.30– 09.45** Hipoxia-aktivált Co(III)-komplexek oldatkémiájának és humán szérum albuminnal való kölcsönhatásuk vizsgálata
Előadó: Pósa Vivien
- 09.45– 10.00** Szünet
- 10.00– 11.30** **Fizikai kémia II.**
Elnök: **Dr. Czakó Gábor**, egyetemi adjunktus
- 10.00– 10.15** Autokatalitikus kémiai reakció és szervesetlen nanogömbök kölcsönhatása
Előadó: Lantos Emese
- 10.15– 10.30** Nanoméretű építőelemek pH-indukált önrendeződésének kinetikai vizsgálata
Előadó: Medveczky Zsófia

- 10.30 – 10.45** Áramlásvezérelt mintázatképződés nikkel-oxalát rendszerben
Előadó: Müller Brigitta
- 10.45 – 11.00** Szublimációs entalpia elméleti számítása szénhidrogénekre PM6 és PM7 szemempirikus módszerekkel
Előadó: Palásti Ferenc
- 11.00 – 11.15** Aminosavak oxidációja hipoklórossavval
Előadó: Szabó Mária
- 11.15 – 11.30** Nagy időfelbontású kamera alkalmazása ólom-oxalát csapadék reakciókinetikai vizsgálatához
Előadó: Zahorán Réka
- 11.30 – 12.00** Szünet
- 12.00 – 14.15** **Szerves kémia III.**
Elnök: Dr. Pálinkó István, egyetemi tanár
- 12.00 – 12.15** Új, axiális kiralitást tartalmazó organokatalizátorok szintézise és alkalmazása enantioszelektív szintézisekben
Előadó: Dargó Gyula
- 12.15 – 12.30** Metalloporfirinek rögzítése módosított szilikagél hordozóhoz és alkalmazása biomimetikus oxidációkban flow körülmények között
Előadó: Decsi Balázs
- 12.30 – 12.45** Halogénezett 13alfa-ösztron származékok
Előadó: Herman Stefan Kevin
- 12.45 – 13.00** Enantioszelektív transzfer hidrogénezések ruténium-kitozán királis komplex használatával
Előadó: Kolcsár Vanessza Judit

- 13.00 – 13.15** Királis szukcinimid-származékok enantioszelektív előállítása homogén és heterogén katalizátorokkal
Előadó: Kozma Viktória
- 13.15 – 13.30** Cikloalkil piridazinonok szintézise
Előadó: Sepsey Für Csilla
- 13.30 – 13.45** Buchwald-Hartwig aminálás az öszttron sorban
Előadó: Szemerédi Dávid
- 13.45 – 14.00** Tumorelleses öszttron-monoszacharid konjugátumok előállítása
Előadó: Trungel-Nagy Péter
- 14.00 – 14.15** Megújuló polialkének metatézise
Előadó: Turczel Gábor
- 14.15 – 14.30** Szünet
- 14.30 – 15.15** **Környezeti kémia**
Elnök: Dr. Halász János, c. egyetemi tanár
- 14.30 – 14.45** Nitrogén-oxidok emissziójának csökkentésére alkalmazott deNO_x katalizátorok vizsgálata
Előadó: Ifju Zsófia
- 14.45 – 15.00** Reakciókörülmények hatásának vizsgálata monuron heterogén fotokatalitikus ózonozása során
Előadó: Náfrádi Máté
- 15.00 – 15.15** Ti-Mo vegyes-oxid-szén kompozit hordozós Pt elektrokatalizátor CO-toleráns viselkedésének vizsgálata
Előadó: Vass Ádám
- 15.15 – 15.30** Szünet

15.30 – 16.45 Anyagtudomány II.

Elnök: Dr. Kónya Zoltán, egyetemi tanár

15.30 – 15.45 Itrakonazol tartalmú amorf szilárd diszperziók feldolgozása

Előadó: Galata Dorián László

15.45 – 16.00 Funkcionalizált szilika nanorészecskék alkalmazása szelektív enzimrögzítésre

Előadó: Nagy Flóra

16.00 – 16.15 Méretkontrollált Ni nanorészecskék előállítása és jellemzése

Előadó: Polyákovics Ádám

16.15 – 16.30 Új típusú nanohibrid-virágok előállítása és azok alkalmazása kinetikus rezolválásban

Előadó: Szokol Bianka

16.30 – 16.45 Mesterségesen létrehozott hibahelyek vizsgálata agyagásvány struktúrákon

Előadó: Zsirka Balázs

A DÍSZELŐADÁS

KÉMIAI KALANDOZÁSOK A KATALÍZISTÓL A RÁKKUTATÁSIG

Kotschy András

*Servier Kutatóintézet Zrt, 1031, Budapest, Záhony u. 7.,
e-mail: andras.kotschy@servier.com*

A gyógyszerkutatás folyamatában a szerves kémiai szintézis fontos helyet foglal el.

Intézetünk mindennapjaiban számos izgalmas kihívásba szaladunk bele, váratlan eredményekkel találkozunk. Az előadásban néhány, látszólag különböző történeten keresztül igyekszem bemutatni mindennapjaink sokszínűségét.

A témák között helyet kap az átmenetifém-katalizált reakciók fejlesztése, az izotópjelölt molekulák alóállítása, valamint a gyógyszerkutatás nem-kémiai eredetű kihívásai is.

NÍVÓDÍJASOK SZEKCIÓJA

ÓLOMAKKUMULÁTOR MÉLYKISÜTÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

Broda Balázs¹, Kovács Antal², Inzelt György¹

¹ Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Kémia Intézet,
Fizikai Kémiai Tanszák, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/a

² Furukawa Electric Technológiai Intézet Kft, Autóipari Csoport, 1158 Budapest,
Késmárk utca 28/a

Bevezetés

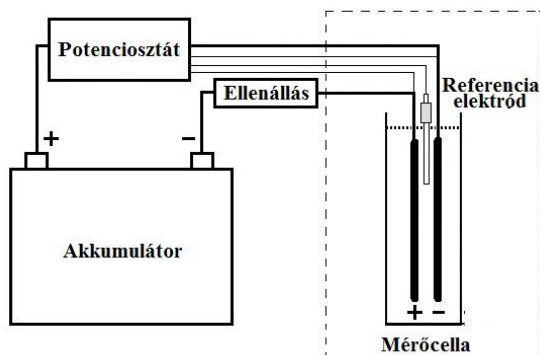
Napjainkban az autókban egyre szélesebb körben alkalmaznak olyan részegységeket, melyek az autó elektronikus rendszerét használják (start-stop, drive-by-wire, brake-by-wire rendszerek), melyhez természetesen szükséges egy megbízható áramforrás. Ennek betudható, hogy az utóbbi időben előtérbe került az ólomakkumulátor szenzorok fejlesztése, melyek monitorozzák az áramforrás működését, becslést adnak a mért adatok alapján az állapotára. Az akkumulátor viselkedésének részletes megismerése szintén elengedhetetlen feltétel, hogy növelni lehessen a hatékonyságát, a stabilitását és a megfigyelhetőségét, melyek a leginkább kutatott területek az akkumulátoripar ezen szegmensében.

A mélykisütés jelentős szerepet játszik az akkumulátor öregedésében, mivel elősegíti a rács-korrózió és a szulfátosodás kialakulását, növekedését, valamint befolyásolja az aktív anyag elvesztésének folyamatait.^[1-2] A diplomamunkám során a mélykisütés hatásait tanulmányoztam az ohmikus ellenállás és a hőmérséklet változásán, valamint a kapacitásvesztésen keresztül külön-külön a negatív és a pozitív elektród esetén.

Kísérleti rész

A mérések jelentős részét az általam készített tesztcellában (1. ábra) végeztem el, ami tartalmazott egy negatív és egy pozitív elektródot, egy $\text{Ag}|\text{Ag}_2\text{SO}_4$ referencia elektródot, egy mérőellenállást az áram pontos mérése érdekében, ezen felül csatlakoztatva volt egy segédakkumulátor, valamint egy potencióztát hozzá.

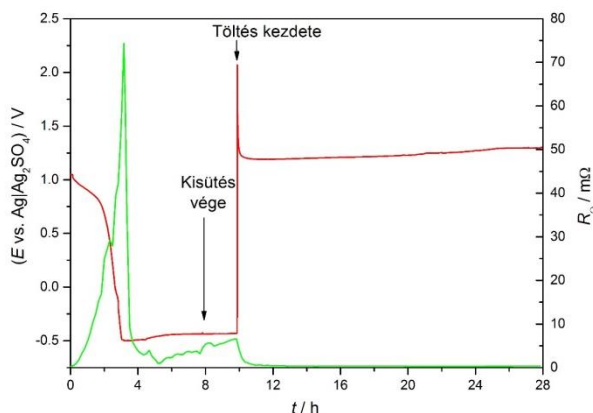
1. ábra: A mérőrendszer felépítése



Eredmények és értelmezésük

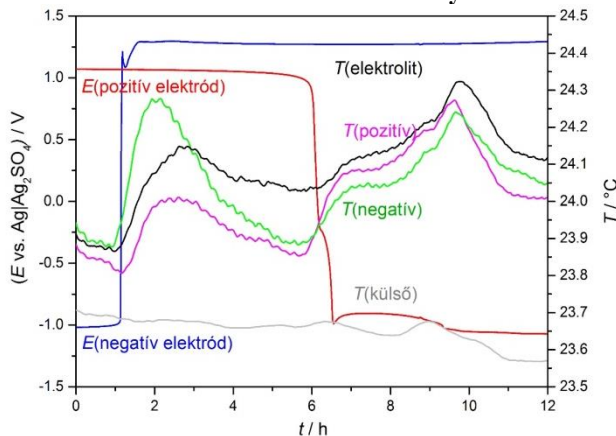
A mérések alapján megállapítható, hogy az ohmikus ellenállás nagymértékben megnövekszik a cella átfordulása során, a mélykisütés alatt lecsökken a kezdeti érték néhányszorosára, azonban az árammentes régióban újabb növekmény tapasztalható. Ennek fő oka, hogy a kisütés során nagyobb fajlagos térfogatú és ellenállású ólom-szulfát keletkezik, így a pólusok eltömődnek (3). A mélykisütés során azonban a fő reakcióban kisebb fajlagos ellenállású és térfogatú vegyületek keletkeznek, s a pórrendszer újra átjárhatóvá válik. Amikor nem folyik áram át a rendszeren, akkor egy színproporciós folyamat okozza a jól reprodukálhatóan mérhető ellenállásnövekedést.

2. ábra: Pozitív elektród mélykisütésekor bekövetkező ellenállásnövekedés.



A fent tárgyalt folyamat és az ezzel egyidejűleg lejátszódó gázfejlődés jelentős hőmérsékletnövekedést okoz az elektród belsejében (3. ábra). Ezeknek a jelenségeknek nagyon komoly hatása van az öregedési folyamatokban, kiváltképpen a kapacitás csökkenésében, hiszen egyidejűleg fordul elő magasabb hőmérséklet, megnövekedett mechanikai stressz és gázfejlődés.^[3]

3. ábra: A hőmérséklet változása a mélykisütés során.



A kapacitásvesztést megvizsgáltam mindkét elektród esetén külön-külön. Minden mérés a cella kapacitásának mérésével kezdődött, ezután egy jól meghatározott mértékben mélykisütést végeztem, majd maximális töltöttségig töltöttem fel a cellát; ezt a procedúrát minden egyes méréskörben 4-szer megismételtem (1. és 2. táblázat).

1. táblázat: A kapacitásvesztés a negatív elektród mélykisütése esetén

DOD%	$(SOH_{\text{aktuális}} / SOH_{\text{kezdeti}}) \cdot 100 \%$			
	<i>1. mérés</i>	<i>2. mérés</i>	<i>3. mérés</i>	<i>4. mérés</i>
100 %	100 %	98 %	96 %	94 %
110 %	100 %	97 %	95 %	93 %
120 %	100 %	94 %	91 %	88 %

2. táblázat: A kapacitásvesztés a pozitív elektród mélykisütése esetén

DOD%	$(SOH_{\text{aktuális}} / SOH_{\text{kezdeti}}) \cdot 100 \%$			
	<i>1. mérés</i>	<i>2. mérés</i>	<i>3. mérés</i>	<i>4. mérés</i>
100 %	100 %	99 %	98 %	97 %
110 %	100 %	98 %	97 %	96 %
120 %	100 %	96 %	95 %	94 %

Összefoglalás

Az általam elvégzett kísérletek alapján azt mondhatjuk, hogy a mélykisütés során bekövetkező különböző folyamatok által okozott ellenállás és az emiatt bekövetkező hőmérsékletnövekedés jelentősen csökkenti a cella kapacitását. Ez a veszteség mindkét elektród esetében szignifikáns, a negatív elektródnál nagyobb DOD%-oknál a legjelentősebb. A fő oka minden bizonnyal az, hogy a mélykisütést követő töltés során az expanderek és egyéb adalékok irreverzibilis oxidációt szenvednek, így az elektród fajlagos felülete számottevő mértékben lecsökken.

- [1] P. Ruetschi; *Journal of Power Sources*, **2004** (127) 33-44.
- [2] T. Blank, J. Bleda, J. Kowal, D. U. Sauer; *IEEE Conference (Scottsdale)* **2012** 1-4.
- [3] J. Garche, A. Jossen, H. Döring; *Journal of Power Sources*, **1997** (67) 201-212.

SEGÉDANYAGOK HATÁSA A FORMULÁCIÓK KIOLDÓDÁS-FELSZÍVÓDÁS PROFILJÁRA: AVAGY MI IS A VALÓDI HAJTÓERŐ IN VITRO MEMBRÁNTRANSPORT ESETÉN

Borbás Enikő¹, Sinkó Bálint², Konstantin Tsinman², Marosi György¹, Nagy Zsombor Kristóf¹

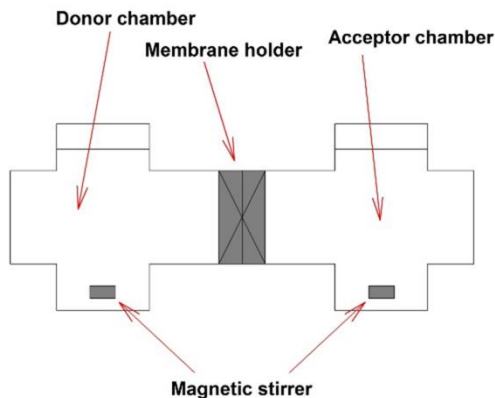
¹1. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3.

²2. Pion Inc., Billerica MA, USA

A gyógyszer technológia kiemelkedően fontos kihívásainak egyike a BCS II. osztályba sorolható rossz vízoldhatóságú, de jó permeabilitású hatóanyagmolekulák kioldódásának javítása és így módon a biohasznosulásuk növelése. A gyógyszerkönyv mindössze a kioldódás vizsgálatok elvégzését írja elő, melyből azonban a hatóanyagok biohasznosulására vonatkozóan nem vonhatunk le egyértelmű következtetéseket [1-2], hisz pozitív irányba egyaránt képesek befolyásolni a biológiai membránokon keresztül történő transzport folyamatokat. Így vizsgálataink tárgyát képezte a gyógyszerformulációk kioldódásának és szimultán felszívódásának *in vitro* modellezése és annak matematikai leírása, ami lehetőséget nyújt az *in vivo* biohasznosulás jobb előrejelzésére.

Munkánk során egy vízben rosszul oldódó nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagot, meloxicamot választottuk modell hatóanyagként, melyet oldószeres elektrosztatikus szálképzés segítségével formuláltunk. Négy formulációs célra gyakorta használt polimert (három polivinil-pirrolidon származékot és Soluplust) és hidroxipropil- β -ciklodextrint alkalmazva összesen öt különböző szálképzett amorf szilárd diszperziót sikerült előállítanunk, melyeket szimultán kioldódás-felszívódás vizsgálatoknak vetettünk alá.

1. *In vitro* kioldódás-felszívódást vizsgáló készülék sematikus ábrája



A mérési eredmények egyértelműen rámutattak arra, hogy hasonló kioldódás profilú készítményekből a hatóanyag mesterséges membránon való átjutási sebessége jelentősen különbözhet a formulációs mátrix minőségétől függően, tehát valóban szükség van a kioldódás és a felszívódás szimultán modellezésére. A tiszta és a készítmény mátrixba ágyazott hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságainak feltérképezésével pedig lehetőség nyílt a készítménymátrix okozta kölcsönhatások megértésére és hatóanyag túltelített oldatából történő membrántranszportjának matematikai leírására.

- [1] S. T. Buckley, S.M. Fischer, G. Fricker, M. Brandl, European Journal of Pharmaceutical Sciences, **2012**, 45 (3), 235–250.
- [2] S. Suarez-Sharp, M. Li, J. Duan, H. Shah, P. Seo, AAPS Journal, **2016**, 18 (6)

KIRÁLIS TIOÉTER-AMIN LIGANDUMOK SZINTÉZISE ÉS KATALITIKUS TULAJDONSÁGAINAK VIZSGÁLATA

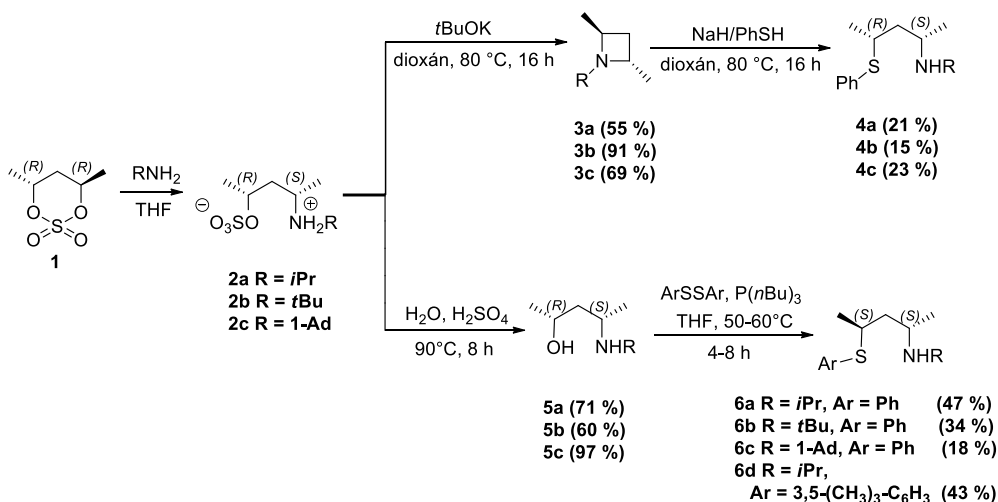
Major Máté Miklós, Farkas Gergely, Bakos József

Szerves Kémia Intézeti Tanszék, Pannon Egyetem, 8200 Veszprém, Egyetem utca 10.

Az optikailag tiszta királis vegyületek előállítása mind a szerves kémiai alap kutatások, mind az alkalmazott ipari szintézisek fontos területe. Az enantiomerikusan tiszta vegyületek előállításának elterjedt módja az aszimmetrikus szintézis, melyen belül az aszimmetrikus katalízis kiemelkedő jelentőséggel bír. Királis átmenetifém-komplexek alkalmazásával akár ipari méretű kemo- és sztereoselektív reakciók is megvalósíthatók [1].

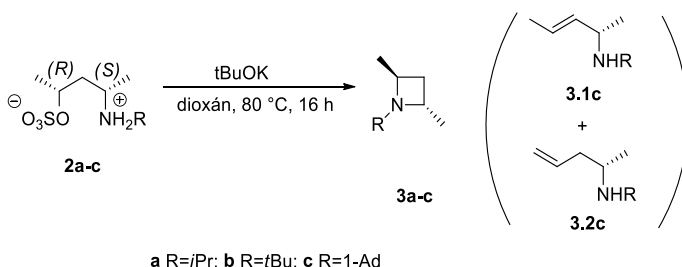
Diplomamunkám célja királis tioéter-amin (S,N) ligandummal módosított palládium-komplexek előállítása, valamint koordinációs és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata volt. Az előállított ligandumok elektronikus és szterikus tulajdonságai egyszerűen finomhangolhatók az előállításukra kidolgozott szintetikus stratégiák és a vegyületek szerkezeti modularitása révén. A ligandumok N-donoratomja kemény, míg az S-donoratom lágy bázis, ami a foszfin-amin típusú vegyületekhez hasonlóan kedvező katalitikus tulajdonságokat kölcsönöz a komplexeknek [2]. A tioéter-aminok S-donoratomján lévő csoportok egyszerű variálhatóságának köszönhetően azonban a komplexek elektronikus és szterikus paraméterei is könnyebben befolyásolhatók, mint a megfelelő foszfin-amin típusú vegyületek tulajdonságai [3][4]. A kénatom koordinációja során továbbá új kiralitáscentrum jön létre, amely változatos koordinációs tulajdonságokat kölcsönöz a ligandumnak. A szintetikus munka mellett célom volt az előállított S,N-vegyületek palládium-komplexeinek beható szerkezeti vizsgálata spektroszkópiai és kvantumkémiai módszerek segítségével.

1. ábra A diasztereomer viszonyban álló ligandumok szintézisútvonalai.



A ligandumok szintéziséhez - kutatócsoportunk korábbi tapasztalataira alapozva - kiindulási anyagként (*R,R*)-pentán-2,4-diol ciklikus szulfát-észterét (**1**) alkalmaztam (1. ábra). Az észter amin nukleofillal sztereoszelektíven felnyitható [5]. A reakcióban a megfelelő aminoszulfát (**2a-c**) keletkezik, amely felhasználásával diasztereomer viszonyban lévő tioéter-amin ligandumok állíthatók elő (**4a-c** és **6a-d**). A heterokirális (*R,S*) diasztereomer ligandumok (**4a-c**) szintézisét két lépésben valósítottam meg. Elsőként a **2a-c** vegyületekhez 2 ekvivalens kálium-*tert*-butoxid bázist adva királis azetidinek (**3a-c**) állítottam elő. A bázist feleslegben alkalmazva azonban királis olefinek képződése figyelhető meg (**3.1c** és **3.2c**). A keletkező aminoszulfátok közül a Hoffman-termék (**3.1c**) nagyobb mennyiségben keletkezik a Zajcev-termékhez képest, a nagyméretű *tert*-butoxid anion sztérikus gátlása miatt (2. ábra).

2. ábra Az aminoszulfát vegyületek intramolekuláris gyűrűzárása és a lehetséges mellékreakcióik.



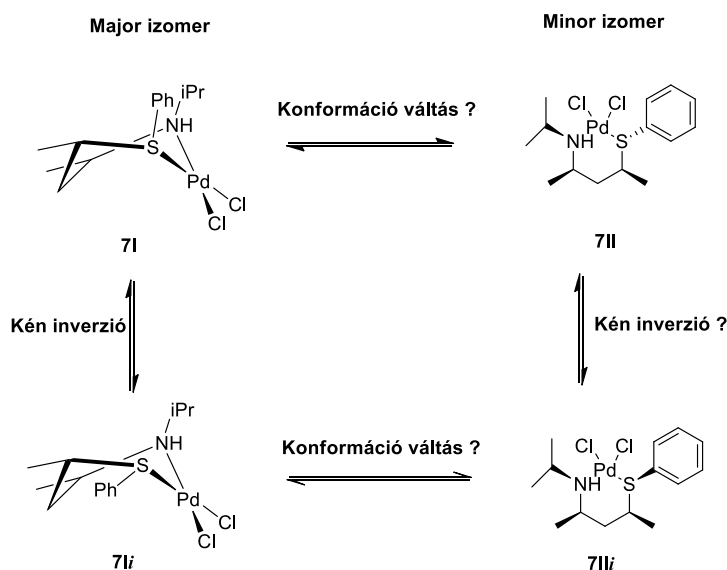
Az azetidin gyűrű felnyitása tiolát nukleofillal egyedüli termékként heterokirális (*R,S*) tioéter-amint (**4a-c**) eredményez. A reakció tehát sztereoszelektíven megy végbe.

Az (*S,S*) ligandumok (**6a-d**) előállításához az aminoszulfátok (**2a-c**) hidrolízisével először aminoszulfátokat (**5a-c**) állítottam elő. Az OH-csoport szubsztitúcióját Hata-reakcióban, diaril-diszulfid és tri-*n*-butil-foszfín reagensek segítségével teljes sztereoszelektivitással hajtottam végre [6]. Figyelemre méltó, hogy az **1** ciklikus szulfát észter felhasználásával sztereoszelektív reakciókban sikerült előállítanom egymással diasztereomer viszonyban lévő vegyületeket (**4a-c** és **6a-c**). Fontos továbbá kiemelni, hogy a **4** és **6** vegyületek szintézisében intermediereként megjelenő aminoszulfátok és azetidinek származékai további értékes ligandumok szintézisének kiindulási anyagai lehetnek.

A diasztereomer viszonyban lévő vegyületek előállítása révén lehetőségem nyílt azok koordinációs tulajdonságainak összehasonlítására. Az *N*-izopropil-*S*-fenil származék mindkét diasztereomerjével (**4a** és **6a**) előállítottam a [Pd(*S,N*)Cl₂]-típusú komplexeket, amelyek koordinációs tulajdonságait behatóan tanulmányoztam, röntgenkristallográfia, NMR spektroszkópia és elméleti kémiai számítások segítségével. A röntgenkristallográfiás vizsgálatok alapján a heterokirális (*R,S*) ligandum Pd-komplexe egy htaggú csavart kád konformációjú gyűrűben stabilizálódik (**7I**) (3. ábra). A komplexképződés szelektivitását közvetlenül befolyásoló, a palládium atom közelében lévő *S*-fenil- és *N*-izopropilcsoportok *axiális* pozíciója, a szénváz metilcsoportjai pedig *ekvatoriális* térállással rendelkeznek. A folyadékfázisú NMR vizsgálatok alapján, a komplex oldatában két izomer, egy *major* (**7I**) és egy *minor* (**7II**) forma egyensúlya alakul ki. A komplex konformációanalízise alapján megállapítottam, hogy a folyadék fázisban jelen lévő *major* izomer és a röntgen-szerkezet

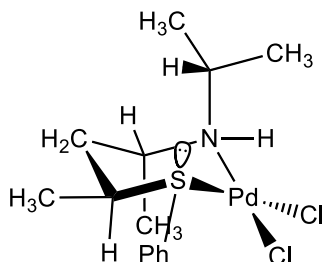
gyűrű-konformációja megegyezik. Dinamikus ^1H NMR mérések alapján a *major* izomer jelei hűtés hatására felhasadnak, amelyből további izomerizációra következtettem. Az ^1H - ^1H NOESY vizsgálatok és kvantumkémiail számítások segítségével megállapítottam, hogy a *major* izomerben a kénatom inverziója megy végbe (**7II**). Az izomerizációs folyamat kinetikai paramétereire is végeztem számításokat, amely alapján eredményeim jó egyezést mutattak a kísérleti megfigyelésekkel [7]. A dinamikus NMR vizsgálatok alapján nem kizárható a kén inverziója a *minor* izomerben sem (**7III**).

3. ábra A heterokirális N-izopropil komplex izomer elegye



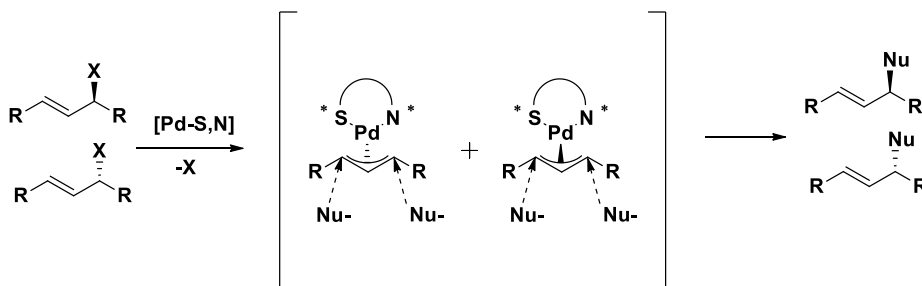
A homokirális ligandum (**6a**) Pd-komplexe a röntgenkristallográfiás vizsgálatok alapján szintén egy hattagú gyűrű (4. ábra), de a korábbiakkal ellentétben itt szék konformációjú. A nitrogénen lévő izopropilcsoport *axiális*, míg a kénen lévő fenilcsoport *ekvatoriális* térállású. A komplex oldatának NMR vizsgálata során csak egy izomer jelei mérhetők, amelyek hűtés hatására sem hasadnak fel. Ez arra utal, hogy nem megy végbe a komplex izomerizációja, továbbá az oldatbeli és a szilárd fázisú komplexek szerkezete megegyezik. Tehát a homokirális ligandummal képzett komplex, az irodalomban eddig le nem írt módon dupla sztereoselektív koordinációval keletkezett, melynek eredményeként a hattagú gyűrűben négy, a kéntől a nitrogénatom felé haladva (*S,S,S,R*) konfigurációjú kiralitáscentrum jelenik meg.

4. ábra A 6a ligandum palládium-dikloro komplexe (8).



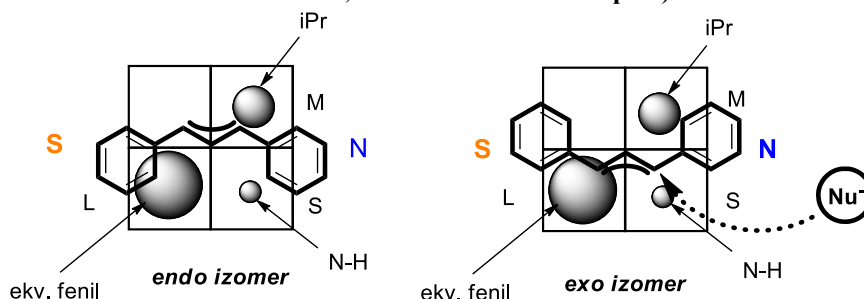
A koordinációs tulajdonságok vizsgálatát követően aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezési reakciókban (5. ábra) alkalmaztam az előállított diasztereomer ligandumokat [8]. A tesztreakciókban a heterokirális ligandumokkal nem sikerült jelentős enantioszelektivitást elérnem, amit a kénatom és a kelátgyűrű inverziójával kialakuló, többféle sztereoizomer katalizátor-komplex jelenlétével, azaz több katalitikus ciklus kialakulásával magyarázhatunk. Feltehetően e komplexek különböző konfigurációjú termékeket szolgáltatnak a katalitikus reakcióban, csökkentve ezzel a folyamat enantioszelektivitását. A homokirális N-izopropil ligandummal (6a) azonban kiemelkedő, 88%-os *ee*-t (31% konv., 24h) értem el. A katalizátor enantioszelektivitását és aktivitását az erősebb elektronküldő karakterrel rendelkező 3,5-dimetil-fenil csoport jelenléte (6d) tovább növelte (92% *ee*, >99% konv., 48h).

5. ábra Allil-helyzetű alkilezési reakció sémája.



A reakcióban keletkező optikailag aktív termék konfigurációja és a kialakuló komplex szterikus és elektronikus tulajdonságai egyértelmű összefüggésbe hozhatók. A palládium-allil komplexben fellépő szterikus, valamint a heterodonor ligandum elektronikus hatásai (*transz*-hatás) miatt a reakcióban az egyik optikailag aktív termék képződése kedvezményezett (6. ábra).

6. ábra Az aszimmetrikus allil-helyzetű alkilezési reakcióban 6a ligandum esetén kialakuló intermedier kvadráns diagramja. (L = nagy térkitöltésű, M = közepes térkitöltésű, S = kis térkitöltésű csoport)



Összefoglalva megállapítom, hogy munkám során sikerült előállítanom és jellemezni hét új tioéter-amin ligandumot, ezek három új intermedierjét, valamint két új Pd-komplexét. A szintézis során használt értékes királis azetidin (**3a-c**) és amino-alkohol (**5a-c**) intermedierek más ligandumok szintéziséhez is széleskörűen felhasználhatók, szelektíven átalakíthatók. A megvalósított szintézisutak alkalmasak a diasztereomer ligandumok szelektív előállítására, a nitrogén és kén szubsztituensek egyszerű variálhatósága mellett. Az irodalomban eddig le nem írt módon sikerült tioéter-amin ligandum dupla sztereoszelektív koordinációjával palládium komplexet előállítanom. Bebizonyítottam, hogy a tioéter-amin vegyületek szintézise rugalmasan elvégezhető, így szerkezetük könnyedén finomhangolható, katalitikus aktivitásuk és szelektivitásuk tovább növelhető.

Vizsgálataim alapján a királis tioéter-amin vegyületek a széleskörű szintetikus lehetőségeknek, valamint a könnyebb kezelhetőségüknek köszönhetően felvehetik a versenyt az iparban is alkalmazott foszfin-amin típusú ligandumokkal.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal – NKFIH, K 115539 azonosító számú projektje támogatásával és a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program elnevezésű projekt segítségével valósult meg.

- [1] T. Graening, H. Schmalz, *Angewandte Chemie*, **2003** (42) 2580-2584.
- [2] G. Farkas, Z. Császár, S. Balogh, I. Tóth, J. Bakos, *Tetrahedron Letters*, **2014** (55) 4120-4122.
- [3] M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chemical Reviews*, **2007** (107) 5133-5209.
- [4] L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, M. Fochi, G. Mazzanti, A. Ricci, G. Varchi, *European Journal of Organic Chemistry*, **2002** 2776-2784.
- [5] Z. Császár, G. Farkas, A. Bényei, G. Lendvay, I. Tóth, J. Bakos, *Dalton Transactions*, **2015** (44) 16352-16360.
- [6] I. Nakagawa, T. Hata, *Tetrahedron Letters*, **1975** (17) 1409-1412.
- [7] M. D. Vaughan, V. J. Robertson, J. F. Honek, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2007** (128) 65-70.
- [8] B. M. Trost, *Organic Process Research & Development*, **2012** (16) 185-194.

képes a NAD^+ regioszelektív katalízisére: számos vizsgálat szerint ennek katalitikus aktivitása kiemelkedő.^[4,5] Egyéb (N,N)-donoratomokat tartalmazó ligandumok, mint pl. az 1,10-fenantrolin és származékainak ródiump komplexei *in vitro* rákellenes szerek, miközben katalitikus aktivitásuk hasonló a bipiridil-komplexhez. Ez alapján feltételezhető az a hatásmechanizmus, mely során a sejtbe bekerülve nem a DNS-kötődnek, hanem katalitikus folyamatokkal felborítják a sejt redoxegyensúlyát, redukálva az összes NAD^+ -t. Kimutatták, hogy a RAED-komplexek is képesek hasonló katalízisre, azonban kisebb mértékben, mint az analóg ródium(III) komplexek.

Diplomamunkámban négy félszendvics Rh(III) komplexet vizsgáltunk, melyekben a félszendvics aromás liganduma a pentametil-ciklopentadienil anion (C_5Me_5^-): ez a ligandum olyan erősen kötődik a fémionhoz, hogy nem disszociál a vizsgált pH-tartományban (pH = 1-11,5). Két másik koordinációs helyet egy kétfogú (N,N)-ligandum foglal el, név szerint: N,N'-dimetil-etilén-diamin, N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin, 2-pikolilamin és 1,10-fenantrolin. A harmadik szabad koordinációs helyet a közegtől függően vízmolekula, hidroxidion, illetve kloridion is elfoglalhatja. Ezt a szerkezetet egykristály röntgenkristallográfiás méréseink is megerősítették három ligandum ródiump komplexének esetén.

A komplex tulajdonságai, mint a vizes oldatbeli stabilitás, a deprotonálódását jellemző állandó és a kloridion-affinitás is finoman hangolható a kétfogú ligandum változtatásával. A komplexek vizes oldatbeli viselkedését kloridion-mentes közegben vizsgáltuk: ehhez pH-potenciometriás, UV-látható és ^1H NMR spektroszkópiás méréseket használtunk. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a komplexek nagy stabilitást mutatnak, kivéve az N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin komplexet. Kloridion affinitásuk meghatározó, mivel a komplexek meghatározó alakja a különböző biológiai fluidumokban (vér, citoplazma, sejtmag) ettől függ, és ez befolyásolhatja biológiai aktivitásukat is. A vizsgálatok alapján nagy a kloridion affinitása ezeknek a fémkomplexeknek. Az egykristály röntgenkristallográfiából nyert geometriai paraméterek és ezen tulajdonság között sikerült korrelációt felfedeznünk, mely segítheti a rákellenes komplexek tervezését a jövőben.

Mindezek mellett tanulmányoztuk a kölcsönhatást humán szérum albuminnal, mivel ez a fő transzportfehérje a vérben. A fokozott permeabilitás és visszatartás hatás (EPR) miatt az albuminhoz kötött komplex feldúsul(hat) a rákos szövet környezetében, mely biztosíthatja a szelektivitást. A DNS egy lehetséges célpontja a kemoterápiás szereknek, ezért ehhez való kötődésüket is vizsgáltuk: ehhez CT-DNS-t és nukleozidokat használtunk, illetve ^1H NMR-t, spektrofotometriás és ultraszűrési módszereket alkalmaztunk.

Köszönetnyilvánítás: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-3 (M.J.P.) és UNKP-17-4 (E.É.A.) kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának, illetve a Magyar-Oszták TÉT_15-1-2016-0024 támogatásával készült.

- [1] T. C. Johnstone, K. Suntharalingham, S. J. Lippard; *Chemical Reviews*, **2016** (116) 3436-3486.
- [2] B. S. Murray, M. V. Babak, C. G. Hartinger, P. J. Dyson; *Coordination Chemistry Reviews*, **2016** (306) 86-114.
- [3] M. A. Scharwitz, I. Ott, Y. Geldmacher, R. Gust, W. S. Sheldrick; *Journal of Organometallic Chemistry*, **2008** (693) 2299-2309.
- [4] F. Hollmann, B. Witholt, A. Schmid; *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2003** (9-10) 167-176.
- [5] É. A. Enyedy, J. P. Mészáros, O. Dömötör, C. M. Hackl, A. Roller, B. K. Keppler, W. Kandioller; *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2015** (152) 93-103.

FENANTROLIN-MONO-N-OXIDOK KINETIKAILAG KONTROLLÁLT ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

Najóczki Ferenc, Bellér Gábor, Szabó Mária, Fábíán István

*Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem
4032, Debrecen, Egyetem tér 1.
najoczki.ferenc@science.unideb.hu, +36 52 512-900/22327*

Kutatócsoportunkban már másfél évtizede foglalkoznak a peroxomonoszulfát-ion (PMS, HSO_5^-) oxidációs reakcióinak kinetikai vizsgálatával. A peroxomonoszulfát-ion a Caro-sav (peroxo-monokénsav, H_2SO_5) savmaradékionja. A kereskedelemben oxon néven összetett káliumsója formájában ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) kapható. Igen erőyes oxidálószer, rendkívül hatékony fertőtlenítő- és fehéritőszer, használják színtelenítésre, szagtalanításra, mikroelektronikában fémmaratásra, polimerek gyártása során iniciátorként. Elterjedten alkalmazzák a szerves preparatív kémiában. Az oxon alkalmazása elsősorban azért népszerű, mert stabil, könnyen kezelhető, a belőle képződő termék (jellemzően szulfátion) nem toxikus, változatos oxidációkra nyújt lehetőséget és olcsó. Csoportunkban a reakcióit tanulmányozták fémionokkal (Fe^{2+} , Ce^{3+} , VO_2^+),^[1] halogenidekkel (Cl^- , Br^- , I^-),^[1] egyszerűbb biomolekulákkal (triptofán és származékai, dopamin és származékai), gyógyszermolekulákkal (izoniazid, etambutol, pirazinamid), környezetkémiai szempontból releváns vegyületekkel (klórfeholok, triklóretilén) és koordinatíván telített Fe(II)-komplexekekkel ($\text{Fe}(\text{phen})_3^{2+}$, $\text{Fe}(\text{bipy})_3^{2+}$, $\text{Fe}(\text{tpy})_2^{2+}$) és a megfelelő ligandumokkal (phen: 1,10-fenantrolin, bipy: 2,2'-bipiridin, tpy: 2,2':6',2''-terpiridin).^[2-3] A ligandumok oxidációja önmagában is érdeklődésre tarthat számot, ugyanis a megfelelő N-oxidok képződésével járnak.

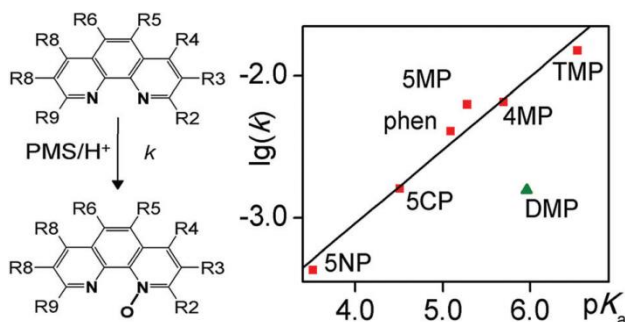
Kondenzált heterociklusos N-oxidokat széleskörűen alkalmaznak úgy, mint robbanóanyag, szerves reakciókban irányító csoport, oxidálószer, vagy fázistranszfer katalizátor. Idén jelent meg három összefoglaló közlemény heteroaromás N-oxidok jelentőségéről cikloaddíciós és organokatalitikus reakciókban, valamint a fotokémiában. Mindhárom cikkben számos példát mutatnak be kondenzált aromás N-oxidok alkalmazásairól.^[4-6]

Munkám során szubsztituált fenantrolinszármazékok (4-metil-phen: 4MP, 5-metil-phen: 5MP, 5-klór-phen: 5CP, 5-nitro-phen: 5NP, 2,9-dimetil-phen: DMP, 3,4,7,8-tetrametil-phen: TMP) oxidációját vizsgáltam peroxomonoszulfát-ionnal. Vizsgáltuk az N-oxidációs folyamatok kinetikáját (PMS-, pH- és hőmérsékletfüggés), megállapítottuk, hogy mind a protonált (savas ág), mind a deprotonált szubsztrátumok (semleges ág) oxidációja lejátszódhat és meghatároztuk a párhuzamos oxidációs utak kinetikai és aktiválási paramétereit.

Az alapvegyület (phen) oxidációja során kapott kinetikai eredmények rámutattak arra, hogy a pH változtatásával jelentősen változik az N-oxidációs folyamatok sebessége és a lehetséges lépések száma.^[7] Savas körülmények között kizárólag mono-N-oxidot kapunk termékként, amelynek protonált formájában intermolekuláris hidrogénkötés alakul ki, mely megvédi a másik nitrogénatomot a további oxidációtól és csak deprotonálódást követően lehetséges a di-N-oxid képződése. Ugyanez a tendencia figyelhető meg a fenantrolinszármazékok esetén is és a kinetikai eredményeket felhasználva mono-N-oxidokat állítottunk elő nagy hozammal. A termékeket hagyományos spektroszkópai

módszerekkel azonosítottuk úgy, mint APCI-MS, ^1H -NMR, UV-Vis. Vizsgáltuk különböző módszerekkel (pH-potenciometria, UV-Vis spektrofotometriás titrálás, ^1H -NMR titrálás) mind a kiindulási, mind a mono-*N*-oxidok sav bázis tulajdonságait. Tanulmányoztuk a szerkezet reaktivitás korrelációt a kiindulási vegyületek savi disszociációs állandójának negatív logaritmusa ($\text{p}K_{\text{a}}$) és a mono-*N*-oxidáció másodrendű sebességi állandójának logaritmusa ($\lg(k)$) között (1. ábra) és azt tapasztaltuk, hogy döntően a szubsztituensek elektrosztatikai viszonyai a meghatározóak, viszont a sztérikus gátlás is szerepet kap az *N*-oxidáció során.^[8]

1. ábra A fenantrolin-mono-*N*-oxidok képződése savas körülmények között és a szerkezet reaktivitás korreláció.



Köszönetnyilvánítás: Kutatásainkat támogatta a Magyar Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA: NK-105156) és az Európai Regionális Fejlesztési Alap (GINOP-2.3.2-15-2016-00008).

- [1] G. Lente, J. Kalmár, Z. Baranyai, A. Kun, I. Kék, D. Bajusz, M. Takács, L. Veres, I. Fábián; *Inorganic Chemistry*, **2009** (48) 1763-1773.
- [2] G. Bellér, G. Bátki, G. Lente, I. Fábián; *Journal of Coordination Chemistry*, **2010** (63) 2586-2597.
- [3] G. Bellér, G. Lente, I. Fábián; *Inorganic Chemistry*; **2017** (56) 8270-8277.
- [4] R. Loska; *Topics in Heterocyclic Chemistry*, **2017** (53) 85-110.
- [5] P. Koukal, J. Ulč, D. Nečas, M. Kotora; *Topics in Heterocyclic Chemistry*, **2017** (53) 29-51.
- [6] J. S. Poole; *Topics in Heterocyclic Chemistry*, **2017** (53) 111-151.
- [7] G. Bellér, M. Szabó, G. Lente, I. Fábián; *Journal of Organic Chemistry*, **2016** (81) 5345-5353.
- [8] F. Najóczki, G. Bellér, M. Szabó, I. Fábián *New Journal of Chemistry*, **2017** (41) 9947-9953.

A-GYŰRŰBEN SZUBSZTITUÁLT 13 α -ÖSZTRON SZÁRMAZÉKOK Pd KATALIZÁLT SZINTÉZISE

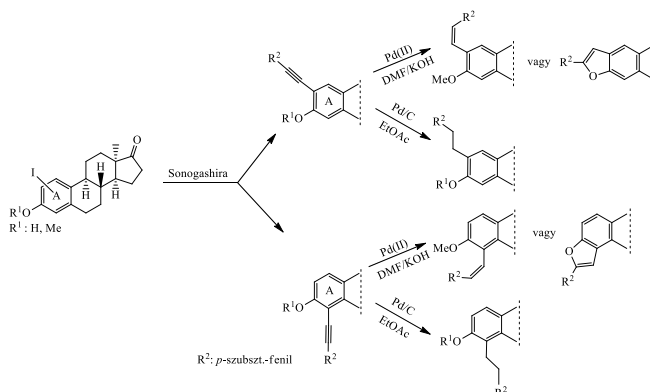
Jójárt Rebeka¹, Bacsa Ildikó¹, Wölfling János¹, Herman Bianka Edina², Szécsi Mihály², Mernyák Erzsébet¹

1. Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Szerves Kémiai Tanszék 6720 Szeged Dóm tér 8.

2. Szegedi Tudományegyetem, 1. sz. Belgyógyászati Klinika, 6720 Szeged Korányi fasor 8-10.

A természetes ösztрон irányított kémiai átalakításával tumorelles hatóanyagok fejleszthetők. A közelmúltban előtérbe került az ösztрон váz 13-as szénatomjának epimerizálása, amely hormonálisan inaktív ösztрон származékot eredményez. Következésképpen ezen 13-epimer további kémiai módosítása szelektív hatású tumorelles szerhez vezethet. Számos hormonfüggő tumoros megbetegedésben a 17 β -ösztradiol fokozza a tumorsejtek osztódását. A 17 β -ösztradiol bioszintézisének utolsó lépését a 17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-1 (17 β -HSD1) enzim katalizálja. Több kutatócsoport is fejlesztett szubsztát (ösztron)-alapú inhibítort a 17 β -HSD1 enzimre, azonban egyik sem jutott el a klinikai alkalmazásig ösztrogen aktivitásuk miatt. A mi célunk 13 α -ösztron alapú hatóanyagok fejlesztése volt. Irodalmi ismeretek alapján az A-gyűrű módosítása nagyméretű lipofil-jellegű csoport beépítésével elősegítheti a molekulának az enzim szubsztát-kötő helyére való kötődését. Célunk megvalósításához palládiumkatalizált Sonogashira-kapcsolást alkalmaztunk. A C-C keresztkapcsolással nyert fenilalkinil-származékok sztereoselektív részleges telítését is megvalósítottunk transzfer hidrogénezéssel. A fenolos OH-t tartalmazó vegyületek ezen körülmények között benzofuránokká alakultak. A hármas kötés teljes telítését is végrehajtottunk, így alkil-származékokhoz jutottunk. Az enzimgátlási vizsgálatok során szubmikromólos IC₅₀-értékkel rendelkező potens inhibitorokat azonosítottunk.

1. ábra A jódozott 13 α -ösztron származékok átalakításai



Köszönjük az OTKA (K113150) támogatását.

DISZKRÉT ESEMÉNYEK SZEKVENCIA BÁNYÁSZATA – LEHETŐSÉGEK A FOLYAMATBIZTONSÁG NÖVELÉSÉRE

Dörgő Gyula^{1,2}, Pigler Péter^{1,2}, Abonyi János^{1,2}

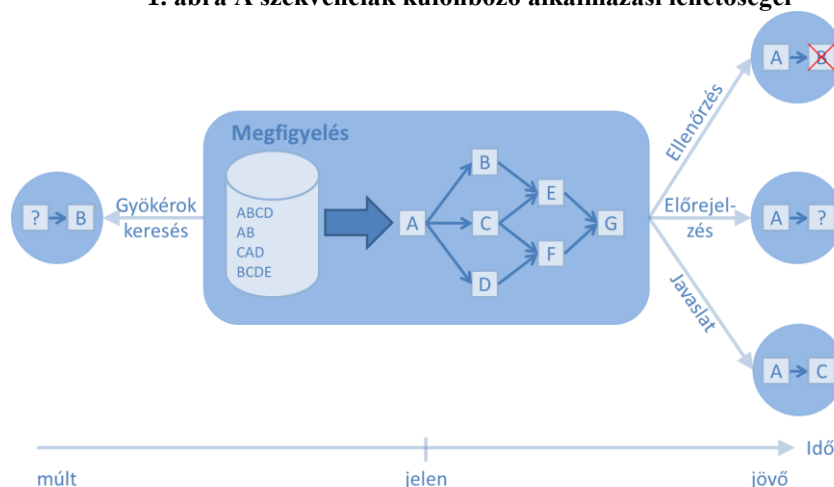
¹MTA-PE Lendület Komplex Rendszerek Figyelemmel Kísérése Kutatócsoport, Pannon Egyetem, 8200 Veszprém, Egyetem u. 10.

²Folyamatmérnöki Intézeti Tanszék, Pannon Egyetem, 8200 Veszprém, Egyetem u. 10.

Habár az irodalomban számos kemometriai modellt találunk hibák detektálására és azonosítására,^[1] a legtöbb modell többváltozós, folytonos adatok feldolgozásán alapul. Ennek ellenére, a modern és egyre komplexebb vegyipari üzemekben az operátoroknak sokszor akár több száz figyelmeztetés (alarm) és vészjelzés (warning) formájában egyidejűleg beérkező diszkrét jelzés alapján kell azonosítaniuk a hibás működést, meghatározniuk a hiba forrását, illetve megfelelő korrekciós beavatkozásokat végezniük. Mivel ezen biztonságkritikus feladatok elvégzése még a jól képzett operátorok számára is komoly kihívás, az intelligens hibadetektálás szerepe megkérdőjelezhetetlen a modern folyamatirányításban. Munkánk során egy új, több idősorbeli szekvenciák elemzésén alapuló módszertant fejlesztettünk ezen probléma hatékony megoldására.

A modern vegyipari üzemek gyakran rögzítik historikus adatok formájában a beérkező vészjelzéseket, illetve sokszor rendelkeznek az üzem pontos szimulátorával modellezési, vagy operátori tréningek céljából, melynek segítségével a meghibásodások is pontosan szimulálhatóak. Annak érdekében, hogy feltárjuk a meghibásodások, beavatkozások és vészjelzések közötti időbeli kapcsolatokat egy több idősorbeli adatsorok szekvencia bányászatára alkalmas algoritmust hoztunk létre, mely nemcsak az események sorrendjét, hanem a köztük lévő időbeli kapcsolatokat is figyelembe veszi. Az így nyert szekvenciákkal leírható az üzem megfelelő működési mintázata, valamint feltárhatóak az egyes meghibásodásokra jellemző szekvenciabeli eltérések is. A megismert működési mintázatok segítségével az 1. ábrán bemutatott módon több, az üzembiztonság javítására irányuló eljárás is kidolgozható. A meghibásodások következményeinek historikus ismeretében gyökérok keresés végezhető, melynek eredményét az operátorok egy tanácsadói rendszer segítségével láthatják munkájuk során. A megfelelő működést leíró szekvenciák ismeretében ellenőrizhetjük egy meghibásodás bekövetkezését, illetve előre jelezhetjük bizonyos események bekövetkezését. Figyelembe véve, hogy az egyes folyamatok kézbentartására az irányítótermekben egyre kevesebb operátor jut, az operátori munkát nagyban segíti, ha a mintázatok ismeretében vészjelzés-elnyomási logikákat tervezünk, hiszen így csökken a beérkező nem releváns, vagy redundáns jelzések száma. Irányítási szempontból pedig a mintázatok segítségével javaslatot tehetünk az optimális döntésekre vonatkozóan is.

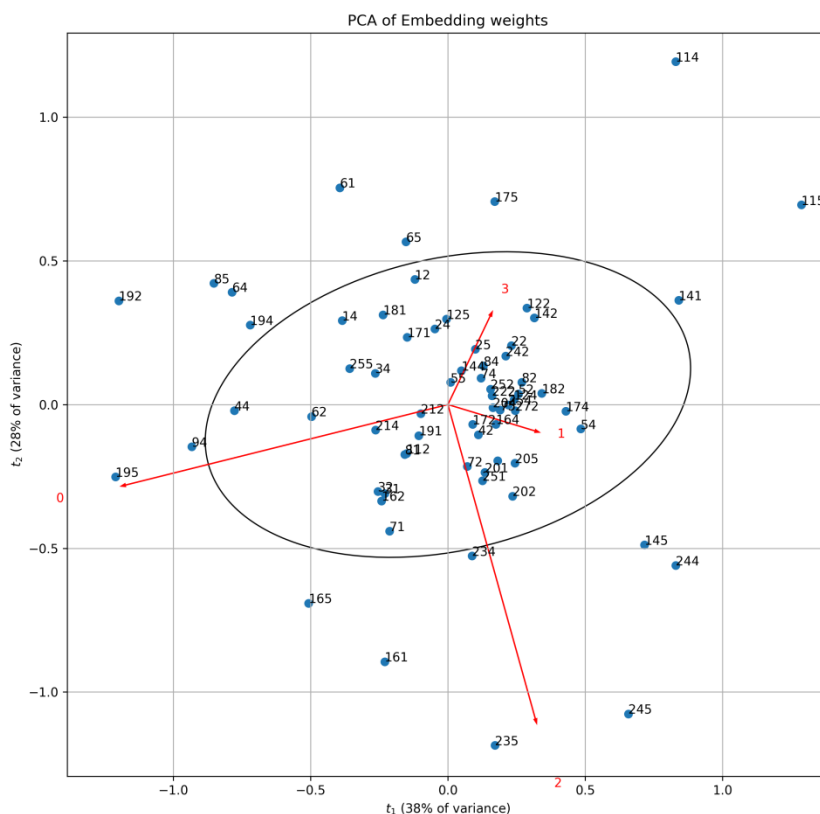
1. ábra A szekvenciák különböző alkalmazási lehetőségei



Előadásunkban bemutatjuk a diszkrét események definiálásának különböző lehetőségeit, valamint ismertetjük a fejlesztett szekvencia bányászati algoritmus működési elvét. A módszertan hatékonyságát egy vinil-acetát termelő technológia nyílt forráskódú MATLAB szimulátorának segítségével,^[2] 11 különböző meghibásodás esetében generált adatsoron demonstráljuk. A szekvenciákat felhasználva létrehoztunk egy Long Short-Term Memory (LSTM) hálózaton alapuló mélytanulási algoritmust,^[3] melyet kifejezetten az idősorokban jelentkező hosszabb távú kapcsolati összefüggések feltárására alkalmaznak. A tanított háló alkalmas a hibák nagy pontosságú klasszifikációjára.

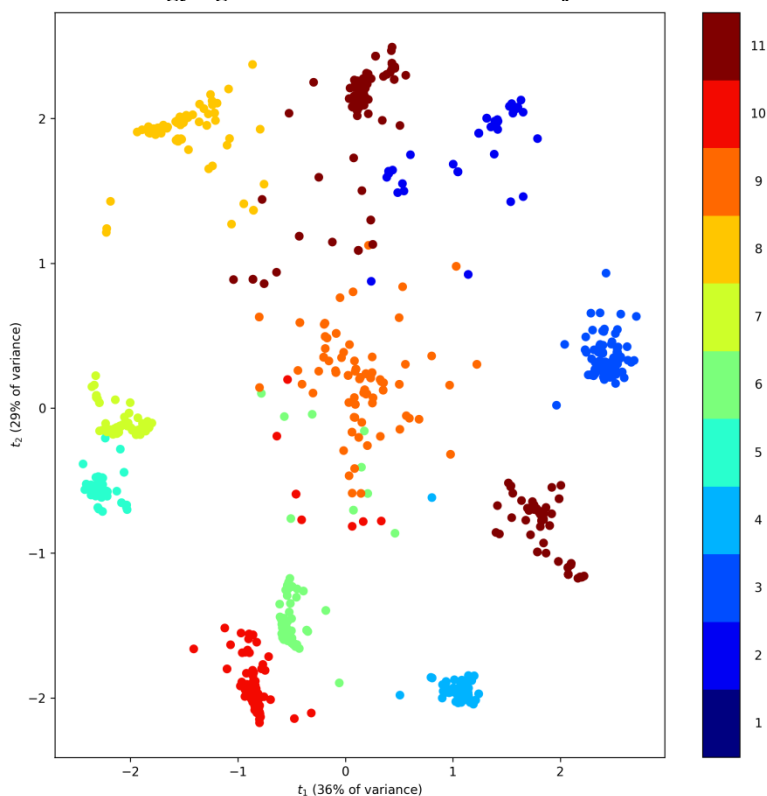
A modell bemeneteként alkalmazott beágyazási réteg (embedding layer) elemeinek főkomponens elemzésével az egyes jelzések jelentősége elemezhető és vizualizálható, melynek segítségével a vészjelzések prioritizálhatóak az operátorok számára (2. ábra).

2. ábra A szignifikáns vészjelzések meghatározása a beágyazási réteg főkomponens elemzésével



Az LSTM egységek aktivitási értékeinek főkomponens elemzésének segítségével láthatjuk, hogy az egyes hibák milyen mértékben különíthetők el egymástól és meghatározhatjuk a nehezen azonosítható meghibásodásokat, ami sok esetben a megfelelő monitorozás hiányát jelentheti (3. ábra).

3. ábra Az egyes meghibásodások azonosíthatóságának vizualizációja az LSTM egységek aktivitásainak vizualizációjával



A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFIH támogatásával, a az OTKA 116674 (Természettudományos kutatás és technológiafejlesztés folyamatbányászati és deep learning algoritmusokkal) projekt keretében valósult meg. Dörgő Gyula kutatása az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3-II. kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

- [1] L. A. Rusinov, I. V. Rudakova, O. A. Remizova, V. V. Kurkina; *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **2009** (97) 98-103.
- [2] R. Chen, K. Dave, T. J. McAvoy; *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2003** (42) 4478-4487.
- [3] S. Hochreiter, J. Schmidhuber, *Neural Computation*, **1997** (9) 1735-1780.

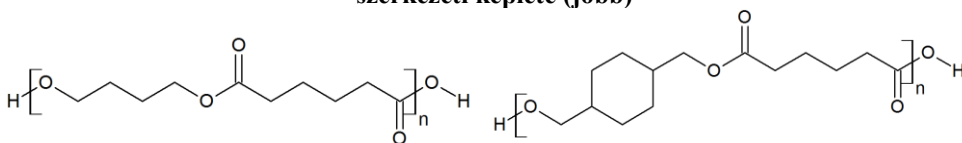
BIOLÓGIAILAG LEBOMLÓ POLIÉSZTEREK SZINTÉZISE ÉS JELLEMZÉSE

Menyhért Balázs¹, Kárpáti Levente¹, Vargha Viktória¹

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Fizikai és Anyagtudományi Tanszék, Műanyag- és Gumiipari Laboratórium, 1111
Budapest, Műegyetem rkp. 3.*

Az irodalom tanulmányozása és a tanszéken korábban végzett kísérletek tapasztalatai alapján megállapítható, hogy eldobható csomagolóanyagként nem tanácsos poliolefineket [polietilén (PE), polipropilén (PP)] alkalmazni, mivel azok biológiailag nem lebomlók, degradációjuk a környezetben évszázadokig is tarthat, így hulladéuk terheli a környezetet^[1,2]. Ezért célszerű biológiailag lebomló polimerekkel helyettesíteni ezeket, melyre a legalkalmasabbnak az alifás poliészterek kínálkoznak. Így erre a polimer csoportra, ezen belül is a poli(alkilén-karboxilát)okra helyeztem kutatásaim súlypontját, mivel ennek polimercsoportnak a tulajdonságai széles körben módosíthatók, és legegyszerűbb képviselőinek tulajdonságai a poliolefinekéhez hasonló^[3,4].

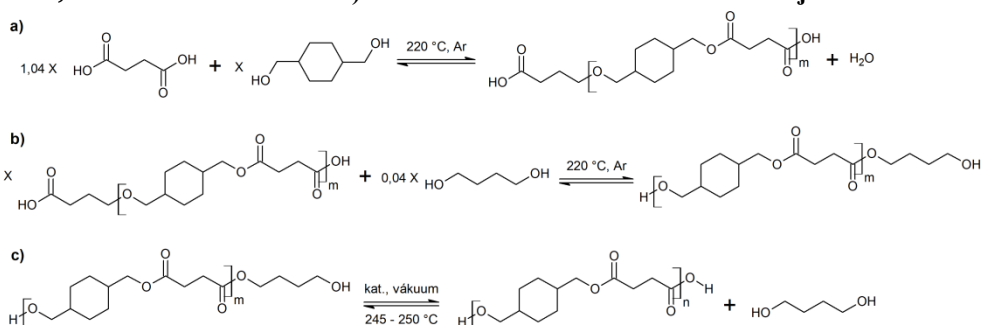
1. ábra: Poli(butilén-adipát), PBA (bal) és poli(ciklohexilén-dimetilén-adipát), PCA szerkezeti képlete (jobb)



Kísérleteimmel folytattam a szakdolgozatomban elkezdett biológiailag lebomló polimerek szintézisét és jellemzését. Továbbra is az alifás poliészterekkel foglalkoztam. A már kereskedelemben is kapható (szintetikus) alifás poliészterek [poli(butilén-szukcinát) és poli(butilén-adipát)] módosítását vizsgáltam úgy, hogy az 1,4-butándiolt 1,4-ciklohexándimetanolal helyettesítettem, cikloalifás poliésztert előállítva. Többféle szintézis utat vizsgáltam, hagyományos, kétlépcsős polikondenzációt katalizátor jelenlétében, átészterezéssel polikondenzációt dimetil-észter monomerből kiindulva katalizátor jelenlétében és termikus polikondenzációt, amit katalitikus átészterezés követett vákuum alatt. Két katalizátort használtam: titán(IV)-butoxid és cirkónium-oxid, az utóbbit csak a hagyományos, kétlépcsős polikondenzáció során. Modellanyagként, új szintézis módszert kipróbálva poli(butilén-adipát)ot (PBA) állítottam elő, amihez hasonlítottam a ciklohexándimetanolos poliésztereket. A tapasztalataim alapján négy fő tényező határozza meg a szintézisek sikerességét és az elért molekulatömeg nagyságát: a hőmérséklet, a katalizátor típusa, mennyisége és adagolása, továbbá a vákuum nagysága. Megállapítottam, hogy a legjobb eredményt az általam elért eszközökkel a harmadik előállítási eljárással értem el, a ciklohexándimetanolos poliészterek esetében általam módosítva az eljárást, az 1,4-ciklohexándimetanol magas forráspontja miatt 1,4-butándiol átészterező ágens használatával. A molekulatömeg további növeléséhez vizsgáltam az előállított poliészterek

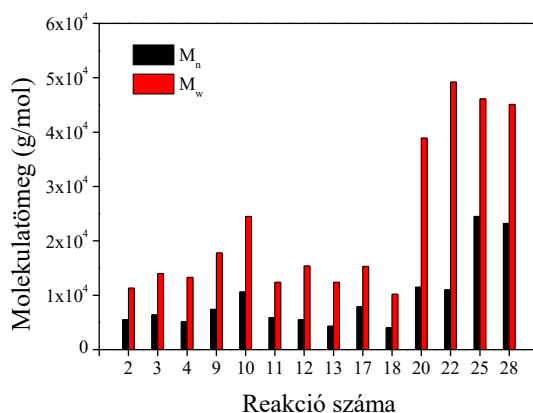
láncosszabítását kétfunkciós addíciós kismólsúlyú vegyületekkel, amelyek 1,4-butándiol-diglicidiléter (RD-3), 1,4-ciklohexándimetanol-diglicidiléter (RD-11), 1,6-hexametilén-diizocianát (HMDI) és 2,2'-bisz(2-oxazolin) (BOX) voltak. Az első két diepoxid vegyes, azaz karboxil és hidroxil típusú, a HMDI hidroxil típusú, a BOX pedig karboxil típusú láncosszabító. Az utóbbi kettővel sikerült a legnagyobb mértékben növelni a molekulatömeget.

2. ábra: A termikus polikondenzáció és átészterezési eljárás a ciklohexándimetanos polimerekre módosítva a PCS előállításának példáján, a) termikus polikondenzáció b) 1,4-butándiol hozzáadása c) átészterezés vákuum alatt katalizátor jelenlétében



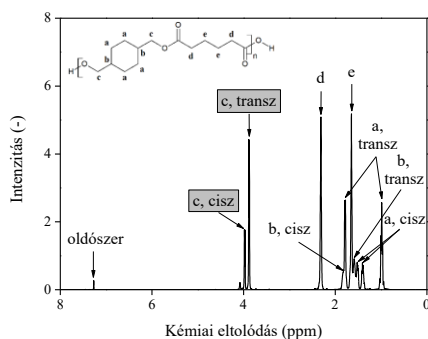
A PBA-on kívül kétféle poliésztert állítottam elő: poli(ciklohexilén-dimetilén-adipát)ot (PCA) és poli(ciklohexilén-dimetilén-szukcinát)ot (PCS). Ezen poliészterek szerkezetét, termikus viselkedést és komposztban való biodegradációját különböző módszerekkel vizsgáltam. Funkciós csoport analízissel megkaptam a savcsoport és hidroxilcsoport tartalmat, amelyek információt adtak a konverzióról és elengedhetetlenek a láncosszabító szer mennyiségének kiszámításához és a láncosszabítás konverziójának meghatározásához. A molekulatömegeket gélpermeációs kromatográfiával (GPC) jellemeztem tetrahidrofurán eluens használatával.

3. ábra: A poliészterezési reakciók termékeinek gélpermeációs kromatográfiával meghatározott átlagos molekulatömegei (2-10. reakció: hagyományos kétlépcsős polikondenzáció, 11-18. reakció: átészterezéssel polikondenzáció, 20-28. reakció: termikus polikondenzáció és átészterezés)



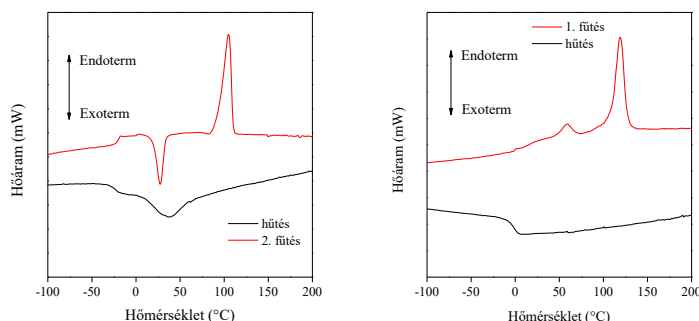
Fourier transzformációs infravörös spektroszkópiával (FT-IR) a karakterisztikus csoportokról, mágneses magrezonancia spektroszkópiával (NMR) a cisz/transz izomer arányról és a láncoszabbításról kaptam információt. Az eredmények alapján a beépült ciklohexilén egységek nagyjából 30-70% arányban cisz és transz izomerek, ami az egyensúlyi összetételnek megfelelő^[5,6]. Kismértékű izomerizáció azonban megfigyelhető, leginkább a termikus polikondenzációt követő átészterezéssel készült termékeknél, ahol kismértékben nagyobb a transz izomer aránya (70% fölötti). A nitrogéntartalmú láncoszabbítók (BOX, HMDI) esetében ¹⁵N NMR-el vizsgáltam a polimer láncba beépült nitrogént tartalmazó csoportokat.

4. ábra: A PCA-5 ¹H NMR spektruma



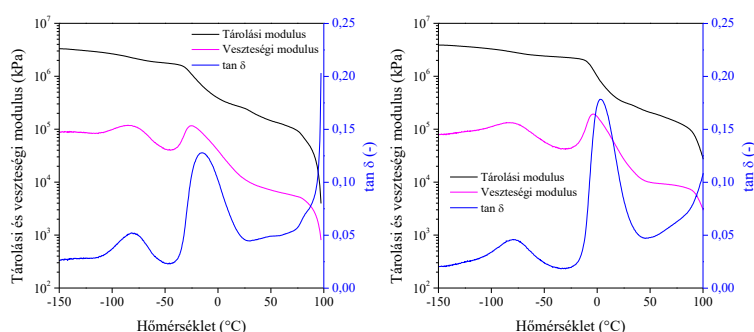
Polarizációs optikai mikroszkópiával (POM) a kristályos szerkezetről, kristályosodási tulajdonságokról kaptam információt. Jól láthatók voltak a szferulitos szupermolekuláris képződmények izoterm kristályosodási körülmények között. A POM vizsgálatok során jól látszódott a PCS lassú kristályosodása a PCA-hoz és a PBA-hoz képest.

5. ábra: A PCA (bal) és a PCS (jobb) DSC görbéi (40 °C/perc fűtési-hűtési sebesség)



A termikus stabilitást termogravimetriával (TGA) vizsgáltam, mely alapján elmondható, hogy az általam előállított poliészterek magas termikus bomlási hőmérséklettel (PBA: kb. 380-390 °C, PCA: kb. 350-380 °C, PCS: kb. 390-400 °C) rendelkeznek. A termikus tulajdonságokat differenciális pásztázó kalorimetriával (DSC) jellemeztem (5. ábra). Mindegyik poliészter szemikristályos polimer, az első fűtési görbéken jól látszódott egy határozott olvadási csúcs. A PCS lassú kristályosodása itt is megmutatkozott, a hűtési görbén kristályosodási csúcsot nem lehetett látni, csak egy nagy, üvegesedéshez tartozó lépcsőt (5 °C/perc fűtési-hűtési sebességnél is). A második fűtési görbe is hasonlóan nézett ki, hidegkristályosodásra utaló exoterm csúcsot sem lehetett látni. A PCA esetében a második fűtési görbén mindig látható volt hidegkristályosodásra utaló exoterm csúcs, míg a PBA-nál hidegkristályosodás nem volt látható. Így elmondható, hogy a cikloalifás poliészterek kristályosodása lassabb, mint az alifásoké, de a PCS még a PCA-hoz képest is jóval lassabban kristályosodik. A poliészterek termomechanikai görbéit dinamikus mechanikai termikus analízissel (DMTA) határoztam meg (6. ábra). Már a DSC mérés során is a legjobban sikerült polimereknél látható volt az üvegesedési hőmérséklethez tartozó lépcső, de a termomechanikai görbéken határozottabban láthatók voltak az üvegesedési átmenetek. Mindegyik poliészter üvegesedési hőmérséklete szobahőmérséklet alatt van (PBA: kb. -60 °C, PCA: kb. -20 °C, PCS: kb. 0 °C), a cikloalifás gyűrű beépítésével merevebb lánc jött létre, így növekedtek az üvegesedési hőmérsékletek, ami összhangban van a kristályosodási sebességgel.

6. ábra: A PCA (bal) és a PCS (jobb) DMTA görbéi



A poliészterekből lapokat préseltem, a legjobban sikerült anyagokból próbatesteket is, ami alapján elmondható, hogy már (préseléssel, de akár fröccsöntéssel is) feldolgozható minőségű polimert sikerült előállítani. A 120x120x1 mm-es lapokat komposztálásra küldtem, a piskóta alakú próbatesteket pedig szakítóvizsgálatnak vettem alá, meghatározva a poliészterek mechanikai tulajdonságait. A merevségük a kissűrűségű (LDPE) és a nagysűrűségű polietiléné (HDPE) között van (0,3-0,5 GPa), a PBA-é a legnagyobb, a PCA-é a legkisebb. Megfelelő szilárdsági adatokat csak a cikloalifás poliésztereknél kaptam, melyek a polipropilénéhez hasonlóak (PCA: 25 MPa, PCS: 17 MPa szakítószilárdság, PCA: 15 MPa, PCS: 17 MPa folyási feszültség). A PCA-nál kb. 400%-os, a PCS esetében pedig kb. 80%-os szakadási nyúlást sikerült meghatározni. Ezek az adatok viszonylag kisebb molekulatömegű ($M_n=25000$) polimerekre vonatkoznak, mint ami a felhasználáshoz szükséges lenne, így leginkább a szilárdság javítható további molekulatömeg növeléssel.

KRISTÁLYOS NANOCELLULÓZ SZUSZPENZIÓK ÉS FILMEK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE

Nagy Sebestyén¹

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.*

A megújuló cellulóz alapú nyersanyagok hatékony és széleskörű felhasználására a világon mindenütt egyre nagyobb figyelem összpontosul. Az évente keletkező $1,8 \times 10^{12}$ tonna biomassza hagyományos felhasználási területeinek kutatása mellett az egyik legfontosabb irány a lignocellulózokat alkotó polimerek (cellulóz, hemicellulóz, lignin) kinyerése és ezekből - már viszonylag kis anyagmennyiségek felhasználásával - új tulajdonságú és magas hozzáadott értékű termékek előállítása, amelyeket a gyógyászatban, az analitikában, az elektronikai- és az élelmiszeriparban használhatnak leginkább. Főként a fából és a cellulóz alapú szálanyagokból kiindulva fizikai, kémiai vagy enzimmel segített folyamatok sorozatával juthatunk el a szerkezeti polimerekig.

A fás növények legfontosabb polimerje a cellulóz, amely béta-D-glükopiranoz egységekből felépülő lineáris makromolekula. A cellulóz láncok aggregációja fibrillás szerkezeteket hoz létre, amelyek hosszútávú szerveződése kristályos struktúrák képződéséhez vezet. A kristályosság nem teljes, cellulózforrástól függően kb. 50-90 %. A cellulózzal foglalkozó kutatások egyik ígéretes területe ezeknek a kristályos egységeknek a kinyerését célozza, és az így előállított ún. kristályos nanocellulóz lehetséges felhasználási területeit vizsgálja. Kristályos nanocellulózhoz leginkább a kevésbé rendezett cellulóz részek hidrolitikus bontásával juthatunk. Az így nyert kristályos nanocellulóz néhány nm átmérőjű és körülbelül 100 nm hosszúságú túkristályokból áll, és egyedülálló módon ötvözi a cellulóz tulajdonságokat a nanoméretű anyagok különleges jellegzetességeivel.

Kutatómunkám során összehasonlítottam a fehérített pamutból, illetve lenből nyert nanocellulóz szuszpenziók és a szuszpenziókból öntött filmek tulajdonságait. Megvizsgáltam, hogyan hat a filmek tulajdonságaira a hozzáadott lágyító típusa és mennyisége. További vizsgálatok során a cellulózt keresztkötő amino-aldehid gyanta hozzáadásával térhálós nanocellulóz filmeket készítettem, majd széleskörűen jellemeztem azokat.

SZELEKTÍVEN DEUTERÁLT HETEROCIKLUSOS FOLDAMER ÉPÍTŐELEMEK SZINTÉZISE

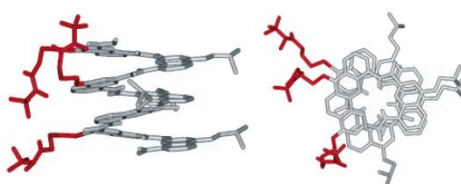
Zwillingner Márton^{1,2}, Sályi Gergő^{1,2}, Csékei Márton², Kotschy András²

¹ Eötvös Loránd Tudományegyetem, 1117 Budapest, Pázmány Péter stny. 1/a

² Servier Kutatóintézet Zrt., 1031 Budapest, Záhony utca 7.

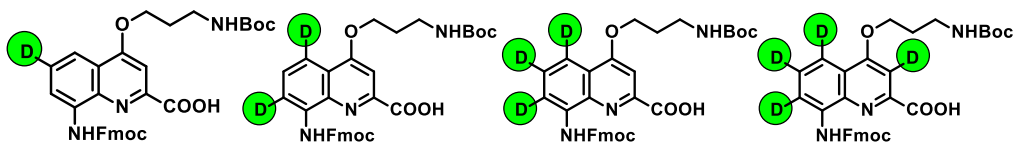
A foldamerek olyan oligomerek, melyek nem kovalens kölcsönhatások révén spontán és reverzibilisen egy jól definiált másodlagos szerkezetet vesznek fel. (1. ábra) Az elmúlt két évtizedben a foldamerek számottevő érdeklődésre tettek szert a gyógyszerkutatás és az anyagtudomány területén. Szerkezetükből adódó előnyeik közé tartozik az enzimekkel szembeni stabilitás, jól tervezhető másodlagos szerkezet, hangolható hidrofilitás, irányított helicitás, illetve képességük szelektív kölcsönhatás kialakítására biológiai célpontokkal.^[1-3]

1. ábra Kinolinvázas monomerekből felépülő foldamer helikális szerkezete^[3]



Az igény a foldamerek biológiai rendszerekben való tanulmányozására szükségessé tette a hatékony és gyors, nagy áteresztő képességű vizsgálati módszerek fejlesztését. Az ICPL (Isotope Coded Protein Labeling^[4]) technikához hasonlóan lehetőségünk van izotópjelölt építőelemekből kombinatorikus szintézissel olyan foldamerek létrehozására, melyeknek szekvenciáját izotóp tartalmuk által kódoljuk. Elméletileg, ha a jelölt foldamerek keverékét egy biológiai rendszerbe helyezzük, a célponthoz legjobban kötődő foldamerek komplexét elválaszthatjuk, majd a kiválasztott foldamereket nagy érzékenységű tömegspektrometriás módszerekkel vizsgálhatjuk. Az összetett tömegspektrometriás mérési adatok dekonvolúcióját és a keresett szekvencia visszafejtését az izotópjelölés jelentősen egyszerűsítheti, ezzel gyorsabbá és hatékonyabbá teheti a foldamer keverékek vizsgálatát. Kutatásunk célja a fenti elv alkalmazhatóságának bizonyítása egy egyszerű modell rendszeren keresztül, melyben egy adott monomer különböző izotopomereit használjuk fel a jelölt foldamerek felépítéséhez. Munkánk első mérőköveként a modellhez használható, szelektíven deutertált heterociklusos foldamer építőelemek szintézisét mutatjuk be. (2. ábra)

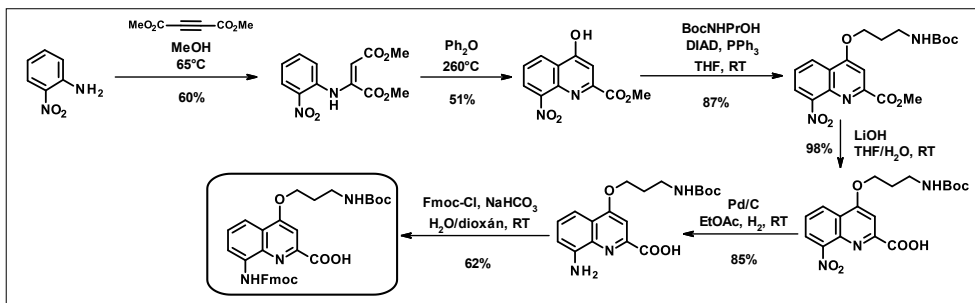
2. ábra A modell rendszer deutertált építőelemei



A kidolgozott eljárásaink lehetővé teszik a kívánt monomerek grammos méretű szintézisét, kiváló szelektivitással és magas deutérium beépüléssel. Az így előállított nagy tisztaságú építőelemek kiindulási alapot biztosítanak a különböző izotópjelölt foldamer szekvenciák szintéziséhez és tömegspektrometriás tanulmányozásához, amely Ivan Huc kutatócsoportjával együttműködésben történik.

A jelöletlen építőelemhez (D_0) az irodalomban leírt szintézis utat^[2] követve, illetve azt egy további kromatográfiás lépéssel kiegészítve jutottunk. (3. ábra)

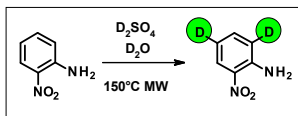
3. ábra D_0 építőelem szintézise



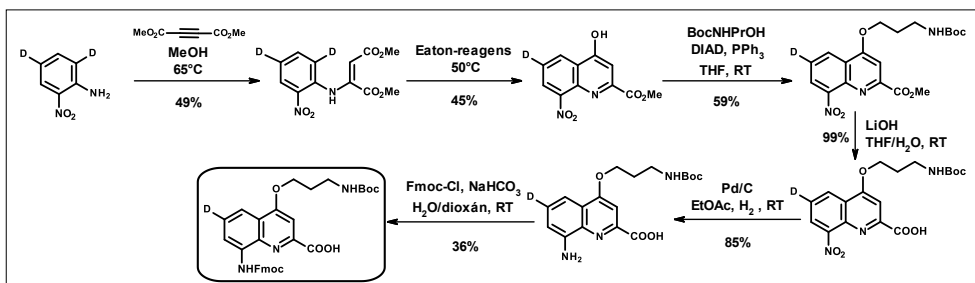
Az izotópjelölt építőelemek szintézise során a legnagyobb kihívást a kívánt magas (minimum 98%) deutérium tartalom elérése és megőrzése jelentette. Első kísérleteink arra irányultak, hogy a deutérium beépítést a szintézis késői stádiumában valósítsuk meg, azonban elektrofil szubsztitúciós, átmenetifém-katalizált, illetve poláris fémorganikus reagenseket alkalmazó eljárásokban nem sikerült a 90-95%-os határ fölé kerülnünk. A fenti módszerek korlátainak következtében a deutérium korai beépítését választottuk, még ha ez magában hordozta is a későbbi szintetikus átalakítások során a deutérium tartalom eróziójának veszélyét.

Az egyszerűen deuterált építőelem szintézisének első lépésében 2-nitroanilin szelektív elektrofil deuterálását oldottuk meg 4-es és 6-os helyzetben. Optimált reakciókörülmények mellett, két lépésben 98,5% feletti deutérium beépülést értünk el kiváló regio szelektivitással. (4. ábra) A monodeuterált építőelem szintézise a D_0 származékéhoz hasonlóan történik, kivéve a gyűrűzárás körülményeit. (5. ábra) Magas hőmérsékleten, difeniléterben zárva a heterociklust a 3-as helyzetben nem kívánt deutérium beépülés lép fel (~10%), míg alacsony hőmérsékleten, Eaton-reagens alkalmazásával ez elkerülhető. A méretnövelt szintézis eredményeképpen több mint 4 gramm nagy tisztaságú és magas deutérium tartalmú termékhez jutottunk.

4. ábra 2-nitroanilin szelektív elektrofil deuterálása

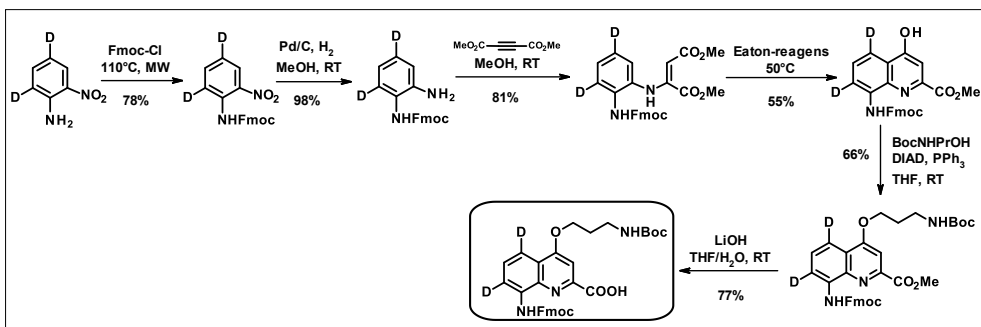


5. ábra D₁ építőelem szintézise



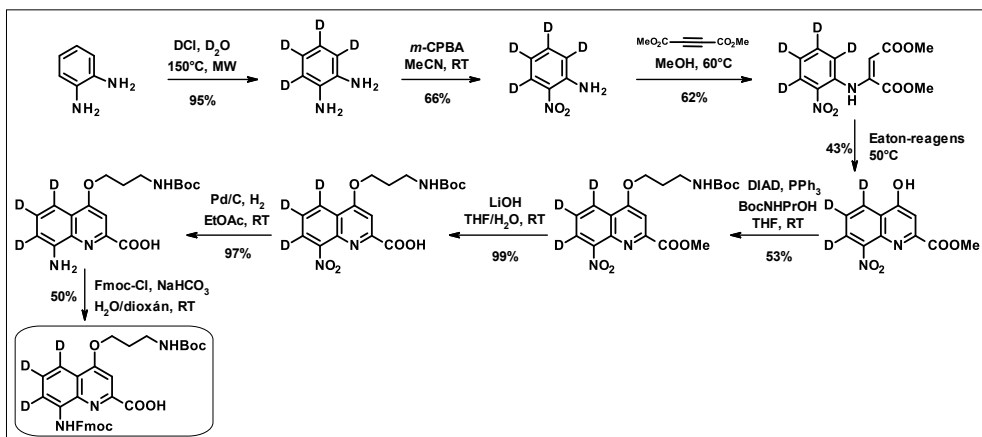
A kétszeresen deuterált építőelem szintézisének kézenfekvő megoldás volt a már rendelkezésre álló 4,6-dideutero-2-nitroanilin felhasználása. A védőcsoportok kialakításának stratégiáján változtatva lehetőségünk nyílt az 5,7-es helyzetekben szelektíven deuterált származék előállítására. (6. ábra) A nitrocsoporthoz korai redukcióját követően számos lépés gyorsabban, kisebb reagens felesleg mellett és jobb termeléssel volt kivitelezhető. A méretnövelt szintézisben több mint 12 gramm D₂ építőelemhez jutottunk.

6. ábra D₂ építőelem szintézise



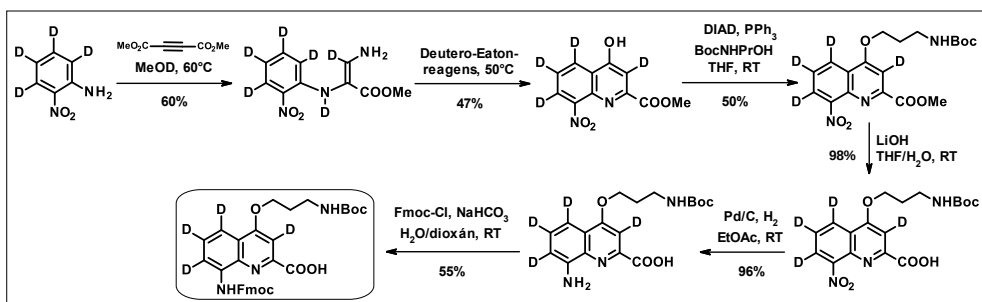
A háromszorosan deuterált építőelem szintézisét az egyszerűen perdeuterálható *o*-feniléndiaminból kiindulva valósítottuk meg. A perdeutero-*o*-feniléndiaminból kiinduló direkt szintézis során azt tapasztaltuk, hogy a gyűrűzárás során az elektrondús karbociklus 6-os helyzetében erős deutérium veszteség (~70%) lép fel. A szintézis stratégiát megváltoztatva a perdeutero-*o*-feniléndiamint perdeutero-2-nitroanilinné alakítottuk át, majd ezt követően a D₁ származék előállításánál kidolgozott szintézisutat követtünk. A nitrocsoporthoz hordozó, elektronhiányos, így elektrofil támadással szemben dezaktivált rendszer gyűrűzárása során a 6-os helyzetben nem tapasztaltuk a deutérium tartalom csökkenését. A szintézis méret-növelését követően több mint 6 gramm termékhez jutottunk, magas deutérium beépülés mellett. (7. ábra)

7. ábra D₃ építőelem szintézise



A tetradeuterált építőelem szintézise a D₃ szintézisutat felhasználva, néhány kisebb módosítással megvalósítható volt. A Michael-addíciót deutero-metanolban végezve, majd a kapott adduktot az általunk készített, deuterált Eaton-reagensben ciklizálva nyertük a megfelelő tetradeuterált kinolin intermediert. (8. ábra) A 3-as helyzetben 90%, az 5,6,7-es helyzetben 98% feletti deutérium tartalmat értünk el, mely a szintézis további lépései során nem csökkent. A méretnövelt szintézist elvégezve több grammos tételben jutottunk a megfelelő foldamer építőelemhez.

8. ábra D₄ építőelem szintézise



Munkánk során sikerrel valósítottuk meg egy heterociklusos foldamer építőelem öt izotopomerének szintézisét több grammos tételben. A reakciók kereskedelmi forgalomban kapható vegyszerekre épülnek. A deutérium beépítést kiváló szelektivitással és nagy hatékonysággal valósítottuk meg. A további átalakítások során erózió nem történt, a termékek minden esetben magas deutérium tartalommal rendelkeznek. Az előállított építőelemek foldamerekbe való beépítése folyamatban van. Az előzetes vizsgálatok alapján a foldamer szintézis során a deutérium tartalom nem csökken, így adott a lehetőség szelektíven izotópjelölt foldamerek előállítására és szekvenciájuk tömegspektrometriás dekonvolúciójának vizsgálatára.

Irodalomjegyzék

- [1] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore; *Chemical Reviews*, **2001** (101) 3893-4012.
- [2] S. J. Dawson, Á. Mészáros, L. Pethő, C. Colombo, M. Csékei, A. Kotschy, I. Huc; *European Journal of Organic Chemistry*, **2014** (20) 4265-4275.
- [3] E. R. Gillies, C. Dolain, J. M. Léger, I. Huc; *The Journal of Organic Chemistry*, **2006** (71) 7932-7939.
- [4] J. Kellermann, F. Lottspeich, *Methods in Molecular Biology*, **2012** (893) 143-153.

AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK
TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT



Emberi Erőforrások
Minisztériuma

SZERVES KÉMIA I. SEKCIÓ

KONJUGÁLT POLIÉNEK METATÉZISE

Csizmadia Eszter¹, Turczel Gábor¹, Kovács Ervin¹, Tuba Róbert¹

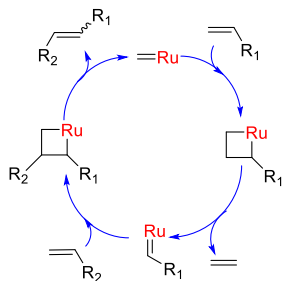
¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, Zöldkémia kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

A kőolajipari eljárások során jelentős mennyiségben keletkeznek értéktelen melléktermékek. Munkánk célja, hogy ezeket a vegyületeket metatézis reakció segítségével magas hozzáadott értékű termékekké alakítsuk.

A metatézis szó átrendeződést jelent, egyik fajtája, az olefin metatézis pedig a kettőskötés pillératomjainak cseréjét foglalja magában. A reakció során formailag az alkének szén-szén kettőskötései felhasadnak, majd rekombinálódnak, így termékként új alkéneneket kapunk. Az olefin metatézisen belül több reakciótípust különböztetünk meg. Munkánk során elsősorban keresztmetatézissel és gyűrűnyitó keresztmetatézissel foglalkoztunk. A keresztmetatézis során két nyílt láncú alkénmolekulából két, szintén nyílt láncú alkén keletkezik. A gyűrűnyitó keresztmetatézissel pedig egy nyílt és egy gyűrűs telítetlen vegyületből nyílt láncú dién képződik. Továbbá létezik még gyűrűzáró metatézis, gyűrűnyitó metatézis polimerizáció és aciklikus dién metatézis polimerizáció.

A jelenleg ismert metatézis katalizátorok közül kutatócsoportunk főleg a kereskedelmi forgalomban is kapható második és harmadik generációs Grubbs-féle ruténiumkomplexeket (**G2** és **G3**) használja. A katalitikus ciklus során a ruténium-szén kettőskötés cikloaddícióban reagál a szubsztrátmolekulával. A keletkező metallociklobután-származékból ezután cikloreverzióban kilép egy termékmolekula, a keletkező fém-alkilidén komplex pedig újabb szubsztráttal lép reakcióba, fenntartva ezzel a katalitikus ciklust (1. ábra).^[1]

1. ábra: Grubbs katalizátorok katalitikus ciklusa

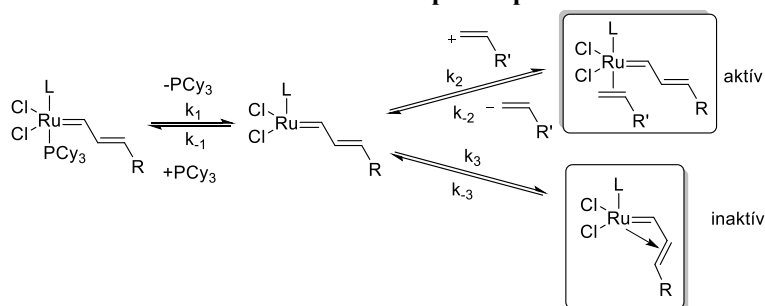


Az olefin metatézisnek egy speciális esete, amikor a szubsztrátmolekula egy konjugált polién. Mind a természetben, mind a kőolajipar melléktermékei között számos ilyen típusú vegyület található, így ezen reakciók igen nagy jelentőséggel bírnak. Alkalmazásukkal egyrészt kevésbé értékes anyagokat magas hozzáadott értékű termékekké alakíthatunk, másrészt ezek a kettőskötésekben gazdag rendszerek fragmenseikre bontva kvázi építőelemekként szolgálnak a kívánt vegyületek szintéziséhez.

A konjugált vegyületek metatézise általában nagy katalizátorterhelést és erőteljes reakciókörülményeket igényel, ezért a mai napig nem terjedt el széles körben. Ennek oka

valószínűleg az, hogy a katalízis során, miután a katalizátorból és a szubsztrátból létrejön az új fém-alkilidén komplex, két egymással versengő reakció játszódhat le. Ha az intermedier reagál egy másik szubsztrátmolekulával, létrejön az aktív komplex, és folytatódik a katalízis. Amennyiben a ruténium képes koordinálódni az alkilidén részhez kapcsolódó konjugált kettős kötéssel, egy inaktív komplex keletkezik, amelyben az új szubsztrát molekula ruténiumhoz való koordinációja kevésbé kedvezményezett (2. ábra).

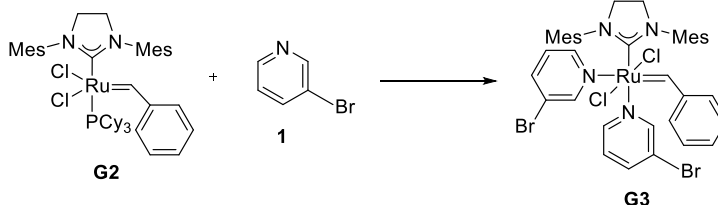
2. ábra: Aktív és inaktív komplex képződése



A legújabb kutatási eredmények szerint az inaktív komplex képződését megakadályozza, ha kiindulási anyagként használt polién pillératomjain nagy térkitöltésű szubsztituensek találhatók. Hasonlóan előnyös a hőmérséklet növelése is, mivel a megnövekedett hőmozgás csökkenti a koordinációs kötés stabilitását.^[2]

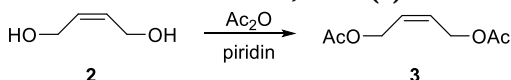
A kísérleti munka során elsőként **G3** katalizátort állítottunk elő a rendelkezésünkre álló **G2**-ből egyszerű ligandumcserés reakcióban (3. ábra).^[3]

3. ábra: A G3 előállítása (Mes: mezitilcsoport)



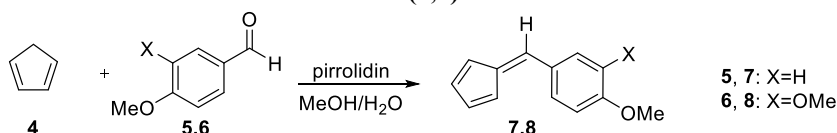
Ezután a *cisz*-1,4-diacetoxi-2-butént (**3**) szintetizáltunk *cisz*-2-butén-1,4-diol (**2**) acilezésével. A kiindulási anyagként használt diol potenciálisan glicerinnél előállítható, így megújuló alapanyagként tekinthetünk rá. Reagensként ecetsav-anhidridet, oldószerként piridint alkalmaztunk (4. ábra). A kapott terméket használtuk kapcsolókomponensként az összes metatézis reakcióban.

4. ábra: A *cisz*-2-butén-1,4-diol (2**) acilezése**



Elsőként fulvének metatézisével próbálkoztunk, amelyeket két lépésben szintetizáltunk. Ehhez ciklopentadiént (4), egy szobahőmérsékleten instabil vegyületet állítottunk elő krakkolással a kereskedelmi forgalomban kapható dimerjéből. A kapott terméket aztán *p*-metoxibenzaldehiddel (5), illetve 3,4-dimetoxibenzaldehiddel (6) reagáltattuk, oldószerként metanolos vizet, katalizátorként pedig pirrolidint alkalmaztunk (5. ábra).

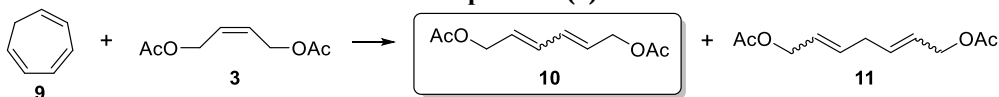
5. ábra: Fulvének (7,8) szintézise



A kapott fulvének közül elsőként a *p*-metoxifenilfulvén (7) metatézisét vizsgáltuk 5 mol% **G2** katalizátorral, szobahőmérsékleten, kapcsolókomponensként tízszeres mennyiségű **3** diésztet alkalmazva, majd 100°C-on, a jóval aktívabb **G3** katalizátorral. Reakció azonban egyik esetben sem játszódott le. A második kísérletet a 7-nél elektronban gazdagabb 3,4-dimetoxifenilfulvénnel (8) is elvégeztük. A nagy elektronsűrűség a metatézis szempontjából kedvező tulajdonság, de a reakció ebben az esetben sem ment végbe, vélhetően a konjugált rendszerek stabilitása, illetve sztérikus okok miatt.

A következő reakciókban a cikloheptatrién (9) keresztmetatézisét vizsgáltuk (6. ábra). 25°C-on szintén nem reagált a **3** vegyülettel, 100°C-ra melegítve részleges konverziót értünk el. A továbbiakban az egyes reakciókhoz tartozó termelési táblázatokban a bekeretezett vegyületre (10) vonatkozó termelést tüntettük fel (1. táblázat).

6. ábra: A cikloheptatrién (9) metatézise



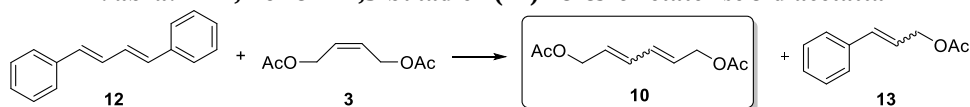
1. táblázat: A cikloheptatrién (9) metatézisének termelése

Kat.	Kat.[mol%] (*)	3 (ekv)	T (°C)	10 (%)
G2	1 (0,33)	12	25	-
G3	1 (0,33)	12	25	-
G3	5 (1,67)	12	100	23

*9 kettős kötéseinként

Az 1,4-difenil-1,3-butadién (12) már szobahőmérsékleten is reagált, 100°C-on pedig a kiindulási anyag teljes egészében átalakult (7. ábra, 2. táblázat). A reakcióelegy elemzésekor azt tapasztaltuk, hogy a **10** vegyület mellett a **12** és **13** vegyületek homológjai is keletkeztek. Valószínűsíthető, hogy mivel a metatézis egy egyensúlyi reakció, amiben a **12** vegyület két ekvivalens **3** diészterrel reagál, ez az egyensúly a mi esetünkben nem tolódott el teljes mértékben a kívánt **10** és **13** termékek keletkezése felé.

7. ábra: Az 1,4-difenil-1,3-butadién (12) keresztmetatézise 3 diacetáttal



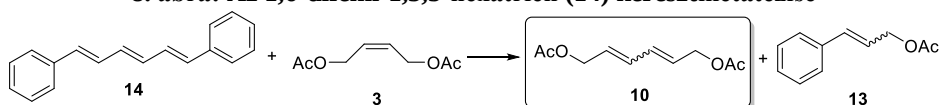
2. táblázat: Az 1,4-difenil-1,3-butadién (12) metatézisének termelése

Kat.	Kat. [mol%] (*)	3 (ekv)	T (°C)	10 (%)
G2	2 (1)	8	25	7
G3	5 (2,5)	8	100	37

*12 kettős kötéseinként

Az 1,6-difenil-1,3,5-hexatrién (14) konverziója szobahőmérsékleten szintén nem volt számottevő, 100°C-on azonban teljesen átalakult (8. ábra, 3. táblázat). Azt tapasztaltuk, hogy a 13 vegyület homológja volt a domináns termék. Továbbá látható, hogy a 10 termék mennyiségét a reakcióidő nem befolyásolta jelentősen, a kapcsolókomponens mennyiségének növelése viszont magasabb hozamot eredményezett.

8. ábra: Az 1,6-difenil-1,3,5-hexatrién (14) keresztmetatézise



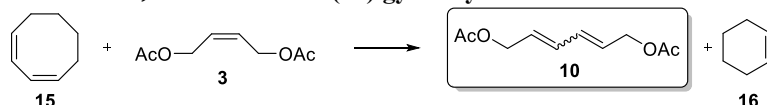
3. táblázat: Az 1,6-difenil-1,3,5-hexatrién (14) metatézisének termelése

Kat.	Kat. [mol%] (*)	3 (ekv)	T (°C)	10 (%)	t (h)
G2	2 (0,67)	12	25	7	2
G3	5 (1,67)	12	100	45	2
G3	5 (1,67)	12	100	48	4
G3	5 (1,67)	18	100	57	2
G3	5 (1,67)	24	100	63	2

*14 kettős kötéseinként

A konjugált poliének közül az 1,3-ciklooktadién (15) jelentős reakciókészséget mutatott már szobahőmérsékleten is, a kiindulási anyag teljes mennyisége átalakult, 100°C-on azonban számottevően csökkent a kívánt 10 termék mennyisége (9. ábra, 4. táblázat). A 15 reakciójakor melléktermékként jelentős mennyiségű ciklohexént (16) kaptunk, ennek az lehetett az oka, hogy az egyensúlyban keletkező 16 vegyület kis gyűrűfeszültsége miatt a reakció körülményei között nem alakult át más terméké.

9. ábra: Az 1,3-ciklooktadién (15) gyűrűnyitó keresztmetatézise



4. táblázat: Az 1,3-ciklooktadién (15) metatézisének termelése

Kat.	Kat. [mol%] (*)	3 (ekv)	T (°C)	11 (%)
------	-----------------	---------	--------	--------

G3	5 (2,5)	8	25	49
G3	5 (2,5)	8	100	24

***16** kettős kötéseinként

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy sikerült teljes konverzióval ciklusos konjugált szénhidrogéneket metatézis reakció körülményei között átalakítanunk lineáris vegyületekké. A difenil-poliéneket szintén jó konverzióval sikerült átalakítani megfelelő kapcsolókomponenssel.

Irodalomjegyzék

- [1] Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450* (7167), 243–251.
- [2] Balla, Á.; Al-Hashimi, M.; Hlil, A.; Bazzi, H. S.; Tuba, R. *ChemCatChem* **2016**, *8* (18), 2865–2875.
- [3] Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angewandte Chemie - International Edition* **2002**, *41* (21), 4035–4037.

4-SZUBSZTITUÁLT CIKLOHEXANON SZÁRMAZÉKOK BIOKATALITIKUS DIASZTEREOTÓP TRANSZAMINÁLÁSA

Farkas Emese¹, Abaházi Emese¹, Nagy-Győr László¹, Szakács Zoltán², Kóti János²; Sátorhelyi Péter³, Éles János², Poppe László^{1,4}, Hornyánszky Gábor¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológiai Tanszék, 1111. Budapest Szent Gellért tér 4.

²Richter Gedeon Nyrt., 1103. Budapest, Gyömrői út 19-21.

³Fermentia Kft, 1045. Budapest Berlini u. 47-49.

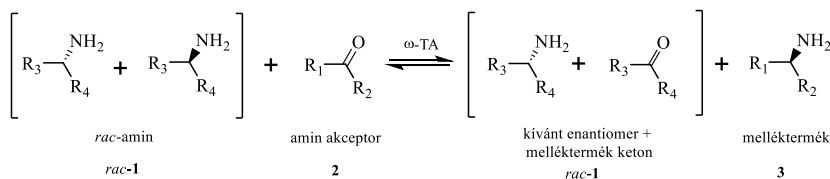
⁴SynBiocat Kft., 1024. Budapest, Lövőház u. 19.

A Contergan-botrány óta a királis molekulák sztereokémiájára vonatkozó szigorú környezetvédelmi és hatósági előírások miatt a gyógyszeripar mellett a növényvédőszer-gyártásban, a műanyag-, a kozmetika-, és az élelmiszeripar terén is létfontosságúvá vált a vegyületek sztereoszelektív előállítása, melynek egyik lehetősége a biokatalitikus átalakítás. Az utóbbi években annak köszönhetően, hogy az ipar számos területén a királis aminok fontos építőelemekké váltak, biotranszformáció útján történő előállításuk versenyképessé vált más kémiai aszimmetrikus aminálással szemben. Ez a biokatalizátorok élő természetből adódó egyszerűségének és flexibilitásának köszönhető.^[1]

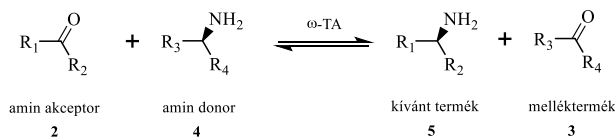
A PLP-kofaktor (piridoxál-5'-foszfát) függő ω-transzamináz fontosságát az elmúlt néhány évtizedben ismerték fel, hiszen használata akirális ketonokból kiindulva a gyakorlati szempontból hasznos optikailag tiszta aminok előállításának egy hatékony módja^[2] (Sitagliptin szintézise^[3]). Az ω-transzamináz az amin donor deaminálásával egyidőben egy amino csoportot visz át az amin akceptorra, mely egy keton vagy aldehid lehet.^[4] Mivel a katalizált folyamat reverzibilis, az enzim két módon is alkalmazható optikailag aktív aminok előállítására. Egyrészt kinetikus rezolválásokban, amikor a racém amin keverékből az egyik enantiomer átalakul a megfelelő ketonná, miközben a kívánt amin enantiomer visszamarad (1. ábra). A másik megközelítésben aszimmetrikus szintézisről van szó, amikor a kiindulási prokirális keton alakul át a kívánt amin enantiomerré (1. ábra 1. ábra).

1. ábra ω-Transzamináz katalizált kinetikus rezolválás és aszimmetrikus szintézis

Kinetikus rezolválás



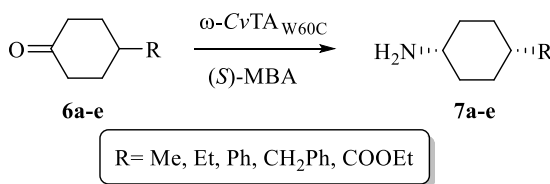
Aszimmetrikus szintézis



Kroutil és munkatársai vizsgálták különböző törzsből származó transzaminázok biokatalitikus hatását a 2-es és 3-as pozícióban szubsztituált ciklohexanonok átalakítására, mely során kiváló enantiomertisztaság elérése mellett jellemzően közepes-jó *cis:trans* diasztereomer arányról számoltak be.^[5-6]

Ennek alapján célom volt az irodalomban eddig még nem tárgyalt 4-es pozícióban különbözőképpen szubsztituált ciklohexanon származékok ω -transzamináz (ω -TA) katalizált transzaminálásának vizsgálata, és a diasztereotóp szelektivitás meghatározása.

2. ábra 4-Szubsztituált ciklohexanon származékok diasztereotóp szelektív transzaminálása



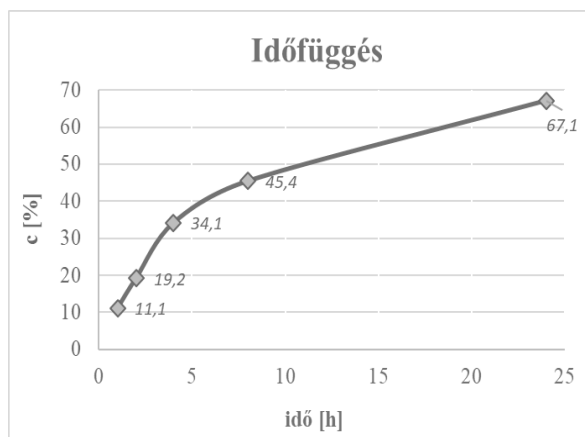
Az enzimatisz átalakítás sztereoszzelektivitásának vizsgálatát királis kolonnával ellátott Agilent 6890 valamint 4890 gázkromatográffal végeztem. A módszerfejlesztéshez szükséges referencia aminok (**7a-e**) előállítását a vizsgálandó ketonokból kiindulva (**6a-e**) ammónium-formiát segítségével, 10% Pd/C katalizált transzfer hidrogénezéssel metanolban végeztem.^[8]

Az alkalmazott kolonnákon (SGE ID-BPI; 30m×0,32mm; 0,25µm filmvastagság; Hydrodex β-6TBDM: 25m×0,25mm; 0,25µm filmvastagságú 2,3-di-*O*-metil-6-*O*-tercbutildimetilszilil-β-ciklodextrin) azonban közel azonos retenciós időnél eluálódik a kiindulási keton (**6a-e**) és a megfelelő amin (**7a-e**), valamint az aminok (**7a-e**) esetén erős csúcsszélesedést figyeltem meg. A megfelelő felbontás elérése miatt így szükség volt az aminok származékképzésére, melyet ecetsavanhidriddel történő acilezéssel valósítottam meg.

A transzaminálást *Chromobacterium violaceum*^[7a-b] törzsből származó Trp60Cys mutáns ω -transzaminázzal végeztem, melyet a kutatócsoportunk által fejlesztett, szol-gél technikával történő egész sejt immobilizált formában alkalmaztam. Az optimális reakcióparaméterek beállítása érdekében a 4-oxociklohexán-1-karbonsav etilészter (R=COOEt) szubsztráttal vizsgáltam a transzaminálási reakció körülményeinek (idő, hőmérséklet, pH, koszolvens) hatását a konverzióra és a diasztereomertisztaságra.

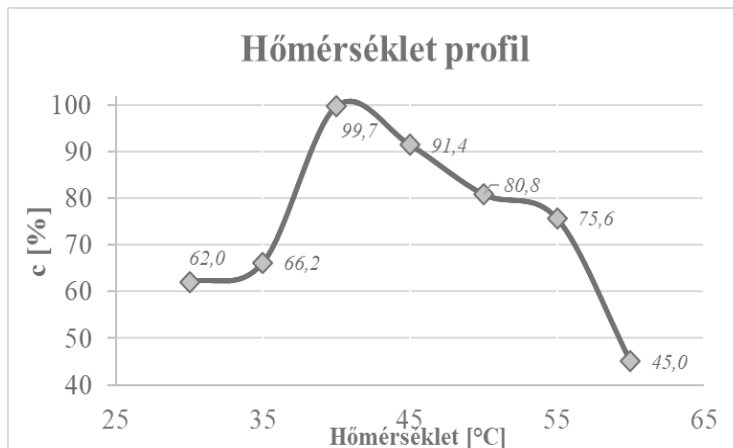
A 30 °C-on, pH=7,0 értéken HEPES-pufferben végzett transzaminálás időbeli lefutásából jól látszik, hogy még 24 óra elteltével is csak közepes, 67,1% konverzió volt elérhető. Ez köszönhető a reakció reverzibilitásának, valamint feltételezhetőleg annak, hogy az aktív centrum közelébe való jutást a sejttel nehezíti, valamint a diffúziós gátat a rögzítés tovább fokozta (3. ábra).

3. ábra A Cv-TA_{W60C} katalizált átalakulás időfüggése



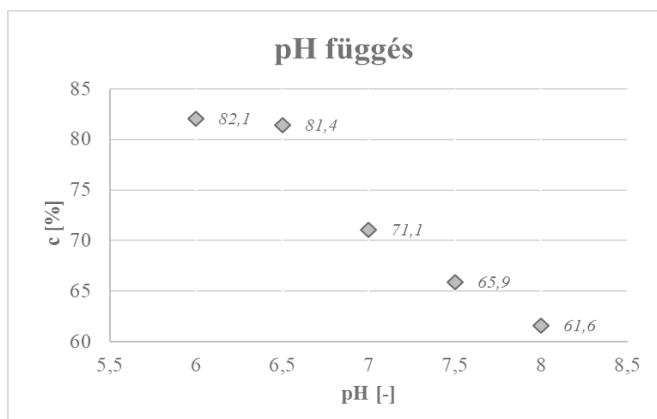
A reakció gyorsítása céljából vizsgáltam a hőmérséklet hatását pH=7,0 értéken HEPES-pufferben. A konverzió-hőmérséklet görbe 40 °C-nál maximumot adott, viszont 50 °C feletti tartományban már jelentős degradációt tapasztaltam (4. ábra). A sejtek 40 °C-on tapasztalt magas aktivitása feltételezhetően köszönhető annak, hogy az immobilizálás javította az egész sejtben található fehérje hőtűrő képességét.

4. ábra A Cv-TA_{W60C} katalizált átalakulás hőmérséklet függése



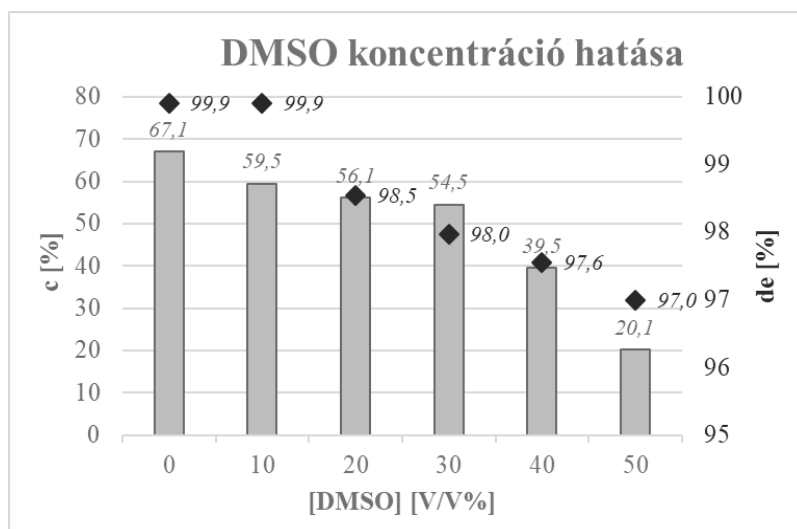
A transzaminálásokat Cv-TA fehérjeoldatokkal jellemzően HEPES pufferben pH=7,0 értéken végzik. A Cv-TA egész sejttes rögzített formájával azonban pH=6,0 értéken, foszfát-pufferben tapasztaltam a legnagyobb aktivitást (5. ábra).

5. ábra A Cv-TA_{W60C} katalizált átalakulás pH függése



A transzaminázok alkalmazhatóságában korlátot jelent, hogy katalitikus hatásukat csak vizes puffer közegben képesek kifejteni. A vizsgálandó ketonok vízdíszíthatóságának javítása miatt fontos a koszolvens alkalmazása. Dimetil-szulfid (DMSO) alkalmazása esetén az enzim aktivitása monoton csökkent, és a diasztereotóp szelektivitás kismértékű romlását is tapasztaltam. (6. ábra)

6. ábra DMSO koszolvens hatása a Cv-TA_{W60C} katalizált transzaminálásra



A fentiek szerint optimált körülmények között (pH=6,5, foszfát-puffer, 35°C, 10% PLP, 3 eq. (S)-MBA) végeztem el öt 4-szubsztituált ciklohexanon diasztereotóp transzaminálását. Az R=Ph és CH₂Ph szubsztrátok esetén oldhatósági megfontolásból 15V/V% DMSO-t használtam.

1. táblázat 4-Szubsztituált ciklohexanon származékok transzaminálásának konverziója és diasztereoselektivitása

R	c^a	de^b
	[%]	[%]
CH₃	10	>99
CH₂CH₃	82	72
Ph^c	98	>99
CH₂Ph^c	58	>99
COOEt	67	99

^a $c[\%] = x_P / (x_S + x_P) \cdot 100$; ^b $de[\%] = (x_{\text{major}} - x_{\text{minor}}) / (x_{\text{major}} + x_{\text{minor}}) \cdot 100$;

^c 15V/V% DMSO

A legjobb tudomásunk szerint eddig még nem vizsgált, 4-es pozícióban különbözőképpen szubsztituált ciklohexanon származékok esetén kimagaslóan jó diasztereoselektivitást tapasztaltunk *Chromobacterium violaceum*^[7a-b] törzsből származó Trp60Cys mutáns ω-transzaminázzal végzett kísérleteink során (1. táblázat). A 4-oxociklohexán-1-karbonsav etilészter transzaminálásával keletkező termék esetén 2D NMR mérésekkel sikerült kimutatni, hogy a transzaminálás a *cis*z izomer keletkezésének kedvez.

- [1] M. Fuchs, J. E. Farnberger, W. Kroutil, *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 6965-6982.
- [2] D. Koszelewski, K. Tauber, K. Faber, W. Kroutil, *Trends in Biotechnology*, **2010** (28) 324-332.
- [3] C. K. Savile, J. M. Janey, E. C. Mundorff, J. C. Moore, S. Tam, W. R. Jarvis, J. C. Colbeck, A. Krebber, F. J. Fleitz, J. Brands, P. N. Devine, G. W. Huisman, G. J. Hughes, *Science* **2010**, (329) 305–309.
- [4] D. Ghislieri, N. J. Turner, *Topics in Catalysis*, **2014**, (57), 284-300.
- [5] N. Richter, R. C. Simon, H. Lechner, W. Kroutil, J. M. Ward, H. C. Hailes, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2015** (13) 8843-8851.
- [6] E. Siirola, F. G. Mutti, B. Grischek, S. F. Hoefler, W. M. F. Fabian, G. Grogan, W. Kroutil, *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2013**, (355), 1703-1708.
- [7] (a) K. E. Cassimjee, M. S. Humble, H. Land, V. Abedi, P. Berglund, *Organic Biomolecular Chemistry*, **2012**, (10), 5466–5470. (b) M. S. Humble, K. E. Cassimjee, V. Abedi, H-J. Federsel, P. Berglund, *Chemical Communication*, **2012**, (4) 1167–1172.
- [8] P. Falus, Z. Boros, G. Hornyánszky, J. Nagy, F. Darvas, L. Üрге, L. Poppe, *Tetrahedron Letters*, **2011**, (52) 1310-1312.

CINKONAALKALOID-ALAPÚ ORGANOKATALIZÁTOROK SZINTÉZISE, ALKALMAZÁSA AZA-MARKOVNYIKOV- ADDÍCIÓKBAN ÉS VISSZAFORGATÁSA SZERVES OLDÓSZERES NANOSZŰRÉSEL

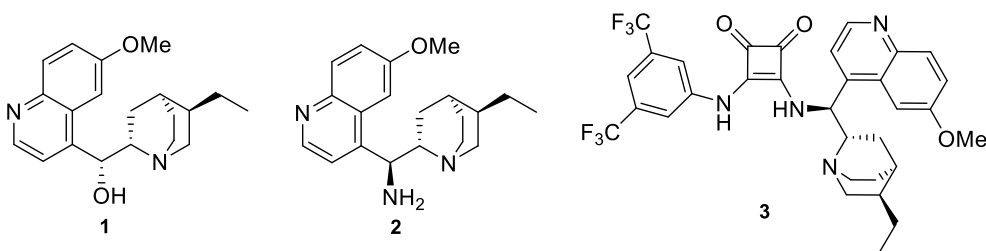
**Fehér Zsuzsanna¹, Nagy Sándor¹, Kisszékelyi Péter¹,
Huszthy Péter¹, Kupai József¹**

¹1. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia
Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

Az 1-[*N*-(*N*-heterociklus)]-alkilészterek családjában számos biológiai aktivitással rendelkező vegyület található:^[1] többek között akaricidekként,^[2] mikrobaellenes^[3] és tumorelles szereként használhatók fel.^[4] Az *N*-heterociklusok vinilészterekre történő addíciója nagy figyelmet kapott az utóbbi időben. Az aza-Markovnyikov-addíciót korábban durva reakciókörülmények között végezték: erős bázisok, savak és magas hőmérséklet alkalmazásával segítették elő a reakciók lezajszódását. Ezek elkerülése végett *Lin és munkatársai* K₃PO₄-ot alkalmaztak gyenge bázisként,^[1] ionos folyadékot reakcióközegként és katalizátorként,^[5] illetve aciláz enzimeket biokatalizátorként.^[6] Kutatómunkánk során célul tűztük ki új, homogén katalizist alkalmazó módszer kidolgozását a biológiaiilag aktív aza-Markovnyikov-adduktok hatékony szintézisére.

Három cinkonaalkaloid-alapú katalizátort (1–3, lásd 1. ábra) teszteltünk különböző *N*-heterociklusok (imidazol, benzimidazol) vinilészterekre (vinil-acetát, vinil-4-*tert*-butilbenzoát) történő aza-Markovnyikov-addícióiban. A hidrokinin (1) kereskedelmi forgalomban kapható sokoldalú organokatalizátor. Ezt az alkaloidot átalakítottuk az amin-származékává (2) mezilátképzés, azidképzés, majd katalitikus hidrogénezés útján.^[7] A 2 amint a 3,5-bisz(trifluorometil)anilin dimetil-szkvaráttal képzett adduktjával reagáltatva jutottunk a bifunkcionális cinkona-szkvaramid (3) organokatalizátorhoz.^[8]

1. ábra Három, aza-Markovnyikov-addícióban alkalmazott cinkonaalkaloid-alapú organokatalizátor.



Ezen katalizátorok alkalmazhatóságát szerves oldószeres nanoszűréssel (OSN, Organic Solvent Nanofiltration) terjesztettük ki: a visszaforgathatóság érdekében a katalizátor-molekulákat elválasztottuk a reakcióelegytől egy kémiaiilag stabil polibenzimidazol (PBI) membrán segítségével, melynek pórusmérete az elkészítésének

körülményeivel szabályozható. Az OSN technika segítségével visszanyertük az **1–3** organokatalizátorokat, továbbá a reakciók termékei is elválaszthatók a reakcióelegyekből.^[9]

A szerzők köszönik az OTKA (nyilvántartási szám: OTKA PD108462; K112289) anyagi támogatását.

- [1] S.-W. Lin, Q. Sun, R.-T. Li, T.-M. Cheng, Z.-M. Ge; *Synthesis*, **2007** (13) 1933-1938.
- [2] T. Yano, H. Tomioka, T. Ishiwatari, N. Hirata; *Chemical Abstracts*, **1992** (116) 146174.
- [3] N. Bodor, J. J. Kaminski, S. Selk; *Journal of Medicinal Chemistry*, **1980** (23) 469-474.
- [4] S. Ozaki, Y. Watanabe, T. Hoshiko, H. Mizuno, K. Ishikawa, H. Mori; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1984** (32) 733-738.
- [5] J.-M. Xu, B.-K. Liu, W.-B. Wu, C. Qian, Q. Wu, X.-F. Lin; *Journal of Organic Chemistry*, **2006** (71) 3991-3993.
- [6] W.-B. Wu, N. Wang, J.-M. Xu, Q. Wu, X.-F. Lin; *Chemical Communications*, **2005** (18) 2348-2350.
- [7] B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós; *Organic Letters*, **2005** (7) 1967-1969.
- [8] J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal; *Journal of the American Chemical Society*, **2008** (130) 14416-14417.
- [9] J. Großeheilmann, T. Fahrenwaldt, U. Kragl; *ChemCatChem*, **2016** (8) 322-325.

KIRÁLIS SEGÉDANYAGOK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA SZILÁRD HORDOZÓS ÁTMENETIFÉM-KATALIZÁTOROKKAL VÉGZETT REAKCIÓKBAN

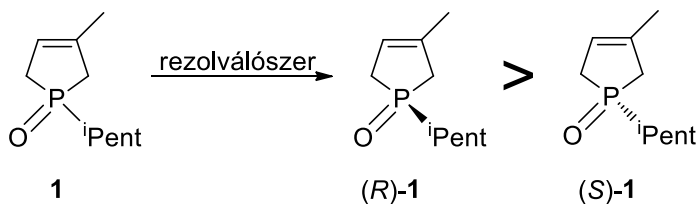
Juhász Kinga¹, Bagi Péter¹, Hell Zoltán¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia
Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

A mindennapjainkban fontos szerepet játszanak az optikailag aktív molekulák, ugyanis többek között a szervezetünket felépítő aminosavak is királisak. Ennek köszönhetően a szervezetbe bekerülő szintén királis gyógyszermolekulának csak a megfelelő enantiomerje képes a receptorokhoz kapcsolódni és ott hatást kifejteni. Az optikailag aktív foszforvegyületek is nagy jelentőséggel bírnak az élet számos területén. Felhasználási területeik közé tartozik többek között a növényvédelem, a kemoterápia valamint az égésgátlás. Az említett példák is mutatják, hogy a *P*-királis vegyületek előállítása kiemelt kutatási terület.¹

Kutatómunkám első részében az 1-izopentil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (**1**) optikailag aktív formában történő előállításával foglalkoztam. A rezolválások során a BME Környezetbarát és Foszforkémiai kutatócsoportjában korábban előállított racém 1-izopentil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidból (**1**) indultam ki.² Az enantiomerek elválasztását a kutatócsoportban korábban más származékok rezolválásra sikeresen alkalmazott TADDOL-származékokkal, valamint borkősav származékok savanyú Ca^{2+} -sóival kíséreltem meg különböző oldószerekben (**1. ábra**).^{3,4}

1. ábra Izopentil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (1**) rezolválása**

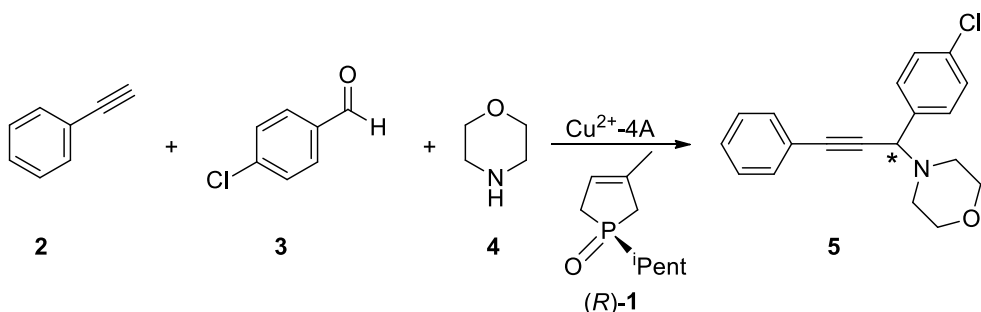


A kutatómunka következő lépésében az előállított optikailag aktív 1-izopentil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot (**1**) heterogén katalitikus reakciókban királis hozzáadétként kívántuk tesztelni. A szerves kémiai reakciók közel 90 százaléka igényli valamilyen katalizátor alkalmazását a megfelelő konverzió elérése érdekében. Ezen belül a heterogén katalitikus reakciók számos előnnyel bírnak a homogén katalízissel szemben. Heterogén katalizátor alkalmazása esetén a reakció lejártszódása után a katalizátor szűréssel könnyedén eltávolítható a reakcióelegyből, valamint a feldolgozás során kevesebb szennyvíz és hulladék keletkezik. A heterogén katalizátorok nem korrozívak, legtöbbször nem mérgezőek, a környezetre kevésbé ártalmasak, általában újrafelhasználhatók és/vagy regenerálhatók, valamint megfelelően megválasztott katalizátorokkal regio- vagy

sztereoselektivitás is elérhető. A szerves kémiában újabb heterogén katalitikus reakciók kifejlesztése fontos feladat.

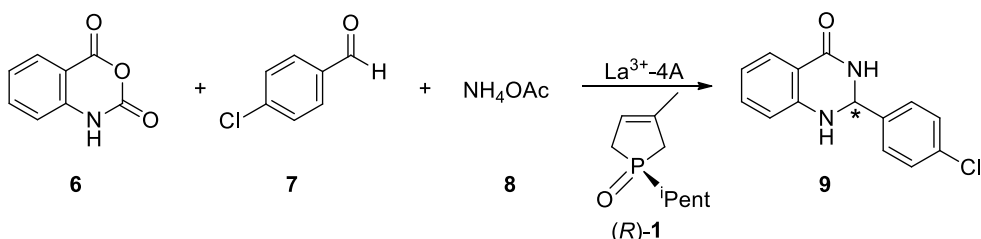
Az 1-izopentil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**1**) királis hozzátétként történő alkalmazhatóságát 2 modellreakcióban vizsgáltuk. Olyan reakciókat választottunk, melyek során új aszimmetriacentrum jön létre, ami lehetőséget ad arra, hogy sztereoselektívvé tegyük a reakciót. A reakciókat molekulaszita hordozós fémkatalizátor hozzáadásával végeztük egyedényes megoldással. Első modellreakciónak az úgynevezett A^3 reakciót választottuk, amely során egy alkint (**2**), egy amint (**4**) és egy aldehidet (**3**) reagáltattunk one pot reakcióban heterogén réz(II)-katalizátor jelenlétében, és így jutottunk a megfelelő propargilaminokhoz (**5**) (**2. ábra**).⁵

2. ábra Izopentil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**1**) alkalmazása A^3 reakcióban



Második modellreakciónk 2,3-dihidrokinazolinonok (**9**) előállítása volt, amely során izotoesav-anhidridet (**6**), *p*-klór-benzaldehydet (**7**), valamint ammónium-acetátot (**8**) reagáltattunk molekulaszita hordozós lantan(III)-katalizátor és királis hozzátét [(*R*)-**1**] jelenlétében (**3. ábra**).⁶

3. ábra Izopentil-3-metil-3-foszfólen-1-oxid (**1**) alkalmazása 2,3-dihidrokinazolinonok (**9**) előállításában



A reakciók végrehajtása után királis HPLC segítségével vizsgáltuk a kapott termékek enantiomertisztaságát.



AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚNKP-17-3-I KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

- [1] L. D. Quin; *A guide to organophosphorus chemistry*, John Wiley & Sons: New York, **2000**.
- [2] P. Bagi, T. Kovács, T. Szilvási, P. Pongrácz, L. Kollár, L. Drahos, E. Fogassy, G. Keglevich; *Journal of Organometallic Chemistry*, **2014** (751) 306-313.
- [3] P. Bagi, V. Ujj, M. Czugler, E. Fogassy, G. Keglevich; *Dalton Transactions*, **2016** (45) 1823-1842.
- [4] P. Bagi, K. Juhász, I. Timári, K. E. Kövér, D. Mester, M. Kállay, M. Kubinyi, T. Szilvási, P. Pongrácz, L. Kollár, K. Karaghiosoff, M. Czugler, L. Drahos, E. Fogassy, G. Keglevich; *Journal of Organometallic Chemistry*, **2015** (797) 140-152.
- [5] A. Fodor, A. Kiss, N. Debreczeni, Z. Hell, I. Gresits; *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2010** (8) 4575-4581.
- [6] A. Magyar, Z. Hell; *Catalytic Letters*, **2016** (146) 1153-1162.

FINOMHANGOLHATÓ POLARITÁSÚ POLI-VINIL-ALKOHOL (PVA) BIO-KOPOLIMEREK SZINTÉZISE METATÉZIS POLIMERIZÁCIÓVAL

Kiss Virág¹, Deme János¹, Kovács Ervin¹, Tuba Róbert¹

¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, Zöldkémia Kutatóközpont H-1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

A hidrofíli szintetikus műanyagok orvosi biológiai alkalmazása széleskörben elterjedt. Ezek a polimerek számos gyógyszerhordozó és implantátum kompozit alapanyagai.^[1] A hidroxil csoportok száma a polimer láncon befolyásolja az adott polimer polaritását, hidrofíli karakterét, így a gyógyszerhordozó polimerek polaritásának finomhangolása lehetővé teszi a célzott hatóanyag kibocsátást a szervezetben.^[2] Irodalmi adatok alapján ismert például, hogy a poli-vinil-alkohol-etilén kopolimer hordozóba ágyazott 5-fluorouracil daganatellenes terápiás hatóanyag felszabadulása szabályozható a PVA – etilén kopolimer monomer arányainak – és ezáltal a polimer polaritásának – módosításával.^[3] A finomhangolható polaritású, kémiai jól definiált kopolimerek előállítása klasszikus polimerizációs eljárásokkal ugyanakkor meglehetősen bonyodalmas. Az elmúlt évtizedekben egyre szélesebb alkalmazási területet nyerne az olefin metatézisen alapuló polimerizációs eljárások, amelyek mindazok mellett, hogy rendkívül aktív rendszerek, jól definiált különböző funkcionális rendszerekkel rendelkező polimerek széles spektrumát képesek kontrollálható körülmények között előállítani.^[4]

Az olefin metatézis új lehetőséget nyújt a funkcionált polimerek, különösen a PVA kopolimer alapú biopolimerek szintézisében.^[5] A ‘metatézis’ görög eredetű szó, jelentése átrendeződés. Az olefin metatézis során katalizátor jelenlétében a kiindulási szubsztrát olefin kettőskötései felszakadnak, majd átrendeződnek. A reakció eredményeként új, kettőskötéssel rendelkező vegyületek képződnek.

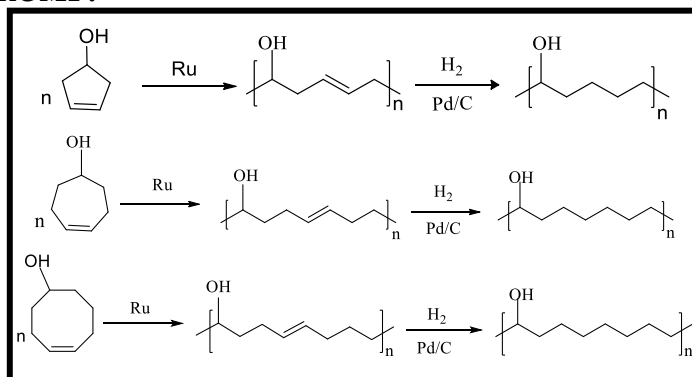
Különböző, hidroxil csoportot tartalmazó cikloolefinek gyűrűnyitó metatézis polimerizációja (ROMP) vagy α,ω -diének aciklikus dién metatézis polimerizációja (ADMET) finoman hangolható polaritású, jól definiált szerkezetű PVA biokopolimereket eredményez (1. ábra).^[6]

A ruténium alapú Grubbs katalizátorrendszerek nemcsak széleskörű funkciók csoporttoleranciával rendelkeznek, hanem kimagasló aktivitást mutatnak a fenti polimerizációs reakciókban is.^[4] Különböző fázisjelzett katalizátorokkal az átmeneti fémek hatékony eltávolítása is egyszerűen megoldható, amely nagytisztaságú polimerek előállítását teszi lehetővé.^[7]

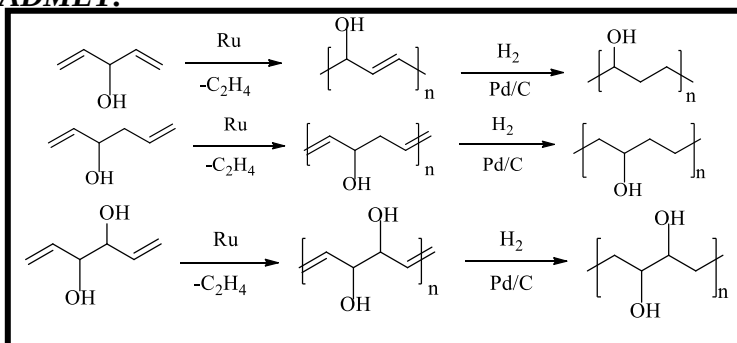
A kutatás során különböző polaritású PVA kopolimerek szintézisét valósítjuk meg. Ezek a polimerek akár kémiai kötött vagy egyszerűen csak fizikailag beágyazott hatóanyagokat is “hordozhatnak”. A kísérletek során a hatóanyag felszabadulás kinetikája és a polimer polaritás közötti összefüggésre keressük a választ. A megfelelően “hangolt” polimerek alkalmazásával lehetőség nyílik precíziós - időben és térben meghatározott - célzott gyógyszerhatóanyag-kijuttatásra.

1. ábra: Példák a jól definiált, alternáló poli-vinil-alkohol –alkén kopolimerek szintézisére ROMP és ADMET reakcióval

ROMP:



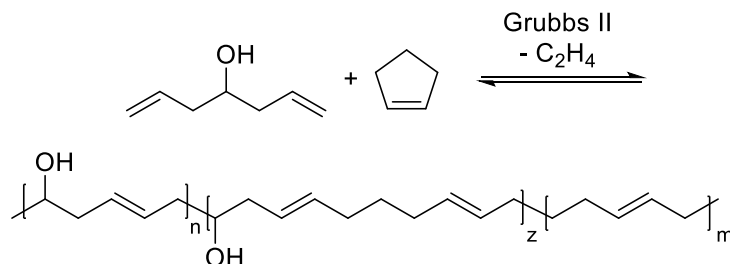
ADMET:



A munkám célja a poli-vinil-alkohol (PVA) azonos kiindulási anyagok különböző arányaiból képezett kopolimerjeinek előállítása metatézis reakciókkal. A polimer lánc mentén elhelyezkedő hidroxil csoportok koncentrációja meghatározza a molekula polaritását, így az eltérő kiindulási anyagokkal és bemérési arányokkal a célom az, hogy ezeknek a hidroxil csoportoknak a mennyiségét befolyásolva a molekula finomhangolhatóvá váljon.

Az 1. ábrán látható polimerekben a C/O arány maximum 8. Munkám során az aciklikus dién metatézis polimerizációt (ADMET) kombináltam a gyűrűnyitó metatézis polimerizációval (ROMP), melynek segítségével elérhető az ennél nagyobb arány is. Ennek során olyan statisztikai eloszlást mutató polimereket sikerült szintetizálni, amelyek tartalmaznak egy poláros (1,6-heptadién-4-olból képződő, ~25%), egy apoláros (ciklopenténből képződő, ~25%), illetve egy alternáló blokk polimer részt tartalmazó (~50%) egységet. A 2. ábra az említett reakciót mutatja be.

2. ábra: A ciklopentén és 1,6-heptadién-4-ol metatézise

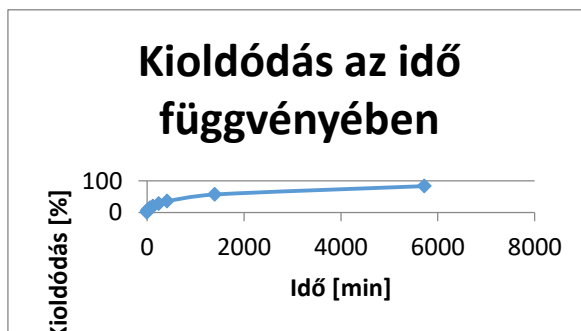


Kutatásom során az 1,6-heptadién-4-olt és a ciklopentént reagáltattam először 1:1 arányban tetrahydrofuranban Grubbs II. katalizátor jelenlétében 2 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd a kapott terméket kihidrogéneztem. A még nem hidrogénezett minta ^1H NMR-je segítségével az integrálarányok alapján megállapítottuk, hogy a polimer közel 70%-os hozammal képződött, illetve azt is, hogy a benne lévő C/O arány ~ 10 . A kiindulási ciklopentén arány növelésével további C/O arányt sikerült elérni. A C/O arány ~ 15 -re történő emelését követően a kihidrogénezett termék oldhatósága nagyon lecsökkent.

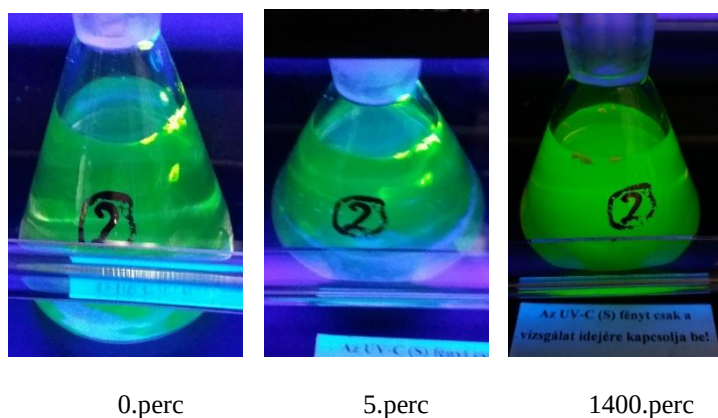
A munka fontos részét képezik a polimerekbe ágyazott hatóanyagok kioldódási vizsgálatai. A ko-polimer hordozóba ágyazott daganatellenes terápiás hatóanyagok felszabadulása feltételezésünk szerint szabályozható a polimer polaritásának finomhangolásával. Előkísérleteket végeztünk gyógyszeryszerű modellvegyülettel (fluoreszcein), amit az 1,6-heptadién-4-olból ADMET-tel képzett polimerbe (C/O arány ~ 5) ágyaztunk, és ennek kioldódását követtük *in situ* UV-VIS spektrofotométerrel. Mivel az emberi szervezetben a kioldódás fiziológiás közegben zajlik, ezért mi foszfátpufferben ($\text{pH} = 7,4$) végeztük a kísérletet. Először kalibrációs sort készítettünk, amihez tiszta és meghatározott fluoreszcein-tartalmú pufferoldatok keverékét használtuk fel. A kioldódás-idő görbe alapján (3.ábra) azt tapasztaltuk, hogy a teljes polimerbe ágyazott modell vegyület 83%-a 5720 perc (kb. 4 nap) alatt oldódott ki, amely nemcsak UV-VIS spektroszkópiai módszerrel, hanem vizuálisan is jól követhető volt. A folyamat alatt készültek fényképek is, melyekből néhány a 4.ábrán látható.

Különböző C/O molarányú polimerek előállítása is megtörtént, amelyek hatóanyag kioldódási vizsgálata folyamatban van. Az eredmények az előadás során kerülnek bemutatásra.

3.ábra: Kioldódás – idő görbe



4.ábra: A kioldódásvizsgálat közben készített fényképek



Irodalomjegyzék

- [1] Ramarkrishnan, S. *Macromolecules* **1991**, 24, 3753.; Baker, M.; Walsh, S.; Schwartz, Z.; Boyan, B. *J. Biomed. Mater. Res. B* **2012**, 100B, 1451.
- [2] Hou, W.; Miyazaki, S.; Takada, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 1242.
- [3] Miyazaki, S.; Takeuchi, S.; Hou, W.; Hashiguchi, N.; Yokouchi, C.; Takada, M.; Hosokawa, M.; Koga, Y.; Kobayashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2490.
- [4] Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, Ed.; Vol. 3, Wiley/VCH, Weinheim, 2003
- [5] Scherman, O.; Kim, H.; Grubbs, R. *Macromolecules* **2002**, 35, 5366.
- [6] Tuba, R.; Al-Hashimi, M.; Bazzi, H. S.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **2014**, 47, 8190.
- [7] Tuba, R.; Xi, Z.; Bazzi, H. S.; Gladysz, J. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, DOI 10.1002/chem.201502403; Tuba, R.; Brothers, E. N.; Reibenspies, J. H.; Bazzi, H. S.; Gladysz, J. A. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 9943.; **Tuba, R.**; Correa da Costa, R.; Bazzi, S. H.; Gladysz, J. A. *ACS Catalysis* **2012**, 2, 155.

POLIBENZIMIDAZOL MEMBRÁNHÓZ RÖGZÍTETT CINKONA-SZKVARAMID ORGANOKATALIZÁTOROK SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSA

Kozma Petra¹, Kisszékelyi Péter¹, Nagy Sándor¹, Huszthy Péter¹, Kupai József¹

¹BME, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budapest, Szent Gellért tér 4, 1111

A cinkona-alapú bifunkciós organokatalizátorok széleskörű alkalmazásra tettek szert az organokatalízis területén a bennük található hidrogénkötés-akceptor (kinuklidin) és hidrogénkötés-donor (pl. alkohol, amid, (tio)karbamid és szkvaramid) csoportoknak köszönhetően. Ezen csoportok elektrofilek és nukleofilek egyidejű aktiválását teszik lehetővé. A cinkona-alapú (tio)karbamid és szkvaramid katalizátorokat nagyszámban használják elektrofil karbonilek és iminek aktiválására.^[1-2]

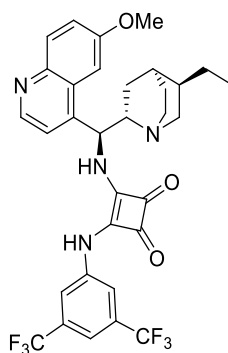
A polimerhez rögzített királis katalizátorok az elmúlt években a kutatások gyorsan fejlődő területét képezik a hordozóhoz rögzítés kiemelkedő előnyeinek (egyszerű elválasztási és visszaforgatási módszerek, újrahasznosítás, stb.) köszönhetően.^[3-5] Kutatócsoportunk célul tűzte ki a sokoldalúan alkalmazható **1** cinkona-szkvaramid katalizátor kémiai és mechanikailag stabil polibenzimidazol (PBI) membránhoz rögzítését (**1. ábra**).

A kereskedelmi forgalomban kapható hidrokinin amino-származékát azid intermedieren keresztül állítottuk elő egy kétlépéses reakcióban, *Bose–Mitsunobu*-reakció és *Staudinger*-redukció felhasználásával. Az amino csoportot szkvaramiddá alakítottuk a megfelelő félszkvaramid származékkal történő reakcióban. Az előállított organokatalizátort azidoetil csoporttal funkcionizáltuk, majd click reakcióval propargilezett PBI membránhoz rögzítettük.

A rögzített cinkona-szkvaramid organokatalizátort *Michael*-addícióban és aldol reakcióban alkalmaztuk, amelyek során kiemelkedően magas enantioszelektivitás-értékeket értünk el, bizonyítva ezzel a katalizátor alkalmasságát értékes bioaktív intermedierek szintézisére.

A szerzők köszönik az OTKA (nyilvántartási szám OTKA PD108462; K112289) anyagi támogatását.

1. ábra Az előállított cinkona-szkvaramid organokatalizátor képlete



- [1] B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós; *Organic Letters*, **2005** (7) 1967-1969.
- [2] J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal; *Journal of the American Chemical Society*, **2008** (130) 14416-14417.
- [3] L. Yong, M. Abdul Wahab, C. Yin; *Advances in Colloid and Interface Science*, **2013** (197-198) 85-107.
- [4] N. Nady, M. C. R. Franssen, H. Zuilhof, M.S. M. Eldin, R. Boom, K. Schroen; *Desalination*, **2011** (275) 1-9.
- [5] M. Khayet, D. E. Suk, R. M. Narbaitz, J. P. Santerre, T. Matsuura; *Journal of Applied Polymer Science*, **2003** (89) 2902-291

ELEKTRONSZÍVÓ CSOPORTOKKAL β-HELYZETBEN SZUBSZTITUÁLT ALANINOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ENZIMKINETIKAI VIZSGÁLATA

Mihalovits Levente,¹ Bánóczy Gergely,¹ Hornyánszky Gábor,¹ Poppe László¹

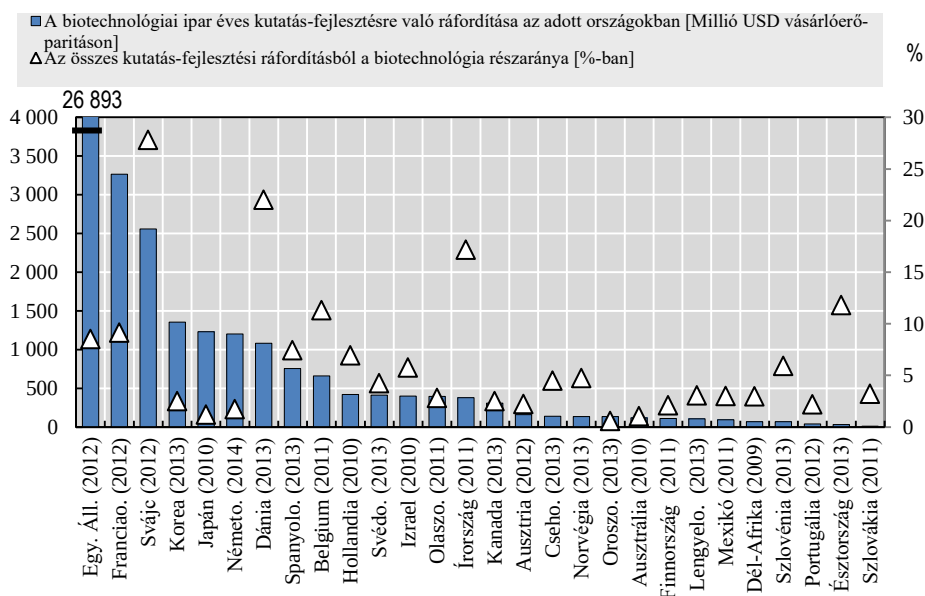
¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológiai Tanszék

Bevezetés

Az aminosavak és a belőlük peptid kötésekkel felépülő fehérjék az élővilág talán legfontosabb építőkövei. Fehérjék alkotják részben vagy egészben, a teljesség igénye nélkül, az élő szervezet vázanyagait, receptorait, energiatároló anyagait, illetve az enzimeket is, melyek a szervezetben lejátszódó kémiai folyamatok biokatalizátorai.

Biotranszformáció során egy molekula kémiai változáson esik át egy organizmus vagy izolált enzim segítségével. A biotranszformációk használata nagy múltra tekint vissza, már az ókorban is élelmiszerek előállítását végezték velük, de ipari léptékű felhasználásuk csupán a 20. század közepén indult meg, jól példázza ezt a penicillin fermentációs eljárással való előállítása. Azóta ezen gyakorlat külön tudományággá nőtte ki magát, melyet biotechnológiának nevezünk. Ez a biokémiát, biológiát és a mérnöki tudományokat egymásba olvasztó diszciplína korunk egyik legdinamikusabban fejlődő tudományterülete (1. ábra), mely felhasználásra talált a gyógyszeriparban, a mezőgazdaságban és a környezetvédelemben is.

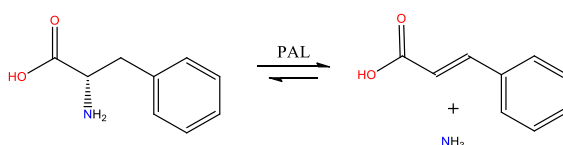
1. ábra A biotechnológiai iparban kutatás-fejlesztésre fordított kiadások^[1]



Gyógyszeripari jelentősége megkérdőjelezhetetlen, a királis gyógyszerhatóanyagok szintézisútjába való biokatalitikus lépések beiktatása mindennappossá vált a mai gyógyszergyártók körében.^[2-3] Ezen eljárások alkalmazásával elkerülhetők a pénz- és időigényes rezolválási lépések, amelyek során a hatásos izomer elválasztását végezzük a kevésbé effektív, illetve gyakran toxikus izomerektől.

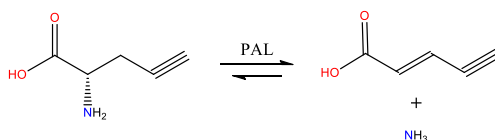
Egy konkrét, a kutatásom szempontjából is fontos példa az ipari jelentőségű enzimekre a fenilalanin ammónia-liáz (PAL), mely a természetben az L-fenilalanin nemoxidatív ammónia eliminációját katalizálja (2. ábra). A sztereokonstruktív reverz reakciót viszont sikerrel alkalmazzák az aszpartám egyik alapanyagának, az L-fenilannak az aszimmetrikus szintézisében.

2. ábra A L-fenilalanin ammónia-liáz által katalizált reakció



A PAL által katalizált ammónia addíció aromás akrilsavakra jól ismert az irodalomban, kutatócsoportunk azonban nemrég publikálta, hogy a PAL képes az L-propargilglicin átalakítására is (3. ábra),^[4] ezzel demonstrálva, hogy az aciklusos, elektronszívó csoportot tartalmazó oldalláncú aminosavakat is érdemes vizsgálni az enzim szubsztrátjaiként.

3. ábra L-propargilglicin biotranszformációja fenilalanin ammónia-liáz által



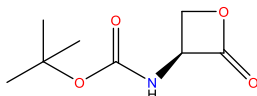
Célkitűzések és eredmények

Munkám során nemkonvencionális, elektronszívó csoportokkal β -szubsztituált alaninok előállítását illetve enzimkinetikai vizsgálatát tűztük ki célul, a könnyebben vizsgálható ammónia eliminációban, kísérleti és elméleti eszközökkel.

A szintézisek kidolgozása során ügyeltünk arra, hogy minél robusztusabb reakciósort tudjunk kidolgozni a különböző alanin származékok előállításához. Munkám fő részében egy, az irodalomban leírt, sémát követve^[5-6] *N*-*tert*-butoxikarbonil-L-szerin- β -lakton

(4. ábra) kulcsintermedier előállítását és gyűrűnyitását végeztem különböző *N*-, *S*- és *O*-nukleofil vegyületekkel. Az általános, több ligandumra kiterjedő reakciót kidolgozása mellett kutatásom korai stádiumában az egyes vegyületekre specializált szintéziseket is megvalósítottam.

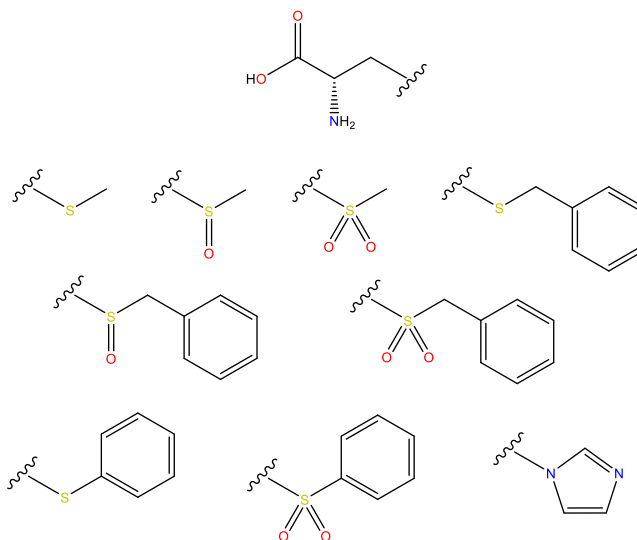
4. ábra N-terc-butoxikarbonil-L-szerin-β-lakton



A 9 sikeresen előállított vegyületet (5. ábra) petrezselyem (*Petroselinum crispum*) fenilalanin ammónia-liáz (PcPAL) és néhány egyéb, rendelkezésünkre álló enzimmel vizsgáltuk, hogy szubsztrátjuk-e a szóban forgó enzimeknek. Nagy áteresztőképességű módszert alkalmaztunk, mely során spektrofotometriásan és LC-MS mérésekkel vizsgáltuk a termékképződésre utaló jeleket, amiket további analitikai vizsgálatokkal erősítettünk meg.

Az enzimreakciók kinetikai viselkedését molekulamodellezéssel, a szubsztrát jelöltek PcPAL enzimmodellbe való indukált illeszkedésű kovalens dokkolásával, enzim-szubsztrát kölcsönhatásainak, energiaviszonyainak vizsgálatával és többváltozós adatelemzéssel próbáltuk előrebecsülni. A modellel kapott eredményeket összevetettük a méréseink során nyert adatokkal.

5. ábra Előállított L-alanin származékok



Módszerek

A reakciók lefutását vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) és, szükség szerint, LC-MS módszerrel Agilent Single Quad 6130 készüléken követtük. A reakciósor intermediereinek tisztítását oszlopkromatográfiával végeztük. Az aminosav végtermékeket Dowex 50W X8 erős kationcserélő gyantán tisztítottuk, szükség szerint átkristályosítással kiegészítve. A végtermékek karakterizálására és tisztaságának ellenőrzésére ^1H - és ^{13}C -NMR, VRK, MS módszereket, olvadáspont mérést és optikai forgatóképesség mérést használtunk.

A biokatalitikus reakciókat LC-MS módszerrel, Agilent 6410 Triple Quadrupole készüléken és PerkinElmer EnSpire Plate Reader készülékben spektrofotometriásan követtük nyomon.

Az enzim-ligandum komplexek szimulációhoz a PcPAL aktív centrum modelljébe az előállított vegyületek modelljét dokkoltuk egy saját fejlesztésű, indukált illeszkedésű kovalens dokkolási eljárással, melyhez a Glide^[7] és Prime^[8] szoftvereket használtuk fel. Az intermedierek energiáinak kiértékelését a Prime^[8] és MRCC^[9] szoftverekkel végeztük.

Irodalomjegyzék

- [1] (a) OECD, Biotechnology R&D expenditures (2015)
(b) OECD, MSTI Database, <http://oecd.org>
- [2] S. Aldridge; *Nature Biotechnology*, **2013** (31) 95–96.
- [3] B. de Lange, D. J. Hyett, P. J. D. Maas, D. Mink, F. B. J. van Assema; *ChemCatChem*, **2011** (3) 289–292.
- [4] D. Weiser, L. Cs. Bencze, G. Bánóczy, F. Ender, R. Kiss, E. Kókai, A. Szilágyi, B. G. Vértessy, Ö. Farkas, Cs. Paizs, L. Poppe; *ChemBioChem*, **2015** (16) 2283–2288.
- [5] L. D. Arnold, T. H. Kalantar, J. C. Vederas; *Journal of the American Chemical Society*, **1985** (107) 7105–7109.
- [6] L. D. Arnold, T. H. Kalantar, J. C. Vederas; *Journal of the American Chemical Society*, **1988** (110) 2237–2241.
- [7] (a) Schrödinger Release 2017-2, Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.
(b) R. A. Friesner, J. L. Banks, R. B. Murphy, T. A. Halgren, J. J. Klicic, D. T. Mainz, M. P. Repasky, E. H. Knoll, D. E. Shaw, M. Shelley, J. K. Perry, P. Francis, P. S. Shenkin; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004** (47) 1739–1749.
(c) R. A. Friesner, R. B. Murphy, M. P. Repasky, L. L. Frye, J. R. Greenwood, T. A. Halgren, P. C. Sanschagrin, D. T. Mainz; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006** (49) 6177–6196.
(d) T. A. Halgren, R. B. Murphy, R. A. Friesner, H. S. Beard, L. L. Frye, W. T. Pollard, J. L. Banks; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004** (47) 1750–1759.
- [8] (a) Schrödinger Release 2017-2, Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.
(b) M. P. Jacobson, D. L. Pincus, C. S. Rapp, T. J. Day, B. Honig, D. E. Shaw, R. A. Friesner; *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, **2004** (55) 351–367.
(c) M. P. Jacobson, R. A. Friesner, Z. Xiang, B. Honig; *Journal of Molecular Biology*, **2002** (320) 597–608.
- [9] (a) Z. Rolik, L. Szegedy, I. Ladjanszki, B. Ladóczki, M. Kállay; *Journal of Chemical Physics*, **2013** (139) 094105
(b) <http://mrcc.hu>

PIRIDIN, ILLETVE PIPERIDIN ALAPÚ KÁMFORSZULFONAMID TÍPUSÚ ORGANOKATALIZÁTOROK ALKALMAZÁSA ÉS NANOMEMBRÁNSZŰRÉS TECHNIKÁVAL TÖRTÉNŐ VISSZAFORGATÁSA

Tóth Blanka¹, Kisszékelyi Péter¹, Nagy Sándor¹, Hegedűs László¹, Grün Alajos¹, Huszthy Péter¹, Kupai József¹

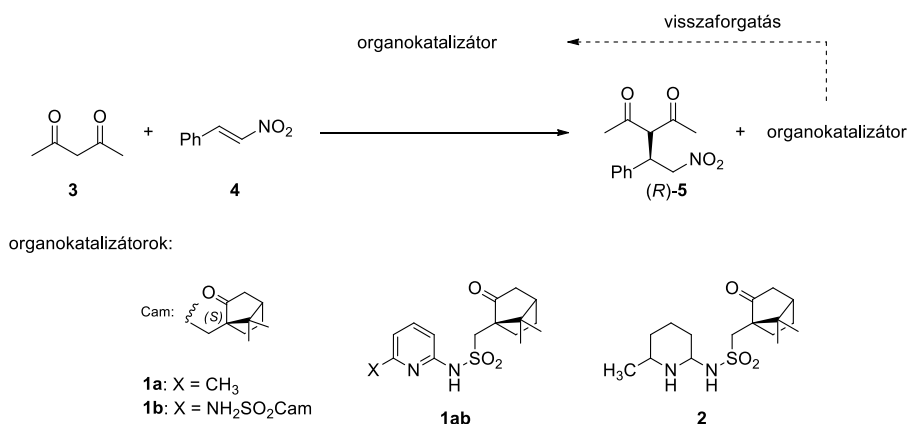
¹BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111, Budapest, Szent Gellért tér 4.

Az aszimmetrikus organokatalízis a szerves szintetikus kémia körében napjaink egyik leggyorsabban fejlődő területe.^[1] Az organokatalizátorok szerepe egyre hangsúlyosabb a környezetvédelmi illetve gazdasági igények miatt, azonban a katalizátormolekula visszanyerése és újra felhasználása problémákat vet fel.

A természetben fellelhető királis készlet egy sokat vizsgált tagja a kámfor, melynek különböző származékait már királis segédpartnereként és organokatalizátorként is sikerrel alkalmazták.^[2] Munkánk során új piridin (**1ab**), illetve piperidin (**5**) egységet tartalmazó kámforszulfonamid származékot állítottunk elő. A katalizátorokat pentán-2,4-dion (**3**) és β -nitrosztírol (**4**) *Michael*-addíciós reakciójában alkalmaztuk.

A katalizátormolekulák visszaforgatását szerves oldószeres nanomembránszűréssel (OSN)^[3] valósítottuk meg, melynek során közel teljes visszatartást értünk el.

1. ábra: A katalizátormolekulák (**1ab**, **2**) alkalmazása *Michael*-addíciós reakcióban és visszaforgatásuk membránszeparációval



A szerzők köszönik az OTKA (nyilvántartási szám: OTKA PD108462; K112289) anyagi támogatását.

- [1] D. W. C. MacMillan; *Nature* **2008** (455) 304-308
- [2] U. Groselj; *Current Organic Chemistry* **2016** (19) 2048-2074
- [3] J. F. Kim, G. Székely, M. Schaepertoens, I. B. Valtcheva, M. F. Jimenez-Solomon, A. G. Livingston; *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2014** (2) 2371-2379

POLIMERIPAR SZÁMÁRA FELHASZNÁLHATÓ MONOMEREK ELŐÁLLÍTÁSA A JELENLEG ELÉRHETŐ OLEFIN METATÉZIS KATALIZÁTOROK SEGÍTSÉGÉVEL

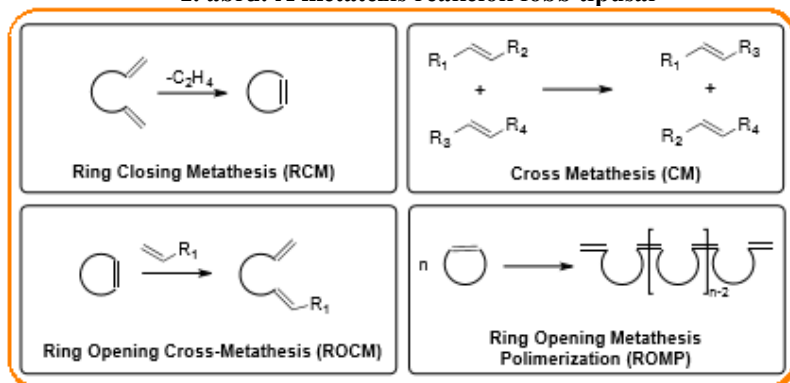
Varga Réka¹, Turczel Gábor¹, Kovács Ervin¹, Tuba Róbert¹

¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, Zöldkémia Kutatóközpont H-1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

A szerves szintéziseken belüli olefin metatézis egyre nagyobb teret hódít, mióta 2005-ben három neves tudós Nobel-díjat kapott a reakció mechanizmusának kidolgozásáért (Chauvin), és a metatézis reakciók ipari méretű kivitelezését lehetővé tevő fémorganikus katalizátorok megalkotásáért (Grubbs, Schrock). A metatézis reakciók lényege, hogy telítetlen, kettős kötést tartalmazó vegyületek akképpen rekombinálnak olefin reakciópartnereikkel, hogy azokból új, szintén kettőskötést tartalmazó termékek keletkeznek.^[1]

Négy fő fajtát különböztethetjük meg (1. ábra): kereszt- (CM), gyűrűzáró- (RCM) és gyűrűnyitó keresztmetatézist (ROCM), valamint a gyűrűnyitó metatézis polimerizációt (ROMP).^[1]

1. ábra: A metatézis reakciók főbb típusai

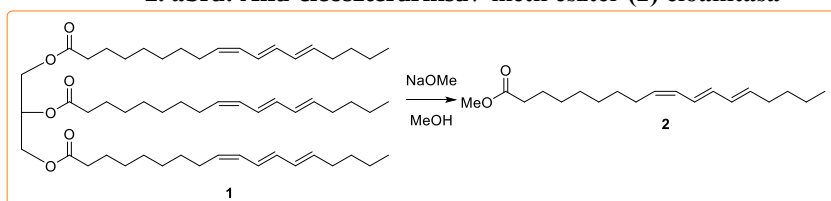


Napjaink nagy kihívását jelenti a nem megújuló energiaforrások helyettesítése olyan megújuló nyersanyagokkal, melyek környezetbarát úton teszik lehetővé magasabb hozzáadott értékű termékek, vegyületek előállítását.

Célunk a fent leírtak ötvözése volt. Kutatómunkánk során konjugált rendszerekben gazdag növényi olajok felhasználásával igyekeztünk a polimergyártásban felhasználható monomereket előállítani. Mindezt a metatézis reakciók Grubbs-típusú katalizátoraival tettük. Ezek a ruténiumkomplexek ellenállóbbak a levegő oxigén- és nedvességtartalmával szemben, és funkciócsoport tűrésük is nagyobb, mint a wolfram- vagy molibdéntartalmú Schrock- katalizátoroké. A projekt kihívása az volt, hogy a témában rendelkezésre álló írott szakirodalom csekély, lévén, hogy a konjugált rendszerek metatézise -azok csökkentett aktivitása miatt- még nem kidolgozott.^[2]

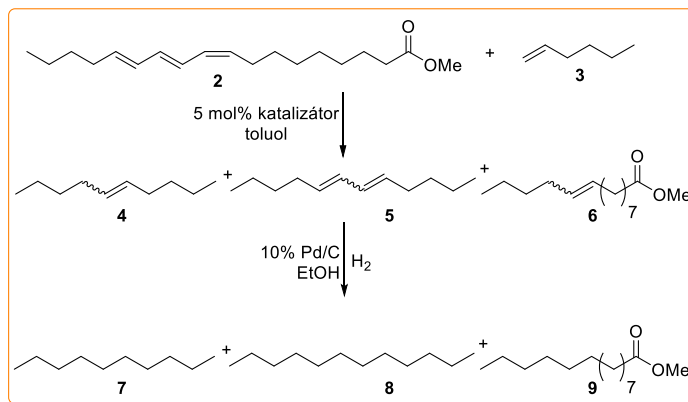
Kiindulási alapanyagunk a tungaolajat (**1**) választottuk. A tungafa terméséből préselt olaj különlegessége, hogy 80%-ban tartalmazza az alfa-eleosztearinsavat. Ez egy irritatív hatású, nem ehető – élelmezési célokra nem felhasználható - konjugált kettős kötések tartalmazó zsírsav, mely tökéletes reaktánsnak bizonyult a kitűzött cél eléréséhez. Metil-észterének (**2**) előállítása metanolos közegben történő átészteressítéssel zajlott (2. ábra).

2. ábra: Alfa-eleoszterarinsav-metil észter (2) előállítása



Ezt követően előkísérleteket végeztünk. A metil-eleosztearát (**2**) önmétatézise ^[3], illetve annak hex-1-én kapcsolóágenssel történő keresztmetatézise során (3. ábra) megbizonyosodtunk a reakciók működőképességéről. A termékelegyeket minden esetben aktív szén hordozós palládium katalizátor jelenlétében, etanolos oldatban hidrogénezünk ki. Így elkerülhetővé vált, hogy a GC-MS-sel végzett összetétel meghatározás során a metatézis reakciókor keletkező telítetlen vegyületek *E*- és *Z*- izomerjei külön jelet adjanak. A kihidrogénezett termék gázkromatográfiával kapcsolt- tömegspektrometriai analízise során kimutattuk, hogy a metatézis reakciók a kevésbé aktív, konjugált rendszerekben is teljes konverzióval lejártszódnak. Homológ sorok keletkezését is tapasztaltuk, azaz egyszerre több kettőskötés termékmolekulába történő beépítése is eredményesnek bizonyult.

3. ábra: Alfa-eleoszterarinsav-metil észter és 1-hexén keresztmetatézise



Továbbiakban nylon-66, poliészterek, illetve poliuretánok gyártásában felhasználható monomerek szintézisével foglalkoztunk. Ilyen monomerek előállításának szükséges feltétele, hogy (**2**) három ekvivalens kapcsolóágenssel reagáljon, így konjugált kötések tartalmazó vegyületeket hozzon létre zsírsav észterből.

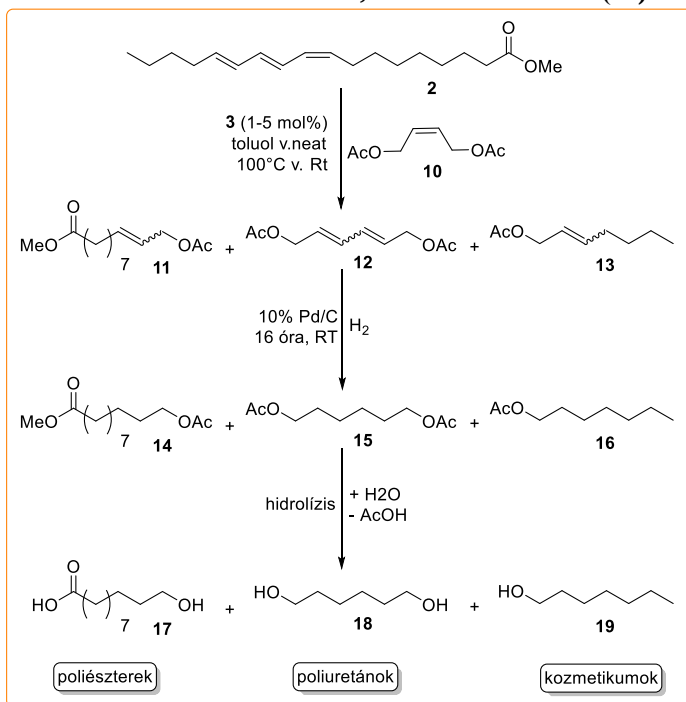
Az elsőként alkalmazott dimetil-maleát és metil-akrilát kapcsolóágensek esetén a kiindulási vegyület (**2**) 100%-ban elfogyott. A konjugált rendszer konverzióját, az egy

darab kettős kötést tartalmazó metil-oleátheoz hasonlóan teljesnek tekinthetjük, a telítést követően azonban adipinsav-dimetilészter keletkezésére nem volt példa, azaz azt tapasztaltuk, hogy kevesebb, mint három ekvivalens dimetil-maleát reagált egy 2 vegyülettel. Metil-akriláthoz viszonyítva a dimetil-maleát esetében valamivel nagyobb mennyiségű oktadekánsav-metilésztert (a 2 kihidrogénezett származékát) detektáltunk a termékegyben. Az, hogy a reakció nem ment végbe teljesen, azaz nem reagált három ekvivalens kapcsoló ágens, annak nagy valószínűséggel a konjugált rendszer stabilitása, valamint a dimetil-maleát molekulákban található kettőkötéshez mindkét oldalról kapcsolódó -COOMe csoportok erős elektronszívó hatása. A metil-akrilát valamivel nagyobb mértékű átalakulást mutatott az általános metatézis reakciók termékeire nézve, hiszen ez a vegyület egyel kevesebb elektronszívó funkciós csoportot tartalmaz.

Fumaronitrillel és akrilnitrillel kivitelezett olefin metatézisek néhány eset kivételével valamivel kisebb konverzióval folytak, de alapvetően fentiekhez hasonló következtetéseket vonhattunk le.

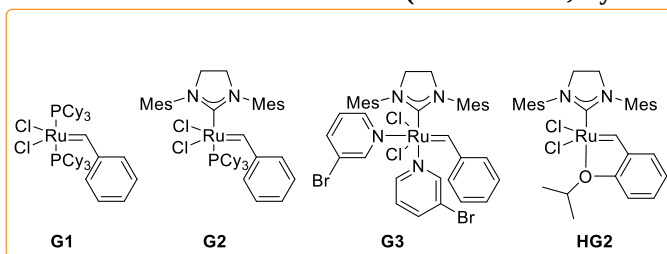
Nagy áttörést *cisz*-1,4-diacetoxi-2-butén (10) metil-eleosztearáttal való metatézisekor értünk el (4. ábra). Kihidrogénezett termékegyben a 11-acetoxiundekánsav-metilészteren (14) és heptil-acetáton (16) kívül a két kettőskötés beépülésével keletkezett 1,6-diacetoxihexán (15) is jelen volt a termékegyben, azaz először figyelhettük meg például poliuretán gyártásban alkalmazható monomer képződését. A reakcióban előállított vegyületek fontos műanyagipari és kozmetikai alapanyagok.

4. ábra: Metatézis *cisz*-but-2-én-1,4-diol származékkal (10)



A konverzió növelésének érdekében különböző reakciókörülményeket – hőmérséklet, oldószer mennyiség, kapcsolóagens felesleg, katalizátor (5. ábra), katalizátor arány – alkalmaztunk. E során lehetőségünk adódott megállapítani, milyen feltételek kedveznek leginkább **16** keletkezésének – mikor legnagyobb a termelés - és mennyire szelektív az adott reakció, azaz kedvezményezett-e a **16** keletkezése a további főtermékekhez képest.

5. ábra: Alkalmazott katalizátorok (Mes = mezitil, Cy = ciklohexil)



Az 1. táblázatban összefoglaltuk az általunk elért termeléseket a **15** vegyületre nézve. Legnagyobb konverziót Grubbs harmadik generációs katalizátorral (**G3**) értünk el 100°C-on 2 óra reakcióidővel. A 24 órás Hoveyda-Grubbs második generációs katalizátor (**HG2**) alkalmazásával szobahőmérsékleten – jóval enyhébb körülmények között - lefolyó metatézis konverziója ettől csupán 2%-kal tért el. Összességében kijelenthető, hogy az általunk végzett olefin metatézisekben a **G3** típusú katalizátorok magasabb-, míg a **HG-2** alacsonyabb hőmérsékleten eredményeznek nagyobb termelést a **15** vegyületre. **G2** valamennyi esetben közepes értékeket mutat, **G1** esetén a **15** vegyületet nem tudtuk kimutatni.

1. táblázat: Termelések összefoglalása

Katalizátor	Termelés (%)					
	100°C, 2 óra			30°C, 24 óra		
	14	15	16	14	15	16
G1	53	-	50	65	-	53
G2	89	38	98	81	41	48
G3	99	56	94	87	23	61
HG2	99	24	78	99	54	99

A fenti táblázat reakcióit közvetlenül tungaolajjal (**1**) is elvégeztük. Jóval alacsonyabb termeléssel ugyan, de képződött **15** és **16** vegyület is, azaz a triglicerid előkezelés nélkül is metatézisbe vihető a **3** diészterrel.

Bizonyítottuk tehát, hogy a konjugált rendszerek metatézise a kereskedelemben kapható Grubbs-katalizátorokkal lehetséges. Többszörös kettőskötések beépítése a termék molekulába szintén megvalósítható a jelenleg elérhető Ru-komplexekkel. Az így kapott sokoldalúan felhasználható termékek/ monomerek konverziójának növelése további katalizátorfejlesztés révén pedig a izgalmas kutatási területnek ígérkezik a jövőre nézve.

Irodalomjegyzék

- [1] Grubbs, R. H.; O'Leary, D. J.; *Handbook of Metathesis, Volume 1: Catalyst Development and Mechanism* **2015**
- [2] Balla, Á.; Al-Hashimi, M.; Hlil, A.; Bazzi, H. S.; Tuba, R. *ChemCatChem* **2016**, 8 (18), 2865–2875.
- [3] E. Kovács, P. Sághy, G. Turczel, I. Toth, G. Lendvay, A. Domján, P.T. Anastas, R. Tuba, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2017** (847) 213-217

SZERVES KÉMIA II. SEKCIÓ

>P(O)H REAGENSEK ADDÍCIÓJA α,β -TELÍTETLEN C=C KÖTÉST TARTALMAZÓ IMINRE MIKROHULLÁMÚ KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

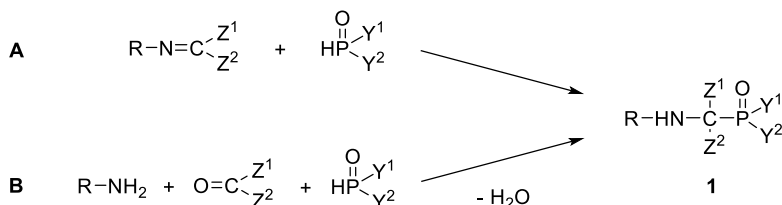
Ádám Anna¹, Tajti Ádám¹, Ábrányi-Balogh Péter², Bálint Erika¹, Keglevich György¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia
Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út. 8.

²MTA-TTK Szerves Kémiai Intézet, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest,
Magyar tudósok körútja 2.

Az α -aminofoszfónátok és származékaik, mint az α -aminosavak strukturális analógjai, potenciális bioaktivitással rendelkeznek,^[1] ezért sokrétűen alkalmazhatók a gyógyszeriparban, illetve a növényvédőszeriparban. Leggyakoribb előállítási lehetőségeik a Pudovik-reakció^[2] (A) és a Kabachnik-Fields-kondenzáció^[3] (B) (1. ábra).

2. ábra. Az α -aminofoszfónátok és származékaik leggyakrabban alkalmazott előállítási lehetőségei

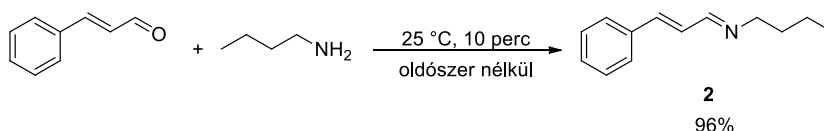


Az Schiff-bázisok speciális képviselői az α,β -helyzetben C=C-kötést tartalmazó iminek, melyeknek különlegessége, hogy a >P(O)H-reagensek addíciója mindkét telítetlenségükre megvalósítható. Az így keletkező 3-foszfónil-1-alkilamino-foszfónátok szerkezete a glutaminsavhoz hasonlít, ami a központi idegrendszer egyik fő neurotranszmittere.

Kutatómunkám során az N-(3-fenil-allilidén)-butil-amin (2) reakcióit tanulmányoztuk különböző >P(O)H vegyületekkel MW körülmények között, katalizátor és oldószer nélkül. Elsődleges célunk a reakciók környezetbarát megvalósítása és optimalizálása, valamint az előállított vegyületek jellemzése volt. A telítetlen imin reaktivitását Pudovik- (C=N), illetve Michael-típusú (C=C) addíciókban egyaránt vizsgáltuk.

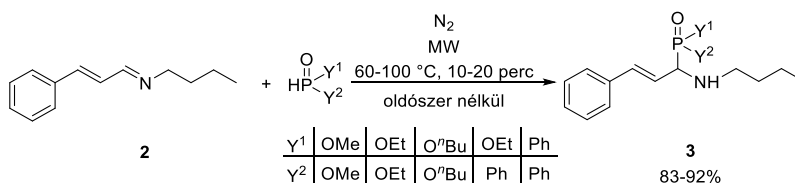
Első lépésben az N-(3-fenil-allilidén)-butil-amin (2) állítottuk elő butil-amin és fahéjaldehid kondenzációjával szobahőmérsékleten, 10 perces reakcióidővel. (2. ábra).

2. ábra: Az *N*-(3-fenil-allilidén)-butil-amin előállítása



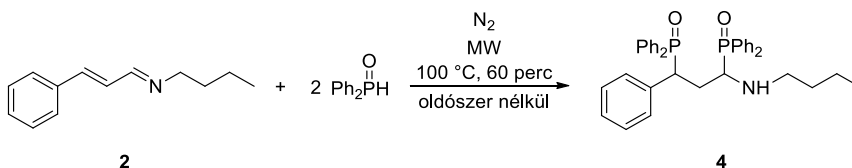
A továbbiakban egy ekvivalens dialkil-foszfittal (dimetil-, dietil-, illetve dibutil-foszfittal), etil-fenil-*H*-foszfináttal vagy difenilfoszfin-oxiddal valósítottuk meg a Pudovik addíciót az *N*-(3-fenil-allilidén)-butil-aminra (**2**). Az reakciók paramétereinek változtatásával (P-reagens molaránya, hőmérséklet, reakcióidő) kerestük az optimálisnak tekinthető körülményeket. Kísérleteink során 5 új α -aminofoszfonszarmazékot (**3a-e**) állítottunk elő 83-92%-os termeléssel. A vegyületeket ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR spektroszkópiás és HR-MS vizsgálatokkal jellemeztük (3. ábra).

3. ábra: $>\text{P}(\text{O})\text{H}$ vegyületek és *N*-(3-fenil-allilidén)-butil-amin Pudovik-reakciója



Az addíciót két elvivalens difenilfoszfin-oxiddal is elvégeztük oldószer és katalizátor nélkül MW reaktorban. A várt terméket diasztereomerek közel 1:1 arányú elegyeként kaptuk (4. ábra).

4. ábra: Difenilfoszfin-oxid kétszeres addíciója *N*-(3-fenil-allilidén)-butil-aminra



Köszönetnyilvánítás:

NKFIH PD111895, K119202

Ádám Anna külön köszönetét fejezi ki az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásáért (ÚNKP-17-2-I)

- [1] V. P. Kukhar, H. R. Hudson; *Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley: Chichester, **2000**.
- [2] E. Bálint, Á. Tajti, A. Ádám, I. Csontos, K. Karaghiosoff, M. Czugler, P. Ábrányi-Balogh, G. Keglevich; *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017** (13) 76-86.
- [3] E. Bálint, G. Keglevich; *Molecules*, **2012** (17) 12821-12835.

HA KARBÉN TALÁLKOZIK FOSZFORRAL...

Buzsáki Dániel¹, Kelemen Zsolt¹, Nyulászi László¹

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4.*

A karbénnek hipovalens vegyületek, melyek két vegyértékű szénatomot tartalmaznak.^[1] Stabil szingulett karbéneket először 1991-ban sikerült előállítani,^[2] azóta az elmúlt 25 évben a karbén komplexek kémiája intenzíven kutatott területté vált. Különleges elektronszerkezetüknek köszönhetően (s-karakterrel rendelkező magános elektronpár, valamint arra merőleges üres *p* pálya) képesek átmenetifémekkel, valamint a *p*-mező elemeivel is adduktokat képezni,^[3-8] mely adduktok közül talán a foszfortartalmúakat vizsgálták a legszerteágazóbban. Klórfoszfánok esetén egy adduktot állítottak elő, amely egy egyszeres kötéssel jellemezhető.^[7] Foszfínnel (PH₃) történő reakció esetén a P-H kötésbe történő beékelődéssel primer foszfán keletkezik.^[8] A Wittig-reakcióból ismert foszfor-ilidek tulajdonképpen karbén-foszfán adduktokként is értelmezhetők (**1. ábra: A**).^[9] Ezekben a rendszerekben a kötés kialakítása során a foszfán donálása mellett a karbén visszadonálása is számottevő.^[9]

Munkám célja volt a különböző adduktípusok relatív stabilitásának vizsgálata sűrűségfunkcionál elméleten alapuló (DFT) módszerekkel különböző karbén, valamint különböző helyettesített foszfánok esetén (1. ábra). Emellett vizsgáltam ezen vegyületek kötés szerkezetét Bader-analízissel, valamint természetes rezonanciaelméleten (NRT) alapuló vizsgálatokkal.

Megállapítottam, hogy az **1. ábrán** látható **A** jelű szerkezet számos karbén esetében létezhet. **B** típusú adduktból két különböző energiaminimummal rendelkező szerkezetet is találtam attól függően, hogy a foszforon lévő magános elektronpár a karbén síkjában, vagy arra merőlegesen helyezkedik el.^[10] Ez utóbbi szerkezetben a karbén-foszfán kölcsönhatás a molekulapálya vizsgálatok alapján ún. pnikogén kölcsönhatásként^[11] is értelmezhető. Emellett sikerült minden karbén esetében a beékelődéses reakcióból levezethető primer foszfánokat (**C**) is optimalni. Néhány esetben **A** és **B** jelű addukt egyidejűleg előfordulhat a ritka, ún. bond-stretch izomériára^[12-17] szolgáltatva egy példát.

karbén = $\text{PX}_3 \longleftrightarrow \overset{\ominus}{\text{kARBÉN}} - \overset{\oplus}{\text{PX}_3} \quad \text{kARBÉN} \longrightarrow \text{PX}_3 \quad \text{kARBÉN} \begin{matrix} \diagup \text{X} \\ \diagdown \text{PX}_2 \end{matrix}$

A **B** **C**

X: H, F, Cl, NMe₂

kARBÉN

1

2

3

4

5

6

7

8

$\text{H}_2\text{C:}$
9

$\text{Cl}_2\text{C:}$
10

11

- 92

BORÁNKATALIZÁLT ÁTRENDEZŐDÉSEK VIZSGÁLATA

Molnár Dániel¹, Fegyverneki Dániel², Soós Tibor³

¹⁻³Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont, 1117, Budapest
Magyar tudósok körútja 2.

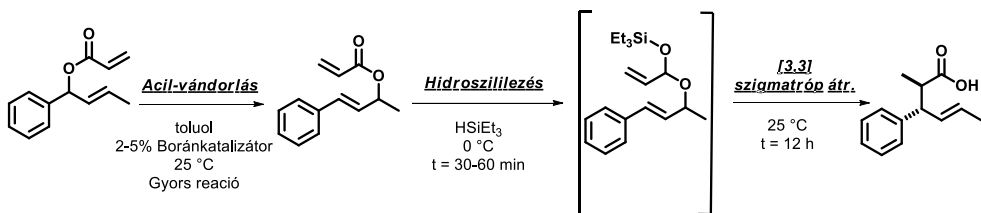
A hidroszililezések egyre jelentősebb szerephez jutnak a szerves szintézisek széles palettáján. A szililcsoportok szelektív beépítésével előállított termékek számos reakcióban továbbalakíthatóak. Külön kiemelt szerepe van ezen anyagok közt a szilil-enol-étereknek, illetve a szilil-ketén acetáloknak. A többi alternatívához képest a hidroszililezéssel történő előállításuk előnye abban rejlik, hogy erős bázisok használatával nélkül tudunk enolátokat kialakítani, ráadásul Lewis-sav katalizátorok jelenlétében, lehetővé téve ezzel enyhe körülmények közt lejátszódó „egy üst” C-C kapcsolási reakciókat. A hidroszililezések katalizátoraként legtöbbször átmenetifém alapú komplexeket használnak. Azonban a kutatások ezen anyagok fenntarthatósági problémái miatt organokatalizátorok fejlesztését célozzák meg.

A lehetséges „egy üst” átalakítások közül kiemelt fontossággal bír az Ireland-Claisen átrendeződés, mely segítségével karbonsavak allilasztereiből állíthatunk elő királis karbonsavakat diasztereoselektív módon ^[1].

Kutatócsoportunkban szterikusan zsúfolt boránkatalizátorokat már több ízben is sikeresen alkalmaztak hidroszililezési reakciók katalizátoraként. Kutatómunkánk során az volt a célunk, hogy megismerjük a csoportunkban kifejlesztett boránkatalizátorok alkalmazhatóságát tandem hidroszililezés/Ireland-Claisen reakciókban inert körülmények alkalmazása nélkül.

Az átalakítások során egyes esetekben megfigyeltünk egy a katalizátorhoz köthető acilcsoport vándorlást. Munkánk során vizsgáltuk ezen allil-átrendeződés lejátszódásához szükséges körülményeket, illetve sikerrel valósítottuk meg a hidroszililezés/ allilvándorlás/ Ireland-Claisen átrendeződés háromlépéses kaszkádreakciót egy-üst körülmények között.

1. ábra Háromlépéses reakciókaszád egy üstben



[1] Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; *Journal of American Chemical Society*, **1972**, (94), 5897-5898.

P,N LIGANDUMOK HETEROGENIZÁLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA PALLÁDIUM-KATALIZÁLT ASZIMMETRIKUS ALLIL- HELYZETŰ SZUBSZTITÚCIÓS REAKCIÓBAN

Nemes Evelin¹, Balogh Szabolcs², Bakos József¹

¹Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Kémia Intézet, Szerves Kémia Intézeti Tanszék,
8200 Veszprém, Egyetem utca 10.

²Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Kémia Intézet, NMR laboratórium
8200 Veszprém, Egyetem utca 10.

Bevezetés

Aszimmetrikus szintézis segítségével prokirális szubsztátum alkalmazása mellett biokatalitikus vagy kemokatalitikus úton állíthatók elő optikailag tiszta vegyületek. Nagy előnye, hogy kevés királis katalizátor alkalmazásával nagy mennyiségű termék előállítására van lehetőség kis anyagfelhasználás mellett, ezáltal megfelel a zöld kémia követelményeinek. Az aszimmetrikus katalízis legfontosabb felhasználási területéhez tartozik a gyógyszerek, növényvédőszer biológiai és optikailag aktív hatóanyagainak előállítása, mivel a különböző enantiomerek eltérő hatást mutathatnak az élő szervezetekben.

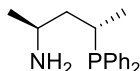
Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció során prokirális vagy racém anyagból kiindulva szén-szén vagy szén-heteroatom kötés enantioszelektív kialakítása mellett kapunk optikailag aktív terméket. A katalizátor királis ligandumot tartalmazó átmenetifém-komplex, melyet szilárd hordozó felületén kovalensen rögzítve egy olyan heterogenizált rendszert kapunk, mely többször felhasználható stabil katalizátora lehet biológiai aktív királis intermedierek szintézisének. A rögzíteni kívánt ligandum és a megfelelő hordozó kiválasztására nagy hangsúlyt kell fektetni, mivel a ligandum esetében fontos szempont a folyadékfázisban korábban elért nagy aktivitás és szelektivitás, a hordozóval szemben elvárt nagy fajlagos felület és mechanikai stabilitás.

Munkánk során olyan kovalens rögzítési stratégia kidolgozása a célunk, mellyel a P,N ligandumok palládium komplexei aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúcióban nagy konverzió és enantioszelektivitás mellett többször felhasználhatók, illetve folyamatos áramlós reaktorban is alkalmazhatók.

Célkitűzések, eredmények és értékelésük

Kutatásunk során a megfelelő ligandum kiválasztása volt a legfontosabb feladatunk. A leggyakrabban használt donor atomok a foszfor, nitrogén, oxigén és kén, melyek befolyásolják a fém elektronikus környezetét, így a szubsztátum koordinációját is. A ligandum deszimmetrizálásával kihasználhatóak a donorumok eltérő tulajdonságai, így a P és N atomot tartalmazó ligandumok a legfontosabb és széles körben alkalmazott vegyületekké váltak.^[1] A folyadékfázisban mért kiemelkedő aktivitásuk és szelektivitásuk alapján kerültek kiválasztásra a heterogenizálási kísérletekhez. Az irodalmi eredmények alapján a primer, szekunder és tercier amin variációk közül a szekunder amin analógok adják a legnagyobb szelektivitást és aktivitást, így kutatásunkhoz a (2S,4S)-2-amino-4-(difenilfoszfino)-pentánt (**1. ábra**) választottuk, mert az aminocsoport könnyen lehetővé teszi a kötőelem beépítését.^[2,3]

1. ábra: A választott ligandum



A szilikagél hordozóként való alkalmazása számos szempontból előnyös: i) NMR spektroszkópiával széles körben jellemzett, ii) viszonylag kis fajlagos felülettel rendelkezik, kevés –OH csoport van a felületén, iii) a drága királis katalizátorból is kevesebbet kell felhasználni.^[4] A rögzítési stratégia optimalizálása után a lehető legnagyobb aktivitás eléréséhez nagyobb fajlagos felületű és eltérő kémiai összetételű hordozókkal is tervezzük a rögzítést (MCM-41, SBA-15, AITUD). A szilikagélen alacsony hőmérsékletű (-196 °C) nitrogén adszorpció / deszorpció (BET módszer) mérést végeztünk, mellyel meghatározhatók a minta morfológiai tulajdonságait, mint a fajlagos felület, a pórustérfogat, a pórusméret-eloszlás (**1. táblázat**). A kapott adatok alapján következtettünk a szilikagélen lévő –OH csoportok mennyiségére és pontos számítást végeztünk a szükséges kötőelem mennyiségére.

1. táblázat: Morfológiai vizsgálatok

Minta	F_{BET} , m^2/g	F_{BJH} , m^2/g	F_{mikro} , m^2/g	V_{mikro} , cm^3/g	$V_{1,7-300}$, cm^3/g	$D_{\text{átl}}$, nm
Szilikagél	522	613	0	0	0,9170	6,9
Módosított szilikagél	350	474	0	0	0,5694	6,4

Jelölések:

F_{BET} , m^2/g – becsült fajlagos felület Brunauer, Emmett és Teller (BET) módszere alapján

F_{BJH} , m^2/g – hengersizmetrikus, zömében mezopórusokra becsült felület Barrett, Joyner és Halenda (BJH) elmélete alapján

$V_{1,7-300}$, cm^3/g – A pórustérfogat Barrett, Joyner és Halenda (BJH) elmélete alapján számolható ki az 1,7 és 300 nm közötti átmérőjű pórusokra

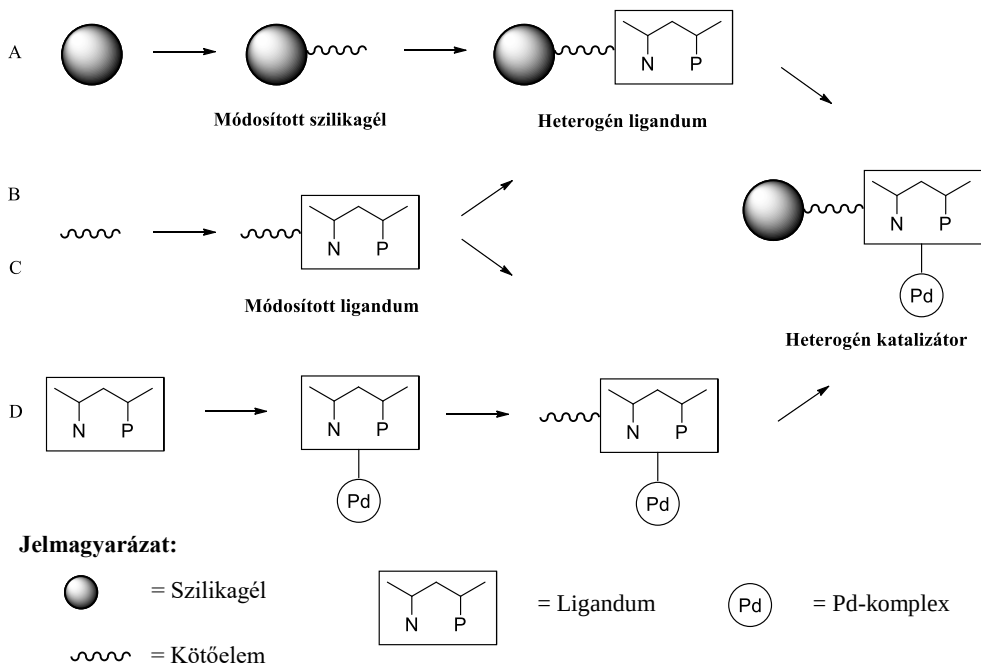
$D_{\text{átl}}$, nm – átlagos pórusátmérő

F_{mikro} , m^2/g ; V_{mikro} , cm^3/g – mikropórus (<2 nm) fajlagos felülete és térfogata

A rögzítés több módon is megvalósítható: kovalens vagy ionos kötéssel, hidrogénhíd kialakítással és a komplex bezárásával „ship in the bottle”. Folyamatos átáramlásos aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakcióban a szubsztrátum poláros jellege hasonlóan poláros oldószert kíván, így ionos kötés alkalmazása esetén elkerülhetetlen lenne a lemosódás. A hidrogénkötés energiája az elsőrendű kötésekhez képest rendkívül kicsi, a komplexbezárásnál pedig speciális, a komplexre méretezett hordozóra van szükség, nagy molekula esetén nehezen megvalósítható. Munkánk során az irodalmi példák alapján a kovalens rögzítés kialakítását választottuk, mely egy erős és stabil kötőerő, könnyebben alkalmazható folyamatos üzemmódban, mert kisebb az esélye a gyenge kötőerő miatti lemosódásnak.

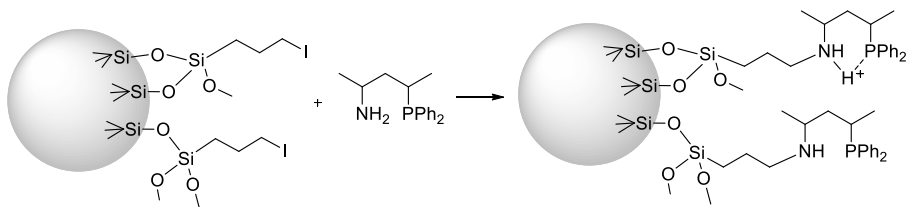
A katalizátor heterogenizálása többlépéses folyamat. Az egyes reakciók sorrendje felcserélhető, ezért többféle reakcióutat vizsgáltunk meg (2. ábra).

2. ábra: A kovalens rögzítési stratégiák összefoglalása



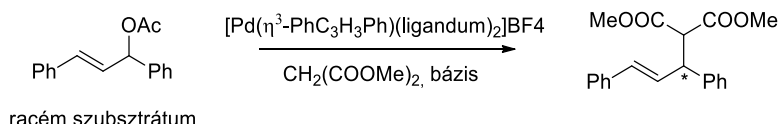
A laboratóriumi munka során először a ligandumot állítottuk elő,^[2] majd eltávolítottuk a szilikagél felületén lévő adszorbeált vizet, mert az katalizálja a szilán polimerizációját, illetve megbontja a bázist az allilezésben. A rögzítés megvalósulását szilárd NMR spektroszkópia alkalmazásával követtük. A heterogenizálási kísérletek során többféle kötőelemet is megvizsgáltunk, először a (3-jódpropil)trimetoxiszilánt tanulmányoztuk, amivel módosítottuk a szilikagélt (2. ábra, A módszer). A ligandummal történő reakció után a rögzített ligandum ³¹P NMR spektrumán 30 ppm kémiai eltolódás értéknél kaptunk jelet, mely a foszfin protonálódására utal (3. ábra).

3. ábra: Feltételezett protonálódott heterogén ligandum



A rögzített ligandummal komplexet képeztünk és elvégeztük az első heterogén fázisú allil-helyzetű aszimmetrikus szubsztitúciós kísérletet. A reakcióban egy allil-helyzetű távozó csoport szubsztitúciójára kerül sor oly módon, hogy az új kötés enantioszelektíven alakul ki. A katalitikus kísérleteink modellreakciójaként az 1,3-difenil-2-propenil-acetát és dimetil-malonát palládium-katalizált reakcióját vizsgáltuk (**4. ábra**).^[5,6] Az aktív katalizátor kis mennyisége miatt azonban kis aktivitást mértünk.

4. ábra: Az aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúció modellreakciója



A továbbiakban a 3-(2,3-epoxipropoxi)propiltrimetoxiszilán kötőelemmel haladtunk tovább, mert az oxirán gyűrű szubsztitúciójakor nem képződik ásványi sav, így elkerülhető a foszfin protonálódása. Először a ligandumot módosítottuk, majd a Pd prekursor segítségével komplexet képeztünk (**2. ábra, C módszer**). A szilikagél hozzáadásával rögzítettük a katalizátort, majd teszteltük allilezési reakcióban. Első körben 27 %-os konverzióval és 37 %-os enantioszelektivitással, a második körben 10 %-os konverzióval és 54 %-os enantioszelektivitással kaptuk az allilezett terméket. Érdekes, hogy a második körben nőtt a szelektivitás, mely azzal magyarázható, hogy az első körben a termékek egy része a királis ligandumot nem tartalmazó fém palládium környezetében képződött. Fontos, hogy a katalizátor a második körben is aktív maradt, így a kovalensen rögzített komplex meglehetősen stabil a katalitikus tesztreakció erősen bázikus körülményei között.

A 3-(2,3-epoxipropoxi)propiltrimetoxiszilán kötőelem és szilikagél reakciójában létrehoztuk a módosított szilikagélt és újra elvégeztük a morfológiai vizsgálatokat (**1. táblázat**). A fajlagos felület, a pórustérfogat és az átlagos átmérő is csökkent. Ez a körte alakú pórusokat valószínűsíti, melyek a reakció hatására bezáródtak, jelentősen csökkentve a pórustérfogatot és a fajlagos felületet, így a pórus belseje a továbbiakban nem elérhető.

További munkánk során tervezzük a kötőelemek eltérő rögzítési stratégiáinak kidolgozását, illetve a szilikagél helyett Al₂O₃-on és más nagy fajlagos felületű mezopórusos mátrixokon (MCM-41, SBA-15, AITUD) heterogenizálni a ligandumokat. Szükséges az új szilárd vegyületek többféle analitikai módszerrel történő vizsgálata és az új reakciókörülmények optimalizálása. Tervezzük a szakaszos aszimmetrikus allil-helyzetű szubsztitúciós reakciók további vizsgálatát és a folyamatos átáramlású allilezés megvalósítását. Az utóbbi módszer alkalmas a katalitikus rendszer gyors tesztelésére, optimalizálására kis mennyiségű oldószer, szubsztrátum és katalizátor felhasználásával.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal – NKFIH, K 115539 azonosítószámú projektjének támogatásával készült



„ AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚNKP-17-2 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT”

Az NMR spektroszkópai mérések a Pannon Egyetem Kémia Intézetének NMR laboratóriumában készültek.

Irodalomjegyzék

- [1] M. P. Carroll és P. J. Guiry, *Chemical Society Reviews*, **2014** (43) 819.
- [2] S. Balogh, „Doktori értekezés: Aszimmetrikus katalitikus reakciók moduláris foszfán-foszforamidit ligandumokkal,” Pannon Egyetem, Veszprém, **2013**.
- [3] Z. Császár, G. Farkas, A. Bényei, G. Lendvai, I. Tóth és J. Bakos, *Dalton Transactions*, **2015** (44) 16352.
- [4] L. Zhuravlev, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2000** (173) 1–38.
- [5] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz és H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis I -III*, Springer, **1999**, Vol. 24.
- [6] B. M. Trost és T. J. Fullerton, *Journal of the American Chemical Society*, **1973** (95) 292.

BENZIMIDAZOL SZÁRMAZÉKOK SZELEKTÍV, ONE-POT ÁRAMLÁSOS KÉMIAI SZINTÉZISE

Szabó Balázs Péter¹, Dr. Faigl Ferenc, Dr. Éles János

¹Budapest Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Oláh György Doktori Iskola, 1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3.

Bevezetés

A benzimidazol származékok fontos szerepet játszanak a gyógyszerkutatásban, széles körű biológiai aktivitásuknak köszönhetően számos terápiás területen találhatók ilyen alapvázat tartalmazó hatóanyagok, amelyek többek között az onkológiai, vírusellenes, gyulladásgátló és vérnyomáscsökkentő indikációkban használatosak.^[1]

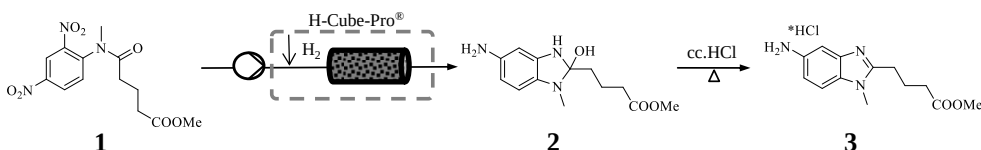
A 2-szubsztituált benzimidazolok szintézise két fő csoportra bontható. Az egyik a feniléndiaminok és karbonsavak, vagy származékaik (nitrilek, imidek és ortoészterek) kondenzációja,^[2] mely gyakran erősen savas közegben (pl.: PPA) és magas hőmérsékleten ($T > 150^\circ\text{C}$) megy végbe. A másik módszer egy kétlépéses eljárás, melynek első lépése a feniléndiamin és aldehid kondenzációja, majd a második lépés a Schiff bázis oxidatív ciklodehidrogénezése. Utóbbi eljárást az irodalomban számos oxidálószer jelenlétében vizsgálták, mint a $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, nitrobenzol, MnO_2 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, NaHSO_3 és oxigén.^[3]

A fent említett „multistep” szintézisek hátrányai közé sorolhatók a veszélyes és toxikus oxidálószer, a hosszú reakcióidő, erősen savas körülmények és magas hőmérséklet alkalmazása. Ezek elkerülhetők, ha 2-nitroanlin származékokból kiindulva, azt acilezzük, majd a nitrocsoport redukcióját követően végezzük el savas körülmények között a gyűrűzárást. Fontos megjegyezni, hogy a szakaszos eljárásokban a redukciót és gyűrűzárást két lépésben végzik el a jobb kezelhetőség és nagyobb kihozatal érdekében.^[4]

A klasszikus szakaszos eljárásokkal szemben a folyamatos áramlásos reaktorok számos előnnyel bírnak: a jobb hőátadás és hatékonyabb kevertetésnek köszönhetően alacsonyabb energiafelhasználás, kisebb reagens felesleg mellett nagyobb szelektivitás és hozam érhető el.

2-szubsztituált benzimidazol származékok nitrovegyület redukcióján keresztül végzett szintézisére egy példa ismert az áramlásos kémia irodalmában, melyet a TEVA Gyógyszergyár munkatársai a tumorellenes Bendamustine hidroklorid intermedierjének (**3**) előállításánál alkalmaznak.^[5] Kétlépéses eljárásukban azonban metanol oldószerben Raney-nikkel katalizátoron végzik az **1** vegyület redukcióját. A **2** köztiterméknel megáll a reakció, a dehidratációt szakaszos körülmények között koncentrált sósavas forralással érték el (1. ábra).

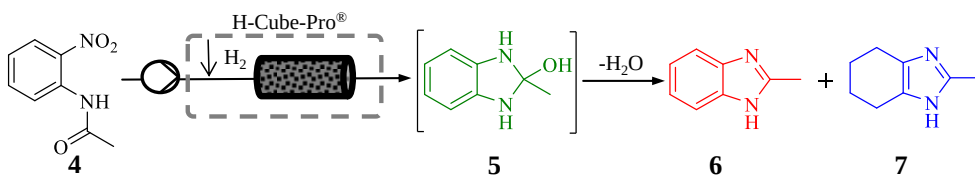
1. ábra Bendamustine*HCl intermedier áramlásos kémiai szintézise



Eredmények és értékelésük

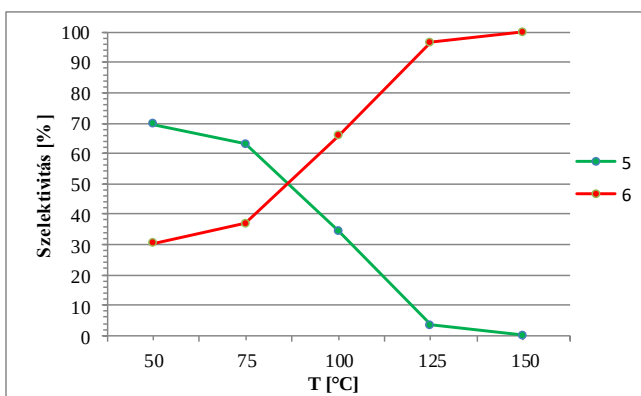
Először a gyűrűzárási lépés optimalizálását tűztem ki célul, melynek modellvegyületül az *N*-(2-nitrofenil)-acetamidot (**4**) választottam (2. ábra). A reakció oldószerének megválasztása a második lépésben végbemenő ciklodehydratációs lépés szempontjából kritikus, mivel aprotikus, vagy gyengés savas közegben csak alacsony konverzióval megy végbe a vízkilépés az **5** intermedierből. Ecetsavat használva oldószernek 10% Pd/C katalizátortöltet alkalmazása mellett a benzimidazolváz részleges telítését tapasztaltuk. A redukció szelektivitásának hőmérsékletfüggését vizsgálva megállapítottuk, hogy 150°C-on a **6** 2-metilbenzimidazol helyett a 2-metiltetrahydrobenzimidazol (**7**) szelektíven előállítható. (1. diagram).

2. ábra 2-Metilbenzimidazol one-pot szintézise



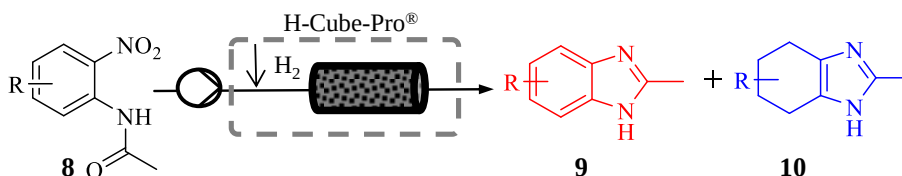
Annak érdekében hogy szelektíven a **6** származékot állítsuk elő, gyengébb katalizátorra volt szükség. Az áramlásos kémia irodalmában széles körben alkalmazzák szelektív redukciókhoz a kénnel mérgezett, 5% Pt/C, S katalizátort.^[6] Iyen katalizátor jelenlétében végezve a reakciót azt tapasztaltuk, hogy a vízkilépéses gyűrűzáras szelektíven megvalósítható. A 2. diagram eredményei alapján elmondható, hogy a hőmérsékletet emelve fokozatosan nő a vízkilépés konverziója és 150°C-on 100%-os szelektivitással kaptuk meg a kívánt 2-metilbenzimidazolt (**6**).

1. diagram: Gyűrűzáras optimalizálása 5% Pt/C,S katalizátortöltet alkalmazása mellett



A gyűrűzárás optimalizálását követően megvizsgáltuk az eljárás funkciós csoport toleranciáját. Az aril- és alkilcsoportok mellett (1. Táblázat, 1-5 sorok), a katalitikus hidrogénezésre (7-10 sorok), illetve a savas körülményekre érzékeny csoportokat (11-14 sorok) vizsgáltuk.

1. táblázat: 2-Metilbenzimidazol származékok one-pot szintézisének funkcióscsoporttolerancia vizsgálata



Mérés	R	Termelés (9)	Termelés (10)
		5% Pt/C, S	10% Pd/C
1.	-H	>99%	>99%
6.	-OMe	93%	^a
7.	-Cl	99%	^b
8.	-Br	82%	^b
9.	-NHCBz	95%	^b
10.	-CN	>99%	^b
11.	-NHBoc	>99%	46%
12.	-morfolin	95%	75%
13.	-piperidin	>99%	45%
14.	-pirrolidin	>99%	15%

Paraméterek: T=150°C, p=20 bar, V=0.5 mL/min, c=0.01M, ecetsavban; a termeléseket GC-MS mérések alapján számítottuk.

^a Ismeretlen termékösszetétel.

^b A 2-metiltetrahydrobenzimidazol funkciós csoportja redukív bomlást szenvedett.

Összefoglalás

Az eredményeink alapján elmondható, hogy az általunk kidolgozott áramlásos kémiai eljárás segítségével megvalósítható a 2-szubsztituált benzimidazol származékok hatékony one-pot szintézise, széleskörű funkciós csoport toleranciával. Az eddig vizsgált származékok között több, katalitikus redukcióra érzékeny csoportot tartalmazó vegyületet is teszteltünk (pl. 1 táblázat 7-10 sorok) de ezekben az esetekben is kiváló hozamokkal kaptuk a **9** termékeket. Aktívabb, 10% Pd/C katalizátortöltetet használva már csökken a funkcióscsoport tolerancia, a 2-szubsztituált tetrahydrobenzimidazol származékok közül ilyen katalizátor jelenlétében csak a redukív hasításnak ellenálló aril- és alkilcsoportokat tartalmazó vegyületek állíthatók elő. A morfolino csoportot tartalmazó terméket jó, a Boc-védett amino-, piperidino- és pirrolidinocsoportokat tartalmazó vegyületeket közepes termelésekkel sikerült előaállítani.

- [1] Rathod C.P., Rajurkar R.M., Thonte S.S., *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, **2013** (3), 2323-2329.
- [2] Songnian Lin, Lihu Yang, *Tetrahedron Letters*, **2005** (46), 4315–4319.
- [3] P. P. Kattimani, R. Kamble, G. Y. Meti., *Royal Society of Chemistry*, 2015 (**5**), 29447-29455.
- [4] Tatiana Fonseca, Bárbara Gigantea, Thomas L. Gilchrist, *Tetrahedron Letters*, **2001** (57) 1793-1799.
- [5] Jian Chen, Renee Caroline Roemmele, Katrin Przyuski, Roger P. Bakale, *Organic Process Research & Development*, **2014** (18), 1427–1433.
- [6] Lacey Hizartidis, Peter J. Cossar, Mark J. Robertson, Michela I. Simone, Kelly A. Young, Adam McCluskey, Christopher P. Gordon, *Royal Society of Chemistry*, 2014 (**4**), 56743-56748.

IKERIONOS SZERKEZETŰ KIRÁLIS PALLADACIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA SUZUKI-MIYAURA REAKCIÓBAN

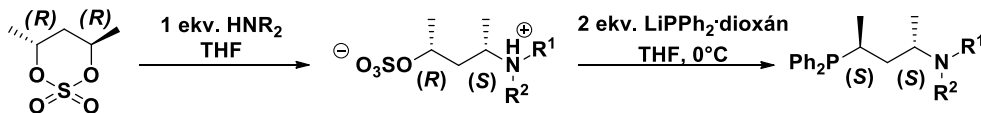
Szi-Ferenc László, Farkas Gergely, Bakos József

Szerves Kémia Intézeti Tanszék, Pannon Egyetem, Egyetem u. 10., 8200 Veszprém

A foszfor és nitrogén donoratommal rendelkező királis kelátképző ligandumok (P,N) alkalmazása nagy jelentőséggel bír az átmenetifém-katalizált aszimmetrikus reakciókban.^[1] A foszforatom π -akceptor sajátsága révén képes stabilizálni az átmenetifém alacsony oxidációs számú állapotát, míg a nitrogénatom σ -donor karakterének köszönhetően az átmeneti fém reaktivitása oxidatív addíciós reakciókban növelhető. A P,N-típusú vegyületek koordinálódó foszfor és nitrogén donoratomjainak eltérő sztereo-elektronikus sajátságai révén ugyanakkor kiváló szelektivitást biztosító katalizátorok állíthatók elő.^[2] Különböző királis aminoalkil-foszfinokkal módosított palládium-komplexekkel kiemelkedő aktivitással és szelektivitással valósíthatók meg szén-szén és szén-heteroatom kapcsolási reakciókban.^[3-4] Fontos azonban kiemelni, hogy az egyszerű, sp^3 nitrogén- és foszforatommal rendelkező P,N típusú vegyületek átmenetifémekkel történő reakciója a foszfor és/vagy nitrogénatom átmenetifémhez történő koordinációjára mellett, más úton is lejátszódhat.^[5-6]

A kutatócsoportunkban célul tűztük ki új, tercier aminocsoporttal rendelkező királis aminoalkil-foszfinok ligandumok szintézisét^[7] és koordinációs kémiai, valamint katalitikus vizsgálatát. A vegyületek szintézise a megfelelő homokirális ciklikus szulfát észterből egyszerűen, két, S_N2 -mechanizmussal lejátszódó lépésben megvalósítható. A módszer segítségével sztereoszelektíven állíthatók elő a kívánt vegyületek.

Királis aminoalkil-foszfinok előállítása



A vegyületek koordinációs kémiai sajátságainak vizsgálata érdekében elsőként a ligandum és $Pd(COD)Cl_2$ komplex reakcióját valósítottuk meg. Meglepő módon jelentős mennyiségű fémpalládium keletkezett a reakcióelegyben, amelyből azonban sikerült izolálnunk a röntgen-krisztallográfiás meghatározás számára megfelelő minőségű egykristályt. Az így nyert szilárdfázisú szerkezet alapján a P,N-kelátgyűrű helyett, a ligandum hattagú ikerionos palladaciklust kialakítva, P,C-kelát képződése mellett koordinálódik a fémhez. A szerkezetet folyadék fázisban 1D és 2D NMR spektroszkópia segítségével is igazoltuk. Megállapítottuk, hogy a komplex képződése során a ligandum dehidrogéneződik, majd az így keletkezett foszfin-enamin típusú vegyület koordinálódik a palládiumhoz, létrehozva ezzel az ikerionos szerkezetű imínium-palladát-komplexet.

Tekintettel arra, hogy az ikerionos palladát-komplexek szén-szén kapcsolási reakciók aktív és szelektív katalizátorai,^[8-11] az előállított Pd-vegyületeket Suzuki-Miyaura

reakcióban tanulmányoztuk. A katalitikus folyamatot szobahőmérsékleten, víz-etanol 1:1 oldószer-elegyben, S/C = 250 szubsztrátum/katalizátor mólarány mellett hajtottuk végre. A katalizátor kiemelkedően nagy aktivitást és szelektivitást biztosított, ugyanakkor jelentős funkciócsoport-toleranciát figyeltünk meg.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal – NKFIH, K 115539 azonosító számú projektje és a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 számú Nemzeti Kiválóság Program segítségével valósult meg.

- [1] P. J. Guiry, C. P. Saunders; *Adv. Synth. Catal.* **2004** (346) 497-537.
- [2] M. P. Carroll, P. J. Guiry; *Chem. Soc. Rev.* **2014** (43) 819-833.
- [3] Z. Császár, G. Farkas, G. Lendvay, A. Bényei, I. Tóth, J. Bakos; *Dalton Trans.* **2015** (44) 16352-16360.
- [4] G. Farkas, Z. Császár, K. Stágel, E. Nemes, S. Balogh, I. Tóth, A. Bényei, G. Lendvay, J. Bakos; *J. Organomet. Chem.* **2017** (846) 129-140.
- [5] P. Kocovsky, S. Vyskocil, I. Cisarova, J. Sejbal, I. Tislerova, M. Smrcina, G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, C. P. Butts, M. Murray, V. Langer; *J. Am. Chem. Soc.* **1999** (121) 7714-7715.
- [6] B. Richter, H. Werner; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4625-4628.
- [7] G. Farkas, Z. Császár, S. Balogh, I. Tóth, J. Bakos; *Tetrahedron Lett.* **2014** (55) 4120-4122.
- [8] J.-Y. Lee, D. Ghosh, J.-Y. Lee, S.-S. Wu, C.-H. Hu, S.-D. Liu, H. M. Lee; *Organometallics* **2014** (33) 6481-6492.
- [9] Y.-P. Wang, H. M. Lee; *J. Organomet. Chem.* **2015** (791) 90-98.
- [10] J. Y. Lee, R.-J. Tzeng, M.-C. Wang, H.-M. Lee; *Inorg. Chim. Acta* **2017** (464) 74-80.
- [11] V. Ramakrishna, N. D. Reddy; *Dalton. Trans.* **2017**, DOI: 10.1039/C7DT01433C.

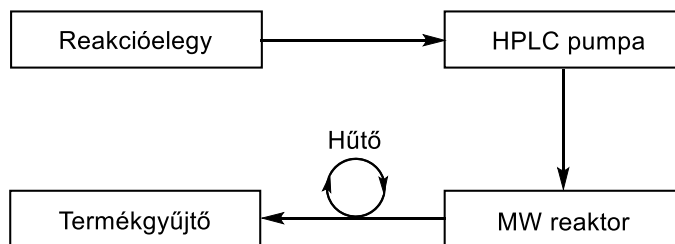
ÉSZTERESÍTÉSEK ÉS ÁTÉSZTERESÍTÉSEK MEGVALÓSÍTÁSA FOLYAMATOS ÜZEMŰ MIKROHULLÁMÚ REAKTORBAN

Tóth Nóra, Tajti Ádám, Bálint Erika, Keglevich György

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

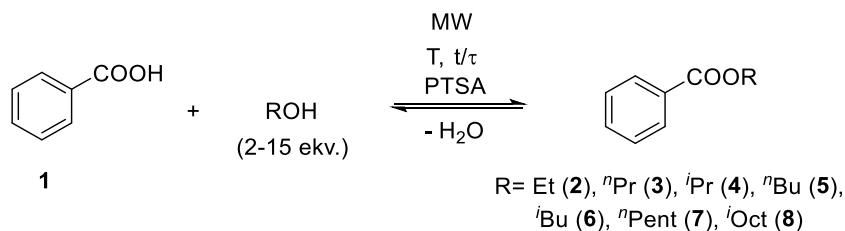
Manapság a szerves kémiában különösen nagy figyelmet fordítanak a környezetbarát módszerek alkalmazására. Ezt szem előtt tartva, kutatócsoportunk egyik fő profilja mikrohullámú (MW) körülmények között végzett reakciók tanulmányozása. A MW hőközlés sok előnnyel jár a termikus melegítéssel szemben. Sok esetben oldószer és/vagy katalizátor nélkül is megvalósíthatók a reakciók, és rövidebb idő alatt nagyobb konverziót érhetünk el.^[1] Ugyanakkor a MW reaktorok méretének növelhetősége véges. A méretnövelési problémára megoldásként szolgálnak a folyamatos üzemű MW reaktorok, ahol a folytonos betáplálás és elvétel következtében - már kisméretű reaktor esetében is - nagyobb mennyiségben nyerhetjük a kívánt termékeket és a fentebb leírt előnyök is érvényesülhetnek.^[2] A mai professzionális folyamatos MW reaktorokban a paraméterek pontosan beállíthatók és mérhetők.^[3] Munkám során egy hagyományos CEM MW reaktort egészítettünk ki áramlási cellával, melyben a homogén reakcióelegy HPLC pumpa segítségével jut a MW reaktortérbe (1. ábra).

1. ábra Folyamatos MW reaktor sematikus ábrája.



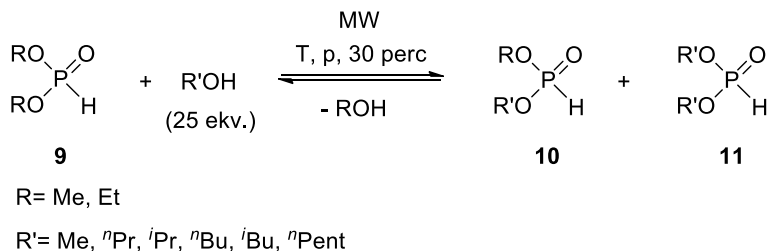
Első modellreakciónk során a benzoésav (1) direkt észterezését tanulmányoztuk alifás alkoholokkal (etanol, *n*-propanol, izopropil-alkohol, *n*-butanol, izobutil-alkohol, *n*-pentanol, izooktil-alkohol), *p*-toluolszulfonsav (PTSA) jelenlétében (2. ábra).^[4] Először szakaszos MW reaktorban végeztünk kísérleteket 140-160 °C-on. Vizsgálni kívántuk az alkoholok reaktivásbeli különbségét. A folyamatos üzemmel való kompatibilitás vizsgálata érdekében, néhány alkohollal nagyobb felesleget (15 ekvivalens) alkalmazva is végeztünk szakaszos kísérleteket. A kapott eredmények alapján folyamatos MW reaktorban is feltérképeztük az észterezés menetét. A konverzió maximalizálása érdekében változtattuk a PTSA mennyiségét (0-10%), a hőmérsékletet (120-160 °C) és az áramlási sebességet (0,25-1,4 mL/perc). A távozó reakcióelegyek összetételét gázkromatográfiás vizsgálattal határoztuk meg.

2. ábra Benzooesav direkt észteresítése.



A továbbiakban dialkil-foszfítok (9) (dimetil-foszfít, dietil-foszfít) alkoholízisét vizsgáltuk (3. ábra). Szakaszos MW reaktorban, katalizátor nélkül, többféle alifás alkohollal (metanol, *n*-propanol, izopropil-alkohol, *n*-butanol, izobutil-alkohol, *n*-pentanol) elvégeztük a reakciót. A körülményeket optimalizálva elértük, hogy vagy a vegyes foszfítokat (10) vagy a kétszeresen átészterezett dialkil-foszfítokat (11) kapjuk főtermékként. A kapott eredményeket átültetve, folyamatos üzemű MW reaktorban vizsgáltuk a dialkil-foszfítok alkoholízisét. Folytonos üzemből a szakaszoshoz hasonló szelektivitással játszódott le a reakció. Magasabb hőmérsékleten (150-200 °C) elsősorban a szimmetrikus dialkil-foszfítok képződtek, míg enyhébb körülményeket alkalmazva (100-125 °C) nagyobb arányban a vegyes foszfítokat kaptuk. Ezáltal olyan vegyületeket kaptunk, amelyek kereskedelmi forgalomban nem kaphatók és további szintézisek során alapanyagként használhatók fel.

3. ábra Dialkil-foszfítok alkoholízise.



Köszönetnyilvánítás: NKFIH PD111895, K119202

Tóth Nóra köszöni az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatását (ÚNKP-17-2-I).

- [1] E. Bálint, G. Keglevich; *The Spread of the Application of the Microwave Technique in Organic Synthesis*, In: Keglevich, G. (ed.) *Milestones in Microwave Chemistry*, Switzerland: Springer International Publishing, 2016. pp. 1-10. (ISBN:978-3-319-30630-8)
- [2] I. Baxendale, J. Hayward, S. Ley; *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **2007** (10) 802-836.
- [3] L. Estel, M. Poux, N. Benamara, I. Polaerta; *Chemical Engineering and Processing* **2017** (113) 56-64.
- [4] Á. Tajti, N. Tóth, E. Bálint, G. Keglevich; *Journal of Flow Chemistry*, in press.

HETEROCIKLUSOS FOLDAMER ÉPÍTŐELEMEK DIVERGENS SZINTÉZISE

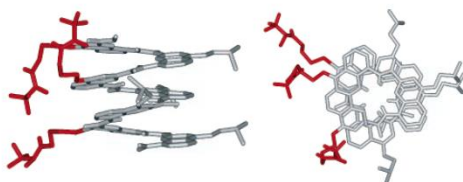
Zwillinger Márton^{1,2}, Csékei Márton², Kotschy András²

¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/a

²Servier Kutatóintézet Zrt., 1031 Budapest, Záhony utca 7.

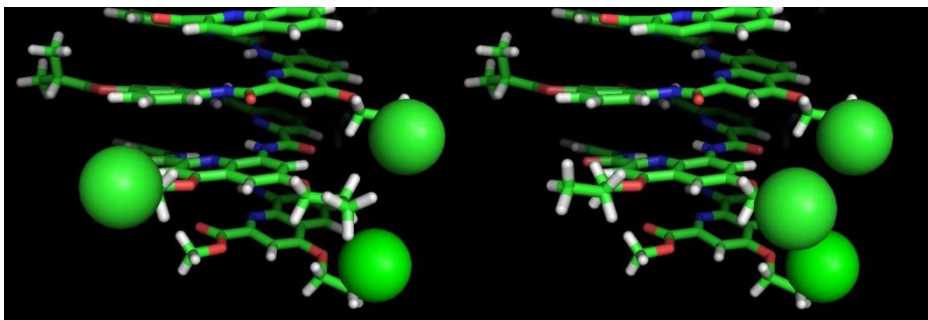
A foldamerek olyan oligomerek, melyek nem kovalens kölcsönhatások révén spontán és reverzibilisen egy jól definiált másodlagos szerkezetet vesznek fel. (1. ábra) Az elmúlt két évtizedben a foldamerek számottevő érdeklődésre tettek szert a gyógyszerkutatás és az anyagtudomány területén. Szerkezetükből adódó előnyeik közé tartozik az enzimekkel szembeni stabilitás, jól tervezhető másodlagos szerkezet, hangolható hidrofilitás, irányított helicitás, illetve képességük szelektív kölcsönhatás kialakítására biológiai célpontokkal.^[1-3]

1. ábra Kinolinvázis monomerekből felépülő foldamer helikális szerkezete^[3]



Ivan Huc és munkatársai (University of Bordeaux) korábban már sikerrel állítottak elő foldamereket olyan kinolinvázis építőelemekből, melyek 4-es helyzetben változatos szubsztituenseket hordoztak. A foldamerek fizikai tulajdonságait ezzel hatékonyan tudták befolyásolni, azonban felmerült az igény további hangolási lehetőségek megteremtésére. Az oldalláncok minőségén túl az elhelyezkedésüket is megválaszthatjuk a hélix felületén, amennyiben az építőelemek szubsztitúciós mintázatát változtatjuk. A PDB és CSD adatbázisokban elérhető foldamer röntgen szerkezetek felhasználásával készített előzetes becsléseink alapján a 4-es és 6-os helyzetű oldalláncok geometriai viszonyai jelentős eltérést mutatnak (2. ábra), így a szubsztitúciós minta változtatásával drasztikus hatás érhető el egy esetleges intermolekuláris kölcsönhatás esetén.

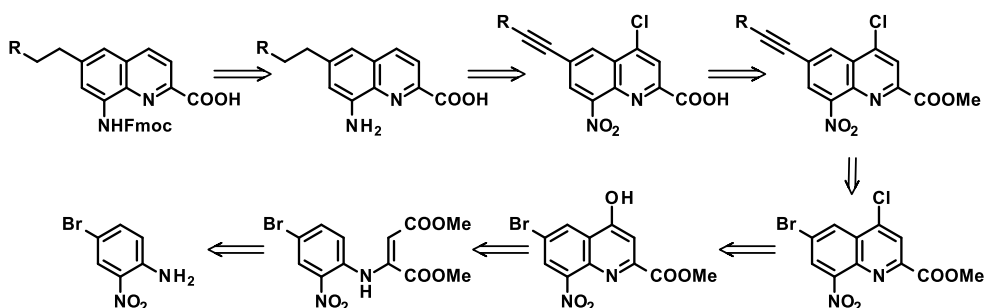
2. ábra A 4-es illetve 6-os helyzetben kialakított propoxi-oldalláncok elhelyezkedése a hélix felüleltn, két rögzített szubsztituenshez viszonyítva. A 4-es és 6-os helyzetű láncok végének távolsága nagyságrendileg 10Å.



A foldamerek szilárd fázisú szintézise Fmoc stratégiával zajlik, így az építőelemek szabad karboxil- és Fmoc-védett aminos csoportokkal rendelkeznek, az oldalláncokban pedig Boc-védett aminos csoportok fordulhatnak elő. Mivel változatos oldalláncokkal terveztük az építőelemeket előállítani, munkánk során a divergens szintetikus stratégiákat preferáltuk.

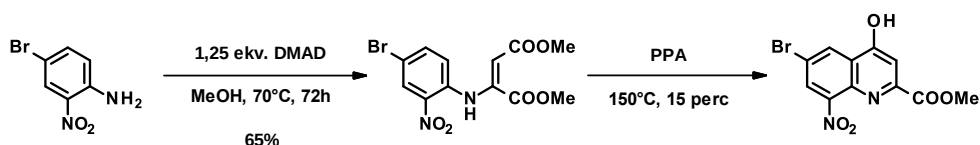
Munkánk első fázisában az oldalláncokat a 6-os, a későbbiekben pedig a 4-es és 6-os helyzetekbe szén-szén keresztkapcsolási reakciókkal, úgynevezett „C-linkeren” keresztül kívántuk kialakítani. A szintézisek késői szakaszában, halogénezett kinolin származékok és acetilének között megvalósított Sonogashira kapcsolással hatékonyan állítottunk elő változatos származékokat. A kidolgozott stratégia lehetőséget ad a 4-es helyzetben mind egy hidrogén atom, mind oldallánc bevitelére. (3. ábra)

3. ábra 6-os helyzetben szubsztituált építőelem retroszintetikus analízise



A tervezett szintézis első lépésében 4-brom-2-nitroanilin és acetilén-dikarbonsav-metilészter metanolban végzett Michael-addíciójával állítottuk elő a kívánt anilínofumarát származékot. Az addukt gyűrűzárási reakciója korábbi tapasztalatainknak megfelelően számos kihívást tartogatott. A legtöbb alkalmazott reagens esetében komplex reakcióelegy keletkezett, melyben a kívánt termék volt kimutatható. A reakció optimált körülmények mellett, polifoszorsav alkalmazásával, 120-150°C tartományban, 15-30 perces reakcióidővel volt kivitelezhető, tűrhető, 45% konverzióval a termékre nézve. (4. ábra). A nyers termék tisztítása nem volt megoldható, így azt közvetlenül használtuk fel a következő lépésben.

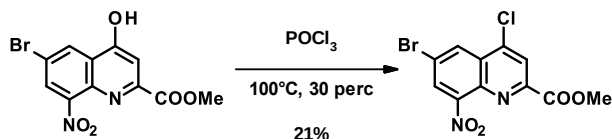
4. ábra Michael-addíciót követő ciklizáció



A 4-es helyzetű hidroxilcsoport cseréje a brómnál kapcsolási reakciókban kevésbé aktív klórra könnyedén megvalósítható volt foszfor-oxiklorid alkalmazásával. (5. ábra) A reakcióban az előző lépés nyers terméke is alkalmazható volt, tisztításnál könnyen elválaszthatóak voltak a keletkező melléktermékek. A két lépés kumulált termelése 21-

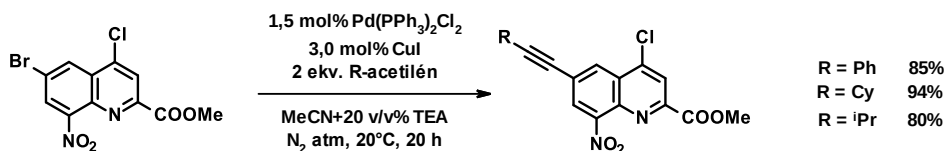
25%. Az alacsony termelés egyértelműen a gyűrűzárás során felmerülő, főként dekarboxilezéssel járó mellékreakciókból fakad.

5. ábra Hidroxi-klor csere a kinolin váz aktivált, 4-es helyzetében



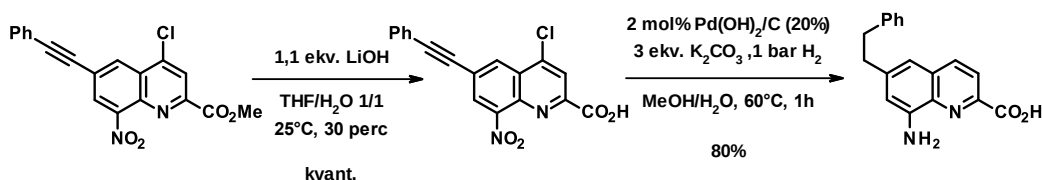
A Sonogashira-kapcsolás kivitelezésénél a kihívást a két halogén megkülönböztetése, tehát a megfelelő kemoselektivitás elérése jelentette. A fenil-acetilénnel kivitelezett reakció alapos optimalizálásával sikerült a Glaser-termék arányát 5%, a kétszeresen kapcsolt termékét pedig 3% alá csökkenteni. (6. ábra) Az optimalizált körülmények felhasználásával a reakciót számos acetilén származékra ki kívánjuk terjeszteni.

6. ábra Sonogashira reakció optimalizált körülményei mono-szubsztitúcióhoz



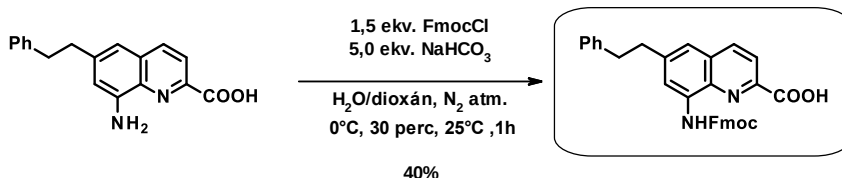
A metilészterek lúgos hidrolízise egyszerűen kivitelezhető, még mellékreakcióként sem tapasztalható klor-hidroxi csere. A szintézis következő lépésében egyidejűleg valósítottuk meg a nitrocsoport redukcióját, az acetilén részlet telítését és a heterociklus dehalogénezését. Az optimális körülmények megtalálása komoly erőfeszítéseket igényelt. (7. ábra)

7. ábra Észter hidrolízis, és katalitikus hidrolízis optimális körülményei



A tervezett szintézis utolsó lépésében a megfelelő építőelemet az aminosoport Fmoc-védelmével alakítottuk ki. (8. ábra)

8. ábra Célvegyület előállítása Fmoc-védéssel



Összegzésként elmondható, hogy az általunk kifejlesztett szintézis út járható, és alkalmas a kívánt származékok előállítására változatos oldalláncok kialakítása mellett is. Annak ellenére, hogy a gyűrűzárási reakció meglehetősen alacsony termeléssel zajlik, az általunk egyidejűleg kifejlesztett szintézisutaknál sokkal jobb kumulált termelésekkel és kevesebb lépésen keresztül juthatunk el a kívánt foldamer építőelemekhez. Terveink között szerepel a szintézisek méretnövelésének megvalósítása és kiterjesztése számos oldallánc változatra.

Irodalomjegyzék

- [1] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore; *Chemical Reviews*, **2001** (101) 3893-4012.
- [2] S. J. Dawson, Á. Mészáros, L. Pethő, C. Colombo, M. Csékei, A. Kotschy, I. Huc; *European Journal of Organic Chemistry*, **2014** (20) 4265-4275.
- [3] E. R. Gillies, C. Dolain, J. M. Léger, I. Huc; *The Journal of Organic Chemistry*, **2006** (71) 7932-7939.

AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK
TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT



Emberi Erőforrások
Minisztériuma

ENGLISH SECTION

ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS OF METAL- OXIDE/NANOCARBON COMPOSITES

Egon Kecsenovity^{1,2}, Balázs Endrődi^{1,2}, Csaba Janáky^{1,2}

¹MTA-SZTE „Lendület” Photoelectrochemistry Research Group, Rerrich Square 1, Szeged, H-6720, Hungary

²Department of Physical Chemistry and Materials Science, University of Szeged, Rerrich Square 1, Szeged, H-6720, Hungary

One of the biggest challenges of the 21th century is to consume environmentally friendly energy instead of the conventional non-renewable ones. Our largest available renewable energy source is sunlight, which might be harnessed using the gained knowledge in the field of photoelectrochemistry in the past 45 years.

Photoelectrodes can help to store solar energy in the form of chemical energy, utilizing different photoelectrochemical (PEC) processes. This latter strategy, offers a viable avenue for direct water splitting and carbon dioxide reduction to useful fuels.

There are several requirements that a photoelectrode must fulfill: it has to be stable, insoluble in the test medium, resistant to photocorrosion; but in the meantime, it is expected to have a broad optical absorption, and to show good charge separation-, and transfer behavior. One single material, however, according to our current knowledge, cannot meet all these criteria. For this reason, the attention shifted to composite materials, which contain different components. Design and preparation of an effective composite photoelectrode material is a major undertaking – hence, it has become one of the main research projects in the field of photoelectrochemistry.

In this study, we prepared nanocarbon based photoelectrodes, and investigated the reasons behind the experienced improved PEC performance. For this purpose, various nanostructured electrodes were prepared, including carbon nanotube networks, spray-coated graphene films, and 3D graphene foams. Variable amounts of p-Cu₂O and n-TiO₂ was loaded on their surface via a controlled, carefully designed, multiple-step electrochemical deposition protocol. We investigated the effects of various nanocarbon scaffolds, with primary focus on grapheme. (Photo)electrochemical measurements revealed better performance for the 2D graphene containing photoelectrodes, compared to the bare films, if the geometrical area of the electrodes is considered. After taking into account the actual surface area of the nanostructured photoelectrodes (which is vastly different for each carbon substrate), in the case of Cu₂O was found that the 3D graphene based hybrids outperformed their counterparts. This could be rationalized by its interconnected structure, which facilitated effective charge separation and transport, leading to better harvesting of the generated photoelectrons. ^[1]

These results can be exploited in general for the rational design and electrochemical prepare of hybrid photoelectrodes, to obtain potentially attractive candidates for PEC energy conversion schemes, such as water splitting or CO₂ reduction.

[1] E. Kecsenovity, B. Endrődi, P.S. Tóth, Y.Zou, R.A. W. Dryfe, K.Rajeshwar, C.Janáky, , *Journal of the American Chemical Society*, **2017** (139) 6682–6692

EVALUATION OF UREA/THIOUREA DERIVATIVES AS ADJUVANTS IN CANCER CHEMOTHERAPY

Márió Gajdács¹, Zsanett Szabó¹, Dorota Łażewska², Jadwiga Handzlik², Katarzyna Kieć-Kononowicz², Enrique Domínguez-Álvarez³, Gabriella Spengler¹

¹University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology, 6720 Szeged, Dóm square 10.

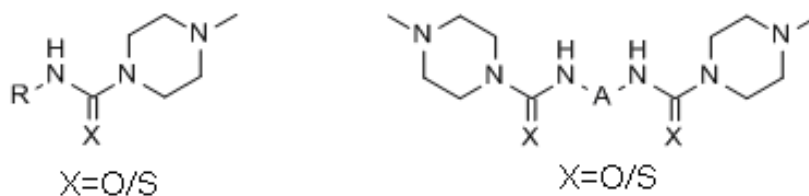
²Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Technology and Biotechnology of Drugs, 30-688 Kraków, Medyczna 9.

³Spanish National Research Council, Institute of Organic Chemistry, 28006 Madrid, Juan de la Cierva 3.

Malignant diseases present a significant burden to healthcare systems worldwide, the major types of cancers are the leading causes of death among the 18-64-year-old population^[1,2]. The mortality associated with lung and colorectal cancer amid the EU countries is the highest in Hungary.^[3] Combination chemotherapy as a viable treatment of various malignancies has been described in the clinical practice as well as in a research setting. The additional problem of cancer multidrug resistance (MDR) and tumour cell heterogeneity further confirms the relevance of multiple drug treatment.^[4] The activity of urea, thiourea and selenourea derivatives against various cancer cell lines has been demonstrated by the literature.^[5]

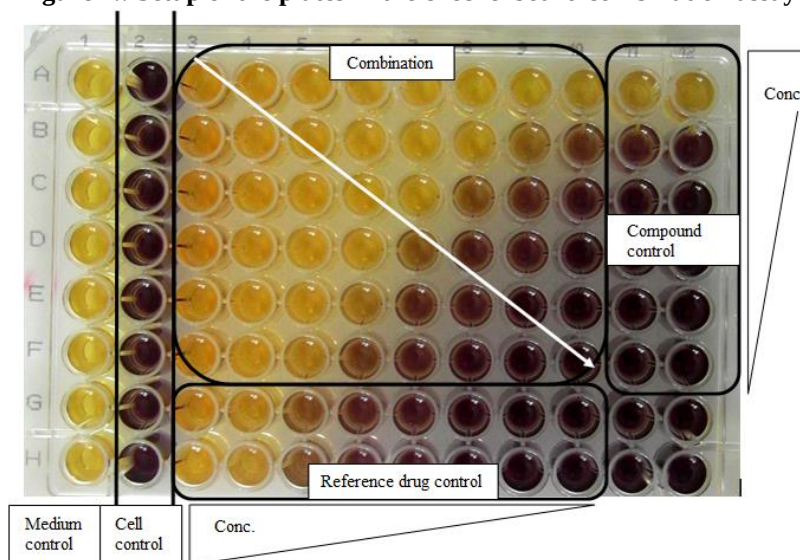
The aim of our study was to evaluate the efficacy of novel urea and thiourea derivatives (1-10) as anticancer agents in combination chemotherapy, using various *in vitro* model systems.

Figure 1.: General structure of the tested compounds (1-10)



The antiproliferative and cytotoxic activity of the compounds against tumoral and non-cancerous cell lines was assessed by MTT method, the inhibition of the MDR transporter P-glycoprotein (ABCB1) was studied by rhodamine 123 accumulation assay using flow cytometry^[6,7]. A checkerboard microplate method was applied to evaluate the effect of drug interactions between the tested compounds and the reference drugs (doxorubicin, cisplatin, 5-fluorouracil, topotecan, methotrexate and verapamil), the interactions were categorized based on combination index (CI) values, using the Chou-Talalay method^[8].

Figure 2.: Setup of the plates in the checkerboard combination assay



Apart from a benzyl-substituted thiourea-derivative, the tested compounds did not present potent cytotoxicity, while all derivatives showed moderate antiproliferative activity in the concentration range of 11.9-90.5 μM . The compounds were slightly selective towards the tumoral cell lines. The tested compounds did not show effectual efflux pump inhibitory activity in the tested concentrations. Some of the (thio)ureas showed favourable interactions with 5-fluorouracil (*pyrimidine-antagonist*) and verapamil (*efflux pump inhibitor*), while strong synergism was observed in relation to topotecan (*topoisomerase-I-inhibitor*) and doxorubicin (*topoisomerase-II-inhibitor*). In contrast, in case of cisplatin (*alkylating agent*) and methotrexate (*folate-antagonist*), antagonism was predominantly observed.

While the tested compounds did not show remarkable anticancer and efflux pump inhibitory activity, the ureas/thioureas presented potent synergistic activities with the anticancer drugs acting on the topoisomerase enzymes. The design of further experiments and the involvement of additional chemotherapeutic drugs are warranted to fully assess their potency as adjuvants.

M. G. was supported by the ÚNKP-17-3 New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities. G. S. was supported by the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences.

Irodalomjegyzék

- [1] Gottesmann MM; *Annual Review of Medicine*, **2002** (53): 615-627.
- [2] Stewart BW, Wild CP; *World Cancer Report*, **2014**, WHO, 2015, 1-342.
- [3] Molnár T, Barna K; *Statisztikai szemle*, **2012** (90): 545-558.
- [4] Chabner BA, Roberts TG; *Nature Reviews Cancer*, **2005** (5): 65-72.
- [5] Sanmartín C, Font M, Palop JA; *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2009** (6): 639-650.

- [6] Gajdács M, Spengler G, Sanmartín C, Marc MA, Handzlik J, Domínguez-Álvarez E; *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2017** (4): 797-802.
- [7] Takács D, Csonka Á, Horváth Á, Windt T, Gajdács M, Riedl Zs, Hajós Gy, Amaral L, Molnár J, Spengler G; *Anticancer Research*, **2015** (35): 3245-3252.
- [8] Chou TC; *Cancer Research*, **2010** (70): 440-446.

IN VITRO AND IN SILICO ASSESSMENT OF UREA/THIOUREA DERIVATIVES IN ANTIMICROBIAL THERAPY

Márió Gajdács¹, Tímea Mosolygó¹, Edit Urbán², Dorota Łażewska³, Jadwiga Handzlik³, Katarzyna Kieć-Kononowicz³, Enrique Domínguez-Álvarez⁴, Gabriella Spengler¹

¹University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Immunobiology, 6720 Szeged, Dóm square 10.

²University of Szeged, Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology, 6725 Szeged, Semmelweis street 6.

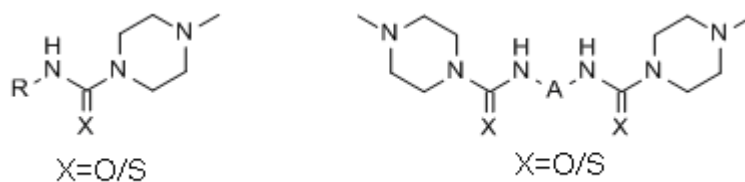
³Jagiellonian University Medical College, Faculty of Pharmacy, Department of Technology and Biotechnology of Drugs, 30-688 Kraków, Medyczna 9.

⁴Spanish National Research Council, Institute of Organic Chemistry, 28006 Madrid, Juan de la Cierva 3.

The emergence and spread of antimicrobial resistance, together with the lack of newly developed antimicrobial drugs present serious public health issues worldwide. Apart from bacteria that do not respond to antibiotics, therapy-resistant mutants of viruses and multidrug resistant fungal strains introduce additional difficulties to effective therapy.^[1] Novel antimicrobial compounds containing chalcogenic elements (S, Se, Te) have attracted reasonable attention in the field of experimental chemotherapy.^[2]

The aim of our study was to evaluate the potency of novel urea and thiourea derivatives (1-10) against various microorganisms (aerobic and anaerobic bacteria, fungi, Herpes Simplex Virus 1) *in vitro*, as well as their conformity to the attributes of successful drug candidates, using computational *in silico* methods.

Figure 1.: General structure of the tested compounds



The antimicrobial activities of the tested compounds against reference strains of aerobic or anaerobic bacteria and yeasts were evaluated using disk diffusion tests and when warranted, broth microdilution method, according to EUCAST standards.^[3] A double-disk synergy test was used for the detection of synergism between the derivatives and antibiotics (ampicillin, cefuroxime, imipenem, vancomycin) against multiresistant bacterial strains.^[4] A MIC reduction assay was performed to quantify the effects of the (thio)ureas on the minimal inhibitory concentrations of reference drugs. The anti-HSV activity of the tested compounds was evaluated using MTT assay on Vero cells.^[5] The predicted physicochemical and pharmacokinetic properties of the tested compounds were determined *in silico*, using OSIRIS Molecular Property Explorer and PreADMET software.^[6,7]

Table 1.: Bacterial and fungal reference strains used in our experiments

Bacteria			Fungi
<i>Aerobic</i>	<i>Anaerobic</i>	<i>Multiresistant</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300 (MRSA)	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11827	<i>Enterococcus faecium</i> QC/2008/12/03 (VRE)	<i>Candida krusei</i> ATCC 14243
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	<i>Acinetobacter baumannii</i> clin. isol. no.: 59738	<i>Candida glabrata</i> ATCC 2001
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27863	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 49619			<i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803
<i>Proteus mirabilis</i> PMI 60007			<i>Cryptococcus diffluens</i> ATCC 32059
<i>Salmonella Derby</i> HWCMB 10032			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAE 170022			

The ureas/thioureas did not show antibacterial activity against the aerobic and anaerobic bacteria, nor did they inhibit the growth of the fungal strains included in our study (MICs of the tested compounds were $>200\ \mu\text{M}$; inhibition zone diameters $<10\ \text{mm}$ in all experiments). Some of the tested compounds presented modest adjuvant properties, reducing the inhibitory concentrations of antibiotics by 25-50% against susceptible bacteria, however they did not influence the effects of reference drugs against resistant strains. Based on the percentages of maximum cell recovery and selectivity, a 4-nitrophenyl-derivative and a 1,4-phenylene-substituted compound showed potent anti-HSV properties. All tested compounds complied with Lipinsky's Rule of Five and the predicted percentages of intestinal absorption are excellent ($\geq 95\%$) for all the respective compounds.^[8,9]

The tested thio(ureas) lacked any antimicrobial activity against the bacterial and fungal strains, and their potential as antibiotic adjuvants is modest at best. On the other hand, their predicted ADME properties are of the highest standard and some of the compound showed promising antiviral activity. The synthesis and biological evaluation of novel derivatives in the future could introduce alternative antiviral drugs with selective activity.

M. G. was supported by the ÚNKP-17-3 New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities. G. S. was supported by the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences. M. G. has received input for the study/project through ESCMID's mentorship program by E. U.

[1] Ventola CL; *Pharmacy and Therapeutics*, **2015** (4): 277-283.

- [2] Sagdic O, Tornuk F; *Dietary Phytochemicals and Microbes*, **2012** (1): 127-156.
- [3] Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G; *Clinical Microbiology and Infection*, **2014** (20): O255-266.
- [4] Liktör-Busa E, Kovács B, Urbán E, Hohmann J, Ványolós A; *Letters in Applied Microbiology*, **2016** (62): 437-443.
- [5] Sakagami H, Fukuchi K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Natori T, Suguro-Kitajima M, Oizumi H, Yasui T, Oizumi T; *In vivo*, **2016** (30): 421-426.
- [6] PreADMET: <https://preadmet.bmdrc.kr/>
- [7] Osiris Molecular Property Explorer: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
- [8] Lipinski A, Lombardo F, Dominy FW, Feeney PJ; *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2001** (46): 3-26.
- [9] Zhao YH, Le J, Abraham MH, Hersey A, Eddershaw PJ, Luscomba CN, Butina D, Beck G, Sherborne B, Cooper I, Platts JA; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2001** (90): 749-784.

PHOTOELECTROCHEMICAL FUEL GENERATION USING ORGANIC SEMICONDUCTING POLYMER PHOTOELECTRODES

**Dorottya Hursán, Attila Kormányos, Róbert Ondok,
Tamás Kiss, Csaba Janáky**

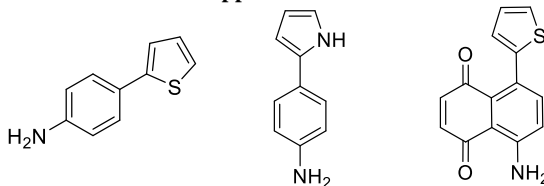
¹*University of Szeged Department of Physical Chemistry and Materials Science
Rerrich square 1., Szeged, 6720*

²*MTA-SZTE “Lendület” Photoelectrochemistry Research Group
Aradi V. square 1., Szeged, 6720*

Photoelectrochemistry is an attractive way to convert CO₂ into fuels and chemical substances, thereby lowering the atmospheric concentration of this greenhouse gas and reducing the consumption of fossil fuels. Research in this area mainly focuses on inorganic semiconductor photoelectrodes, however, organic semiconductors can be even more promising in terms of their facile electrosynthesis, tunable chemical structure, and low cost [1]. Conducting polymers (CPs) in their reduced state are mostly p-type semiconductors and their band structure makes the photoelectrochemical CO₂ reduction thermodynamically possible. Recently we reported that polyaniline, as a first example of a CP, can photoelectrochemically reduce CO₂ [2]. Based on these results, we started the systematic investigation of the photoelectrochemical properties of different CPs, with particular focus on their photoelectrocatalytic behavior towards CO₂ reduction and H₂ evolution.

We started with polymers, obtained by polymerizing commercially available monomers (e.g., polypyrrole, polythiophene, poly(3,4-ethylenedioxythiophene), polyindole, polycarbazole, poly(o-aminophenol)). We aim to shed light on the factors dictating the photoelectrochemical performance of these polymers. By uniting that knowledge, we design new CPs with functional moieties advantageous for the photoelectrocatalytic purposes. For example, (i) CPs with reduced bandgap (i.e., in the range of the visible light) can be synthesized from monomers containing both electron donor and acceptor groups, (ii) CO₂ adsorption can be enhanced by introducing primary or secondary amino groups, (iii) attaching electrocatalytic functional groups to the polymer backbone can improve the electron transfer kinetics. Some proposed monomer structures are presented in **Fig.1**.

Figure 1: Structure of monomers of some custom-designed CPs for photoelectrocatalytic applications.



In my presentation, I will report on the detailed electrochemical, photoelectrochemical and (photo)electrocatalytic characterization of some the above mentioned polymers. Starting from the synthesis (to find the optimal conditions for obtaining the best photoelectrochemical performance) to the analysis of the reduction

products, we will establish structure-performance relationships for the photoelectrocatalytic properties of these organic semiconductors.

[[1] Vyas, V. S.; Lau, V. W.; Lotsch, B. V. *Chem. Mater.* **2016**, 28, 5191.

[2] Hursán, D.; Kormányos, A.; Rajeshwar, K.; Janáky, C. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8858.

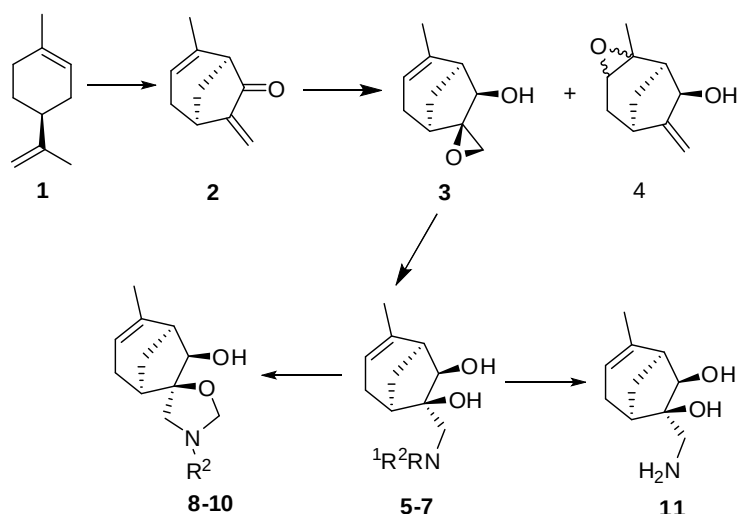
SYNTHESIS OF LIMONENE-BASED CHIRAL AMINODIOLS

Le Minh Tam

Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Szeged, 6720, Szeged, Eötvös u. 6., Hungary

Aminodiols may serve as building blocks for the synthesis of heterocyclic compounds and can be used as chiral catalysts.^[1,2]

The key intermediate bicyclic α -methylene ketone **2** was prepared by intramolecular acylation reaction of (*S*)-isoperillic acid, derived from (*S*)-limonene (**1**), in trifluoroacetic anhydride.^[3]



5 : $R^1 = H$, $R^2 = CH_2Ph$

6 : $R^1 = H$, $R^2 = CH(Me)Ph$ (*R*)

7 : $R^1 = H$, $R^2 = CH(Me)Ph$ (*S*)

Reduction of **2** with sodium borohydride followed by epoxidation with *t*-BuOOH in the presence of $VO(acac)_2$ as catalyst resulted in a mixture of epoxides **3** and **4** from which ring opening with primary amines served secondary aminodiols **4-6** in excellent diastereoselectivity.^[4] Aminodiols **4-6** was transformed to primary aminodiols **11**. When ring closure of **4-6** was performed with formaldehyde at room temperature, spiro-oxazolidines **7-9** were obtained by highly regioselective ring closures in moderate yield.^[2] The structure of trifunctionalized compounds was determined by 2D-NMR techniques.

[1] M. S. I. EI Alami, M. A. EI Amrani, F. Agbossou-Niedercorn, I. Suisse, A. Mortreux, *Chemistry – A European Journal*, **2015** (21) 1398-1413.

- [2] Z. Szakonyi, Á. Csőr, A. Csámpai, F. Fülöp, *Chemistry – A European Journal*, **2016** (22) 7163-7173.
- [3] L. Rand, R. J. Dolinski, *Journal of Organic Chemistry*, **1966** (31) 4061-4066.
- [4] R. R. Rodríguez-Berríos, G. Torres, J. A. Prieto, *Tetrahedron*, **2011** 67(5) 830-836.

FIZIKAI KÉMIA I. SZEKCIÓ

A CISZ, MER-[IrH₂Cl(mtpms)₃] ALKALMAZÁSA HOMOGÉNKATALITIKUS CO₂ REDUKCIÓBAN

**Dr. Papp Gábor¹, Ölveti Gábor¹, Dr. Horváth Henrietta², Dr. Kathó Ágnes¹,
Prof. Dr. Joó Ferenc¹**

¹Debreceni Egyetem – Fizikai Kémiai tanszék; H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1. pf. 400

²MTA-DE Homogén Katalízis és Reakciómechanizmusok Kutatócsoport; H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1. pf. 400

A megújuló energiaforrások által termelt energia biztonságos és reverzibilis tárolása mind az alap mind pedig az alkalmazott kutatások középpontjában álló kérdés. Ennek egyik megvalósulási módja lehet a hidrogénben való energiatárolás, mivel a hidrogénben tárolt energia felszabadítása viszonylag egyszerűen megvalósítható: tüzelőanyag-cellákban elektromos áram termelhető káros anyag kibocsátása nélkül. A molekuláris hidrogén biztonságos és reverzibilis kémiai tárolására sokféle javaslat, elképzelés létezik, de a minden területen alkalmazható, univerzális megoldás még nem megoldott.

A HCOOH egyike a lehetséges és alkalmazható munkanyagoknak a hidrogén tárolásban. Megfelelő körülmények között bontásával H₂ és CO₂ képződik, melyből a hidrogén (a CO₂-tól való elválasztás után) elektromos energiává alakítható üzemanyagcellákban – melléktermékként pedig H₂O keletkezik. A légkörben lévő C-tartalom jelentősen meghaladja a fosszilis energiahordozók széntartalmát. Ez a környezetbarát, vizes közegű energiatárolási módszer előmozdíthatja, hogy ipari folyamataink a zöld kémia irányába mozduljanak.

A hangyasav 4,4 tömeg % (54g/l) hidrogént tartalmaz normál körülmények között. Léteznek igen aktív homogén és heterogén katalizátorok[1-3], melyek alkalmasak a CO₂ redukciójára és az így előállított HCOOH/formiát bontására. Azonban számos esetben valamilyen adalékanyag (pl. bázis, aminok, stb.) szükséges ezekhez a katalitikus folyamatokhoz.

Az MTA-DE Reakciómechanizmusok Kutatócsoport is intenzív kutatásokat folytat a vizes közegű hidrogén tárolás témakörében[6-7]. A kutatócsoportban előállított *cisz*, *mer*-[IrH₂Cl(mtpms)₃] [6] (amely nagy aktivitással vesz részt a hangyasav homogénkatalitikus dehidrogénezésében) katalizátor alkalmazható a CO₂ redukciója során is – ami a bontás visszairányú folyamatának felel meg. Vizsgálati eredményeinknek köszönhetően a körfolyamat mindkét oldala egzakt módon megvalósításra kerül vizes közegben. Munkánk eredményével hozzájárulhatunk növekvő CO₂ kibocsátásunk mérsékléséhez.

Mérésekhez szükséges, megfelelő mennyiségű katalizátor előállítása után meghatároztuk a klasszikus fizikai kémiai paraméterek, mint a nyomás, hőmérséklet koncentráció reakciókinetikára gyakorolt hatását. Ezekhez a mérésekhez elengedhetetlen volt a katalizált reakció termékeinek elválasztására és vizsgálatára analitikai módszer fejlesztése. A mintákat HPLC segítségével ellenőriztük. A kalibrációs görbe felvétele után a képződött hangyasav mennyisége egyszerű analitikai módszerrel vizsgálható.

Méréseink jelentős részét 10 bar össznyomáson végeztük ahol meghatároztuk az optimális fém-ligandum arányt, CO₂ és a H₂ gázelegy nyomásának hatását a reakciósebességre. A katalizátor koncentrációjának növelésével megállapítottuk, hogy

minél magasabb az Ir-koncentráció annál magasabb óránkénti katalitikus ciklusszámot tudunk elérni. Meghatároztuk a bomlás hőmérsékletfüggését. Az egyes hőmérsékleteken kiszámoltuk a reakciók sebességére jellemző óránkénti katalitikus ciklusszámokat, majd a linearizált Arrhenius egyenlet alkalmazásával kiszámoltuk a bontásra jellemző látszólagos aktiválási energia értékét.

A katalizátor működését a CO₂ redukció során különböző pH-jú pufferoldatokban is vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy akkor a legnagyobb a képződött hangyasav mennyisége amikor pH=7-es foszfát pufferben végezzük a reakciókat.

További terveink között szerepel, a katalizátor működési mechanizmusának felderítése további reakciókinetikai vizsgálatokkal valamint modern analitikai technikák (NMR) alkalmazásával és hasonló Ir-tartalmú komplexek előállítás, tanulmányozása.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a támogatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapnak (NKFI-1 PD115535). A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.



„Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-2. kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült”

Irodalomjegyzék

- [1] Y. Himeda, *Green Chem.*, **2009**, 11, 2018.
- [2] N. Onishi, S. Xu, Y. Manaka, Y. Suna, W.H. Wang, J.T. Muckerman, E. Fujita, Y. Himeda, *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 5114
- [3] N. Onishi, M.Z. Ertem, S. Xu, A. Tsurusaki, Y. Manaka, J.T. Muckerman, E. Fujita, Y. Himeda, *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, 6, 988
- [4] G. Papp, J. Csorba, G. Laurenczy, F. Joó, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 10433;
- [5] H. Horváth, G. Papp, R. Szabolcsi, Á. Kathó, F. Joó, *ChemSusChem*, **2015**, 8, 3036
- [6] G. Papp, G. Ölveti, H. Horváth, Á. Kathó, F. Joó, *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 14519

A HIPOKLÓROSSAV REAKCIÓJA α -, β - és *N*-METIL-ALANINNAL

Simon Fruzsina¹, Szabó Mária¹, Fábíán István^{1,2}

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

²*MTA-DE Redoxi- és Homogén Katalitikus Reakciók Mechanizmusa Kutatócsoport, Debreceni Egyetem, Debrecen, Egyetem tér 1., Magyarország, 4032*

A vizeket kórokozó mikroorganizmusok széles skálája, mint például vírusok, baktériumok és gombák szennyezhetik. Ezek eltávolításához leggyakrabban klórt vagy hipoklórossavat használnak.^[1,2] Vizes közegben ammónia, szerves aminok és az említett fertőtlenítőszer reakciója során gyorsan képződnek *N*-klóraminok. Az így létrejött klóraminokat másodlagos fertőtlenítőszerként alkalmazzák, mivel kisebb hatékonysággal ugyan, de képesek az említett mikroorganizmusok és baktériumok elpusztítására. A klóraminok biológiai szempontból is igen jelentősek. A szervezetben jelenlévő hidrogén-peroxid és kloridion, mieloperoxidáz enzim által katalizált reakciójában hipoklórossav képződik. Erélyes oxidálószerként fehérjékkel és aminosavakkal könnyen reagál, ezáltal a klóraminok az élő szervezetben is megjelennek. Ezek a vegyületek képesek áthatolni a sejtfalon és ott oxidatív stresszt kiváltani. Ez az oxidáció biológiai szempontból negatív hatású, mivel sejtpusztuláshoz vezet.

Az α -, β - illetve az *N*-metil-alanin és a hipoklórossav közvetlen reakciójában a megfelelő *N*-klór-alanin származék keletkezik. Korábbi kutatások alapján megállapították, hogy a reakció az aminosav deprotonált, míg a hipoklórossav protonált formája között megy végbe.^[3] A klóraminok biológiai redoxireakciót, illetve hatásmechanizmusát elmélyülten tanulmányozzák, azonban képződési- és bomlási folyamatainak mechanizmusáról, valamint kinetikájáról viszonylag kevés biztos adat található az irodalomban. Ezért munkánk elsődleges célja az *N*-klór-alaninok képződésének, valamint bomlásának részletes kinetikai vizsgálata. Kísérleteket végeztünk a képződés-kinetika tanulmányozására stopped-flow módszerrel, mivel az említett aminosavak reakciója a hipoklórossavval néhány másodperc alatt lejátsszódik. Bizonyítottuk, hogy az *N*-klóraminok nem stabil vegyületek, spektrofotometriás módszerrel követhető a bomlásuk. A bomlás során képződő termékeket NMR és ESI-MS módszerek segítségével azonosítottuk. A kapott eredmények hozzájárulnak e reakciók jelentőségének feltárásához és bizonyításához biológiai rendszerekben.

- [1] G. C. White; *Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants*. Van Nostrand Reinhold, **1992**, New York.
- [2] M. Deborde, and U. von Gunten; *Water Res.*, **2008** (42) 13-51.
- [3] X. L. Armesto, M. Canle, M. V. Garcia, M. Losada, and J. A. Santaballa; *Int. J. Chem. Kin.*, **1994** (26) 1135-1141.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. A kutatáshoz támogatást nyújtott továbbá a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és

Innovációs Hivatal (OTKA NK-105156).  Az Emberi Erőforrások Minisztériuma
ÚNKP-17-2 és ÚNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával
készült.

A PERJODÁT IONOK OLDATEGYENSÚLYAI

Valkai László, Horváth Attila

*Pécsi Tudományegyetem, Természettudományi Kar,
Kémiai Intézet, Szervetlen Kémia Tanszék*

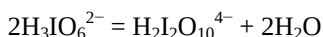
A perjodát ion erős oxidáló jellegéről ismert, ezt használják ki a szintetikus szerves kémikusok is számos esetben: ciklokondenzációs reakciókban segédanyagként nagy gyűrűs rendszerek előállítására^[1], gyűrűs dinukleotid-analógok szintézisére^[2], új cellulóz-kompozitok kialakításánál^[3]. A reakciók mechanizmusa azonban nem minden esetben tisztázott, példának okáért az alkánok oxidációja enyhe körülmények között is végbemegy, ha perjodát mellett ozmium-tetroxidot adunk a reakcióelegyhez.^[4]

Az összetett anion nátrium- és káliumsói egyaránt ismertek, az előbbieket vízdékonysága kiemelkedő. A perjodát-vegyületek kereskedelmi forgalomban számos formában beszerezhetők, vagy akár kipreparálhatók: nátrium-metaperjodát (NaIO_4), kálium-metaperjodát (KIO_4), trinátrium-dihidrogén-ortoperjodát ($\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$, avagy triviálisan nátrium-paraperjodát), bárium-perjodát ($\text{Ba}(\text{IO}_4)_2$), továbbá az ortoperjódosav (H_5IO_6). Az irodalom a vegyület kiterjedt vizsgálatáról ad tanúbizonyságot. A perjódosav első két savi disszociációs állandóját Crouthamel és munkatársai^[5] határozták meg 1949-ben, továbbá közzétették az UV-spektrumot is. Két évvel később bemutatták az orto-meta átalakulásra^[6] vonatkozó titrálásaik eredményeit is, melyet a következő egyenlettel írhatunk fel:



Ezt a folyamatot később Siebert is megerősíti, Raman spektroszkópia segítségével.^[7] Kren és kollégái NMR spektroszkópiával határozták meg a káliumsó vízvesztésére vonatkozó állandót, továbbá az átalakulást kísérő entalpiaváltozást^[8].

A vegyület dimerizációját elsőként Buist írta le a Chemical Communications-ben:



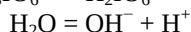
az UV-spektrum alapján^[9], majd egy jóval terjedelmesebb munkában közlik IR-, Raman-, valamint UV-spektroszkópia segítségével nyert eredményeiket a folyamat leírására.^[10] A nátriumsó oldategyensúlyairól a legátfogóbb munkát Kustin és Simoyi írta le, akik a deprotonálódási egyensúlyokon kívül, mind az orto-meta átalakulással, mind pedig a dimerizációval számoltak.^[11] 2004-ben Kereziék, nem találtak orto-meta átalakulásra utaló jelet az NMR spektrum vizsgálatakor^[12], azonban sajnálatos módon behatódobban nem foglalkoztak a problémával.

Kutatócsoportunk is foglalkozott már a perjodát ionok reakcióinak leírásával. A munka során szerzett tapasztalatok, valamint az irodalomban található ellentmondások, elvarratlan szálak miatt úgy véltük, hogy az oldategyensúlyok felülvizsgálata szükséges.

Kísérleteinket a nátrium-metaperjodát lúgos oldatából kiváló csapadék vizsgálatával kezdtük. Gravimetriás méréseink azt mutatták, hogy a bemért só és a kiváló szilárd anyag tömege között lineáris kapcsolat áll fent. Meghatároztuk továbbá az oldhatóságot is lúgos körülmények között, mely $2,8 \pm 0,4$ mM-nak adódott. Ezután a csapadék összetételét

vizsgáltuk atomabszorpciós spektroszkópiával a nátriumtartalom keresztül. Az eredmények $23 \pm 1\%$ fémiont mutattak, melyből arra következtethetünk, hogy a szilárd anyag $\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$ volt.

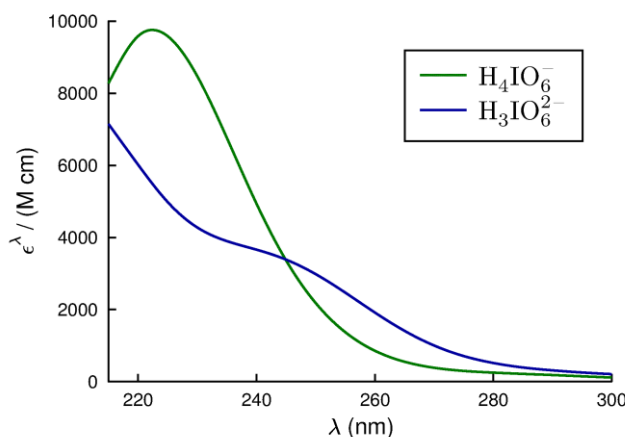
Potenciometriás titrálással a következő egyensúlyok segítségével sikerült leírni a rendszert:



A felírt folyamatokra vonatkozó egyensúlyi állandók értékei 0,5 M-os inerősségnél, kálium-nitrát mellett: $\text{p}K_1 = 0,98 \pm 0,18$; $\text{p}K_2 = 7,42 \pm 0,03$; $\text{p}K_3 = 10,99 \pm 0,02$, míg nátrium-perklorát esetén: $\text{p}K_2 = 7,55 \pm 0,04$; $\text{p}K_3 = 11,25 \pm 0,03$ ($\text{p}K_1$ nem volt meghatározható az alkalmazott kísérleti körülmények között).

Spektrofotometriás méréseket hajtottunk végre, melyet szimultán nemlineáris paraméterbecslés követett, így sikerült meghatározni a H_4IO_6^- és a $\text{H}_3\text{IO}_6^{2-}$ összetételű részecskék moláris abszorbancia spektrumát, melyet az **1. ábrán** láthatunk.

1. ábra A H_4IO_6^- és a $\text{H}_3\text{IO}_6^{2-}$ összetételű részecskék moláris abszorbancia spektruma.



Ahogy az eddig leírtakból is jól látszik sem az orto-meta egyensúlyra, se dimerképződésre nincs szükség az oldatbeli egyensúlyok leírásához.

- [1] J. Hodacova, M. Budesinsky, *Organic Letters* **2007**, (9) 5641–5643.
- [2] C. R. Kinzie, A.D. Steele, S. M. Pasciolla, W. M. Wuest, *Tetrahedron Letters*, **2014**, (55) 4966–4968.
- [3] A. Codou, N. Guigo, L. Heux, N. Sbirrazzuoli, *Composite Science Technology*, **2015**, (117) 54–61.
- [4] B. C. Bales, P. Brown, A. Dehestani, J. Mayer, *Journal of American Chemical Society*, **2005**, (127) 2832–2833.

- [5] C. E. Crouthamel, H. V. Meek, D. S. Martin, C. V. Banks, *Journal of American Chemical Society*, **1949**, (71) 3031–3035.
- [6] C. E. Crouthamel, A. M. Hayes, D. S. Martin, *Journal of American Chemical Society*, **1951**, (73) 82–87.
- [7] H. Siebert, *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*, **1953**, (273) 21–27.
- [8] R. M. Kren, H. W. Dodgen, C. J. Nyman, *Inorganic Chemistry*, **1968**, (7) 446–451.
- [9] G. J. Buist, J. D. Lewis, *Chemical Communication*, **1965**, 66–67.
- [10] G. J. Buist, W. C. P. Hipperson, J. D. Lewis, *Journal of Chemical Society A*, **1969**, 307–312.
- [11] K. Kustin, R. H. Simoyi, *Journal of Chemical Society Dalton Transactions*, **1980**, 2250–2254.
- [12] I. Kerezsi, G. Lente, I. Fabián, *Dalton Transactions*, **2004**, 342–346.

felhasznált programcsomagok:

- [a] F. Menges, *Spectragryph* - optical spectroscopy software, Version 1.0.7, **2017** <http://www.effemm2.de/spectragryph/>
- [b] L. Zékány, I. Nagypál, G. Peintler, *PSEQUAD for Chemical Equilibria*, Version 5.1. **1983-2008** <http://www.staff.u-szeged.hu/~peintler/>
- [c] G. Peintler, B. Kormányos, B. Gyurcsik, . *pHCali, A Program for Accurate Calibration of pH-metric Instruments*, Version 1.32a-20070323. **2012** <http://www.staff.u-szeged.hu/~peintler/>
- [d] G. Peintler, *ChemMech, A Comprehensive Program Package for Fitting Parameters of Chemical Reaction Mechanisms*, Version 5.99c **2016** <http://www.staff.u-szeged.hu/~peintler/>
- [e] E. Martel, *IUPAC Stability Constants Database*, Version 3.09/04. **1997** <http://www.acadsoft.co.uk/scdbase/scdbase.htm>



EMBERI ERŐFORRÁSOK
MINISZTERIUMA

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3-I kódszámú
Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

IN VITRO, NEM SEJTES MODELL KIDOLGOZÁSA SZARUHÁRTYA-PERMEABILITÁS MÉRÉSÉRE

Vincze Anna^{1,2}, Dargó Gergő^{1,2}, Müller Judit², Balogh György Tibor²

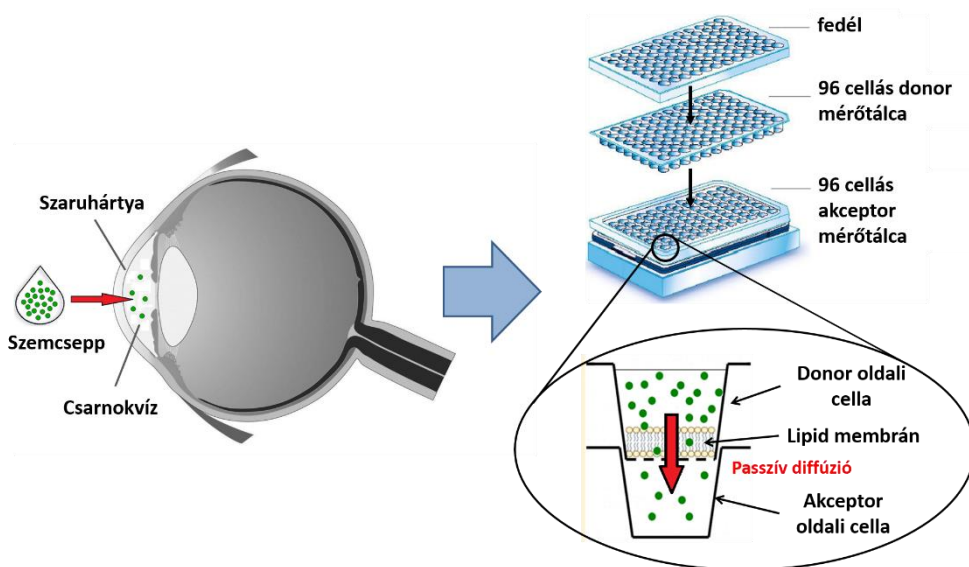
¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

²Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

A szemcseppben alkalmazott gyógyszerek abszorpciója többnyire a szaruhártyán keresztül történik, mely során a hatóanyag a könnyfilmből a szem csarnokvizébe jut át. Ezt a diffúziós folyamatot többnyire ex vivo modellek segítségével vizsgálják, vagyis leölt állatok (patkány, nyúl, sertés) szemén, vagy kimetszett szaruhártyáján végeznek hatóanyag penetrációs kísérleteket. Egy másik, in vitro sejtes modell alapú megközelítésben emberi szaruhártya-epitéliumból származó, tenyésztett sejteket vagy immortalizált sejtvonalakat használnak a vizsgálandó vegyületek felszívódásának meghatározására.^[1]

A szakirodalomban in vitro, nem sejtes modellben szaruhártya-permeabilitás mérésére nem található példa, ezért célul tűztük ki egy ilyen modell kidolgozását. Munkánk során e célra a PAMPATM rendszert használtuk, mely a passzív diffúzió vizsgálatára alkalmas, nagy áteresztőképességű, robusztus, és gyors eredményt szolgáltató, a gyógyszerkutatás korai szakaszában alkalmazható modell.

1. ábra PAMPATM modell szaruhártya-permeabilitás mérésére



Irodalomjegyzék

- [1] P. Agarwal, I. D. Rupenthal; *Drug Delivery and Translational Research*, **2016** (6) 634-647.

GYÓGYSZERIPARI FOLYAMATOK SZABÁLYOZHATÓSÁGA ÉS IRÁNYÍTHATÓSÁGA

**Virágh Eszter¹, Madarász Lajos¹, Nagy Zsombor Kristóf¹, Kiss Bálint²,
Drexler Dániel András³, Tóth János⁴**

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Irányítástechnika és Informatika Tanszék, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

³Óbudai Egyetem, Élettani Szabályozások Csoport, 1032 Budapest, Kiscelli utca 82.

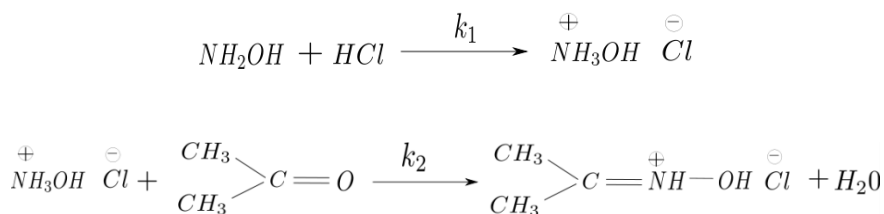
⁴Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Analízis Tanszék, 1111 Budapest, Egri József utca 1.

A kémiai reakciók irányíthatósága a vegyiparban számos területén nagy jelentőséggel bír. A reakciók mechanizmusa, végső kimenetele nagymértékben függ a reakcióban résztvevő anyagok koncentrációjától, az alkalmazott katalizátortól, illetve a külső környezet hőmérsékletétől, nyomásától. Ezeknek a paramétereknek a megváltoztatásával egyes anyagok esetében az eredetitől eltérő vegyületek keletkezhetnek, illetve reverzibilis reakciók esetén a reakció a kívánt irányba eltolható. Fontos az irányításként alkalmazott bemenet megfelelő megválasztása, mert ennek ismeretében dönthető el, milyen feltételeket kell biztosítani az irányíthatósághoz.

A szerzők az [1] cikkben az aceton hidroxil-aminnal történő oxidációját vizsgálták Raman-spektroszkópiával. A reakció erősen exoterm, az első lépésben felhalmozódó köztermék koncentrációja nagymértékben függ a pH-tól illetve a hőmérséklettől. A folyamat balesetveszélyes, azonban alacsony koncentrációk esetén, laboratóriumi körülmények között, megfelelő szabályozást és irányítást alkalmazva biztonságossá tehető.

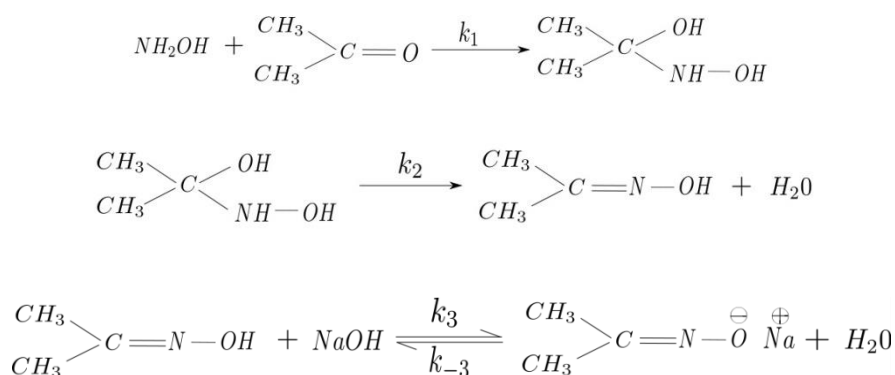
Munkánk első részében az oxim képzési reakció erős elérhetőségét vizsgáltuk hőmérséklet bemenet esetén. Általános alakú reakciók erősen elérhetőségére a [2] ad elégséges feltételt, azonban bizonyos reakciók esetében a feltétel pontosítható. A vizsgálat során a rendszer leírására a [3] szerinti modellt használtuk. Mivel az oxim képzési reakció során végbemenő reakciólépések függenek a pH-tól, savas közeg esetén a rendszer más reakcióegyenletekkel írható le, mint gyengén lúgos közegben. Először savas közegben vizsgáltuk a rendszer erős elérhetőségét.

1. ábra Oximképzési reakció savas közeg esetén.



Beláttuk, hogy savas közegben az oxim képzési reakció pontosan akkor erősen elérhető, ha az egyes reakciólépésekhez tartozó aktiválási energiák különböznek és a hidroxilamin, a sósav, a hidroxilamin-hidroklorid és az aceton koncentrációja pozitív. Ezt követően gyengén lúgos közegben vizsgáltuk a rendszer erős elérhetőségét.

2. ábra Oximképzési reakció lúgos közeg esetén.



Megmutattuk, hogy a rendszer erősen elérhető, ha az egyes folyamatokhoz tartozó reakciósebességi együtthatók közül legalább 3 különböző és a hidroxilamin, az aceton és az aceton-hidroxilamin adduktum, valamint az acetoxim és a nátrium-hidroxid vagy az acetoxim nátriumsója és a víz koncentrációja pozitív.

Munkánk második részében fordulatszám-szabályozással foglalkoztunk nedves granulálás során. A nedves granulálást egy kétesigás extruder végezte. Az extruderbe gravimetrikus adagoló segítségével keményítő és laktóz 1:4 arányú keverékét töltöttük. Granuláló folyadékként etanolban oldott PVP-K30-at használtunk, amit egy analóg jellel vezérelt perisztaltikus pumpa adagolt az extruderbe.

3. ábra Nedves granulálás során alkalmazott kétesigás extruder és perisztaltikus pumpa.



A cél a megfelelő részecskeméret beállítása volt. A részecskék méretét az extruder kimenetéhez rögzített kamera segítségével vizsgáltuk. Megmértük, hogyan változik a részecskeméret a pumpa fordulatszámának függvényében, és a Dv50 értékre visszacsatolva szabályoztuk a pumpa fordulatszámát.

- [1] I. Csontos, H. Pataki, A. Farkas, H. Bata, B. Vajna, Zs. K. Nagy, G. Keglevich, Gy. J. Marosi; *Organic Process Research & Development, Feedback Control of Oximation Reaction by inline Raman spectroscopy*, **2014**.
- [2] D. A. Drexler, E. Virágh, J. Tóth; *Fuel, Controllability and reachability of reactions with temperature and inflow control*, **bírálat alatt**.
- [3] P. Érdi, J. Tóth; *New Jersey: Princeton University Press, Development, Mathematical models of chemical reactions. Theory and applications of deterministic and stochastic models*. **1989**.

ANYAGTUDOMÁNY I. SZEKCIÓ

FÉMKLASZTEREK REAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Barabás Júlia¹, Höltzl Tibor²

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, Budapest, 1111, Műegyetem rkp. 3.*

²*Furukawa Electric Institute of Technology, Budapest, 1158, Késmárk u. 28/A*

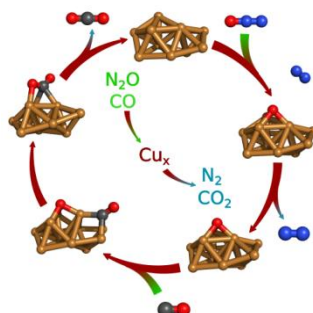
Az utóbbi években a fémklaszterek kutatása iránt igen nagymértékben megnőtt az érdeklődés, köszönhetően elsősorban annak, hogy fizikai és kémiai tulajdonságaik jelentősen különböznek a tömbi anyagétól. Tulajdonságaik méretfüggők, hiszen a felület szerkezete és az elektronikus tulajdonságok erősen változnak a méret függvényében ebben a mérettartományban. Így többek között reaktivitásuk is szabályozható a méret hangolásával.^[1-2]

Kutatócsoportunk egyik fő kutatási területe a fémklaszterek katalitikus tulajdonságainak vizsgálata, számításhoz kémiai módszereket alkalmazva. Kutatásaink során többféle fémklaszter (Ag, Au, Y dópolt Au, Cu) katalizátorként való alkalmazását tanulmányoztuk különböző reakciókban. Különböző méretű klasztereket alkalmazva vizsgálhatóvá válik a reaktivitás méretfüggése is, így prognosztizálni tudjuk, hogy az adott reakcióban milyen típusú és milyen nagyságú fémklaszter használata a legmegfelelőbb. Ezenkívül különböző módszereket dolgoztunk ki a kapott eredmények megértésére.

Előadásom során két példán keresztül szeretném demonstrálni a fentiekben leírtakat.

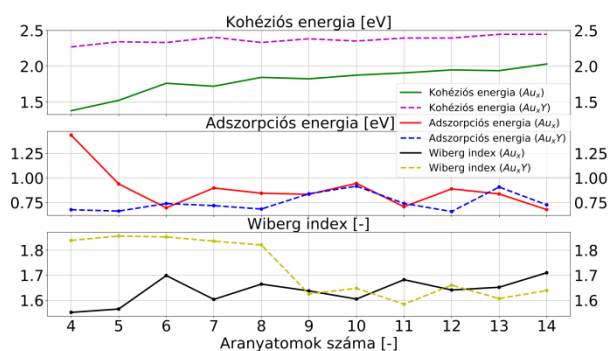
Az első példában a $\text{Cu}_x + \text{N}_2\text{O} + \text{CO} \rightarrow \text{Cu}_x + \text{N}_2 + \text{CO}_2$ ($x = 4 - 15$) reakció reakciómechanizmusának meghatározását mutatom be, ahol a réz mint katalizátor van jelen. Az eredmények azt mutatták, hogy a N_2O gát nélkül kötődik meg a rézklaszter felületén, majd a következő lépésben a nitrogén-oxigén kötés elszakad. A kémiai kötések analízise során azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az oxidion képződése a meghatározó hajtóerő ebben a reakcióban. Emellett megállapíthatjuk, hogy a Cu-O és a Cu-N kötések viszonylag gyengék, ennek köszönhetően deszorbeálódik könnyen a N_2 a klaszterről. Fontos megjegyezni, hogy a páratlan atomszámú rézklaszterek esetében a N_2O adszorpciója termodinamikailag kedvezőbb a páros atomszámúakhoz viszonyítva. A CO adszorpciójának vizsgálata alapján a CO először egy rézatomhoz kötődik a Cu_xO klaszteren, majd egy átmeneti állapoton keresztül kialakul a $\text{Cu}_x\text{-CO}_2$ rendszer. Az így képződött CO_2 eliminációja termodinamikailag kedvező folyamat már alacsony hőmérsékleten is. Összefoglalva megállapítható, hogy a számított eredmények azt mutatják, a rézklaszter jól alkalmazható katalizátorként ebben a reakcióban.^[3]

1. ábra: A $\text{N}_2\text{O} + \text{CO} \rightarrow \text{N}_2 + \text{CO}_2$ reakció katalitikus ciklusa



Másik munkánk során propén adszorpcióját vizsgáltuk dópolatlan, illetve ittrium dópolt aranyklasztereken ($x = 4 - 14$). A számítások azt mutatták, hogy a propén klaszteren való megkötődésének a valószínűsége erősen függ a klaszterek méretétől, illetve az ittriummal való dópolás csökkenti az adszorpciós energiát. A Wiberg kötésiindexek analízise során inverz korrelációt figyeltünk meg az adszorpciós energia nagysága és az Au-C1, illetve a C1-C2 kötésiindex értékek között. A Wiberg kötésiindexek és a természetes töltések értékének változása azt mutatta, hogy az adszorpció során donálás-visszadonálás mechanizmus jelenik meg. Továbbá megállapítható, hogy a dópolt klaszterek stabilabbnak bizonyultak a dópolatlanaknál; ez az ittrium-arany kötés részleges ionos karakterével magyarázható. EDA számítások segítségével meghatároztuk a létrejött komplexekben a pályák közti kölcsönhatásokat, illetve korrelációt állapítottunk meg az intermolekuláris kötési energia és az adszorpciós energia között.

2. ábra: Az Au_x és Au_xY klaszterek kohéziós energiája, az adszorpciós energia változása, illetve a propén első és második szénatomja közti Wiberg kötésiindex értékei a klaszterméret függvényében



- [1] P. Serp, K. Philippot; *Nanomaterials in Catalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**.
- [2] A. T. Bell; *Science*, **2003** (299) 1688-1691.
- [3] J. Barabás, T. Höltzl; *The Journal of Physical Chemistry A*, **2016** (120) 8862-8870.

CaAl-RÉTEGES KETTŐS HIDROXID MINTÁK ADALÉKOLÁSA ÁTMENETI FÉM IONOKKAL

Kocsis Marianna^{1,2}, Karádi Krisztina^{1,2}, Mészáros Rebeka^{1,3}, Varga
Gábor^{1,2}, Sipos Pál^{1,4}, Pálinkó István^{1,2}

¹Anyag- és Oldatszerkezeti Kutatócsoport, ²Szerves Kémiai Tanszék, ⁴Szervetlen és
Analitikai Kémiai Tanszék, Kémiai Intézet, ³Gyógyszerkémiai Intézet, Szegedi
Tudományegyetem, Szeged, Magyarország

CaAl-réteges kettős hidroxid mintákat adalékolunk Mn(II), illetve Ni(II) ionokkal egyrészt úgy, hogy az illető ionokat a réteges kettős hidroxidok felületén adszorbeáltattuk, másrészt úgy, hogy az ionok rácsalkotók voltak. A kapott anyagok katalitikus tulajdonságait kapcsolási reakciókban teszteltük.

Bevezetés

A hidrokalumit típusú réteges kettős hidroxidok (LDH-k) egyik képviselője a CaAl-LDH.^[1] Itt a Ca(II) és Al(III) ionok aránya mindig 2:1. Az alaprács a portlandit, Ca(OH)₂, amely réteges szerkezetű, és a rétegek töltésszemlegesek. A CaAl-LDH úgy jön létre, hogy a portlandit Ca(II)-tartalmának egy részét Al(III)-ra cseréljük. A csere eredményeként a rétegek pozitív töltésűek lesznek, amit rétegeközi anionok kompenzálnak. A rétegekben az Al(III) ionokat oktaéderes elrendezésben OH-csoportok veszik körbe, míg a Ca(II) koordinációs száma hét. Itt OH-csoportok és víz a koordinálódó ligandumok.^[2]

Kapcsolási reakciókban az CaAl-LDH inaktív, azonban, ha átmeneti fém ionokkal adalékoljuk, akkor a hibridanyag hatékony katalizátorrá válhat. Ám újrafelhasználhatósági szempontból egyáltalán nem mindegy, hogy az átmeneti fém ion hol helyezkedik el. Ha a rács alkotórésze, akkor az újrafelhasználhatóság jó, ám meglehet, hogy a katalitikus aktivitás alacsony. Ha az átmenetifém ion a rétegeken gyengén kötődik, akkor, mégha a katalitikus aktivitás magas is az első reakcióban, várhatóan az újrafelhasználhatóság gyenge lesz az átmeneti fém ion lemosódása miatt.

A következőkben bemutatandó eredmények ilyen jellegű kísérleti munkából származnak: különféle módszerek alkalmazásával Mn(II) és Ni(II) ionokkal adalékolunk CaAl-LDH-t, a kapott anyagokat jellemeztük és tanulmányoztuk katalitikus tulajdonságaikat egy Ullmann-típusú^[3] és egy Suzuki-Miyaura^[4] kapcsolási reakcióban.

Kísérleti rész

A Mn(II)- és Ni(II)-tartalmú anyagainkat kétféle módszerrel készítettük. A Mn(II)Ca(II)Al(III)- és a Ni(II)Ca(II)Al(III)-LDH-kat az együttes lecsapás módszerével szintetizáltuk, a nitrátokat használva kiindulási anyagként. A szintézisek során többféle összetételt és lecsapási pH-t használtunk. Arra ügyeltünk, hogy mindig 2:1 legyen a kétértékű és a háromértékű ionok aránya. A szintézishőmérsékleteket 35°C és 75°C között

változtattuk, valamint 24 órás utókezelést alkalmaztunk 110°C-on, annak érdekében, hogy növeljük mintáink kristályosságát.

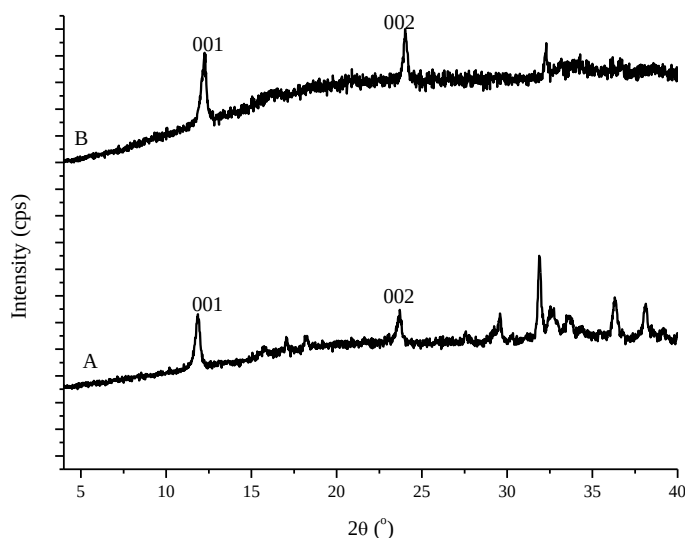
A Mn(II)- és Ni(II)-ionokkal felületkezelt mintákhoz előzetesen elkészítettük a „tisztá” CaAl-LDH-t, és az ebből vett mintákat kezeltük a Mn(II) és Ni(II) ionokat tartalmazó oldatokkal. Majd ezekre a mintákra alkalmaztuk a fentebb leírt utókezelést.

A kapott anyagok fő vizsgálati módszere a röntgen diffraktometria volt (XRD), morfológiai vizsgálatokhoz pásztázó elektronmikroszkópiát (SEM) használtunk, az esetleges ion kimosódás vizsgálatára induktívan csatolt plazma spektrometriát (ICP-OES) alkalmaztunk.

Eredmények és értékelésük

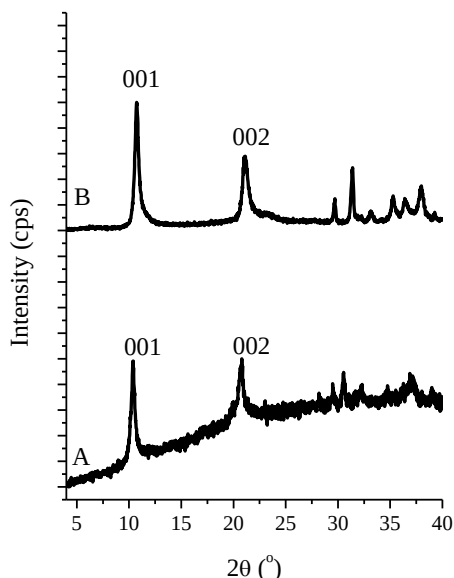
Az összetevők arányának, a lecsapás pH-jának, a reakció hőmérsékletének változtatásával és az utókezelés alkalmazásával jó kristályossági fokú LDH mintákhoz jutottunk (1. és 2. ábrák).

1. ábra A Mn(II)-sót és az LDH komponenseit is tartalmazó oldat NaOH-s lecsapásával készített minták röntgen diffraktogramjai, amelyekben a Mn(II):Ca(II) arány A: 1:9; B: 1:19 volt. Az optimalizált szintézisek pH-ja 12, hőmérséklete 35°C volt, amelyeket 24 órás utókezelés követett 110 °C-on.



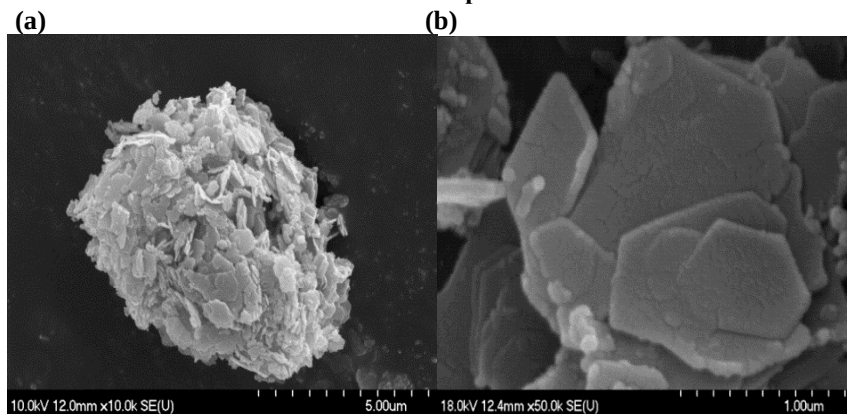
Mindkét átmeneti fém ion esetén az optimális szintéziskörülményeike megegyeztek (pH = 12, a szintézis hőmérséklete 35°C, az átmenetifém ion Ca(II) ion arány 1:19, 24 órás utókezelés 110°C-on) és valószínű, hogy mindkét esetben az átmeneti fém ionok beépültek az alap LDH rácsába.

2. ábra A Ni(II)-sót és az LDH komponenseit is tartalmazó oldat NaOH-s lecsapásával készített minták röntgen diffraktogramjai, amelyekben a Ni(II):Ca(II) arány A: 1:9; B: 1:19 volt. Az optimalizált szintézisek pH-ja 12, hőmérséklete 35°C volt, amelyeket 24 órás utókezelés követett 110 °C-on.



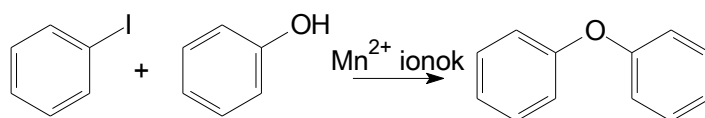
Az átmeneti fém ionok jelenlétében végrehajtott együttes lecsapással képződő LDH mintákon megfigyelhető a réteges kettős hidroxidokra jellemző hatszöges morfológia, amint azt a pásztázó elektronmikroszkópiás felvételek is mutatják (3. ábra). A hatszöges lamellák különösen jól láthatók a Ni(II)Ca(II)Al(III)-LDH mintáról készült felvételen (3(b) ábra).

3. ábra A Mn(II)Al(III)-LDH (a) és a Ni(II)Al(III)-LDH minták pásztázó elektronmikroszkópos felvételei



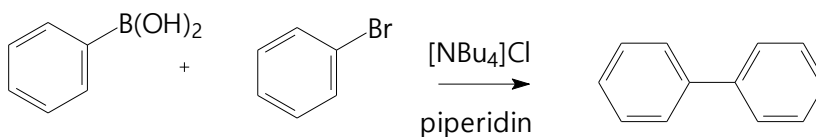
Az átmeneti fém ionokkal különféleképpen adalékolt CaAl-LDH minták mindkét reakcióban hasonlóan működtek. A „tisza” LDH mintákon nem történt kémiai reakció, az adalékolt minták viszont elősegítették az átalakulásokat. A reakciókörülmények optimalizálása után elég nagy konverziókat kaptunk a frissen készített adalékolt LDH mintákon (az 1. és 2. táblázatok harmadik sorai). Ez az aktivitás lényegében megmaradt az együttes lecsapással készített mintákon a megismételt reakciókban is (1. és 2. táblázatok megfelelő oszlopainak negyediktől a hetedik tartó sorai). Az átmeneti fém ionokkal felületkezelt minták aktivitásai viszont rohamosan csökkentek a megismételt reakciókban (az 1. és 2. táblázatok megfelelő oszlopainak negyediktől a hetedik tartó sorai).

1. táblázat Az Ullmann-féle diaril-éter szintézis friss és használt Mn(II)-adalékolt LDH mintákon (75 mg szilárd anyag, 90°C reakcióhőmérséklet, 24 h reakcióidő)



Ciklusok	Konverzió (mol%)	
	MnCaAl-LDH	Mn(II) ionokkal felületkezelt CaAl-LDH
Reakció	50	58
1. újrafelhasználás	44	12
2. újrafelhasználás	42	7
3. újrafelhasználás	40	4

2. táblázat A Suzuki-Miyaura kapcsolási reakció friss és használt Ni(II)-adalékolt LDH mintákon (5 mg Ni(II) ionokkal felületkezelt vagy 25 mg NiCaAl-LDH minták, 50°C reakcióhőmérséklet, 8 h reakcióidő, tetrabutil-ammonium klorid jelenlétében)



Ciklusok	Konverzió (mol%)	
	NiCaAl-LDH	Ni(II) ionokkal felületkezelt CaAl-LDH
Reakció	42	39
1. újrafelhasználás	40	8
2. újrafelhasználás	43	5
3. újrafelhasználás	38	0

Összefoglalás

Különféle szintézismódszerek és utókezelési eljárások kombinálásával sikeresen állítottunk Mn(II) és Ni(II)-tartalmú CaAl-LDH mintákat. Az együttes lecsapással készültek kiváló katalitikus tulajdonságokkal rendelkeztek. Nemcsak magas aktivitásúak voltak, hanem újrafelhasználhatóságuk is kitűnő volt. Az átmenetifém ionokkal utólagosan adalékolt CaAl-LDH minták aktivitása magas volt az első reakcióban, azonban ekkor elvesztették átmenti fém iontartalmuk nagy részét, így a megismételt reakciókban aktivitásuk minimálisra csökkent. A műszeres jellemzési módszerek és a katalitikus aktivitás és különösen az újrafelhasználhatóság azt bizonyítja, hogy az együttes lecsapás során a az átmeneti fém ionok beépültek az LDH rácsába, így mennyiségük a megismételt reakció során sem csökkent, azaz kimosódás nem történt.

Irodalomjegyzék

- [1] H.F.W. Taylor; *Mineral. Mag.* **1973** (39) 377.
- [2] R.H. Baughman, A.A. Zakhidov, W.A. de Heer; *Science*, **2002** (297) 787-792.
- [3] F. Ullmann, P. Sponagel; *Chem. Ber.* **1905** (38) 2211.
- [4] N. Miyaura, A. Suzuki; *Chem. Commun.* **1979**, 866.

STRONCIUMMAL ÉS MAGNÉZIUMMAL ADALÉKOLT HIDROXIAPATITOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

**Nagyné Kovács Teodóra¹, Studnicka Levente¹, Spengler Gabriella², Pokol
György³, Szilágyi Imre Miklós¹**

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémia
Tanszék*

²*Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet*
³*Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont*

A hidroxiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, HAP) egy fehér, vízben rosszul oldódó, szobahőmérsékleten szilárd, kristályos anyag. Megtalálható a gerinces élőlények szervezetében, az emberi csontok tömegének kb. 70 %-át adja. Elterjedten használják a gyógyászatban sérült csontok pótlására, implantátumok, bevonatok készítésére. Tulajdonságainak megváltoztatására a hidroxiapatitot különböző minőségű és mennyiségű ionokkal szokták adalékolni. Munkánk célja tiszta, valamint stronciummal és magnéziummal adalékolt hidroxiapatit előállítása volt.

A termékek előállítását egy csapadékképzésen alapuló reakcióval végeztük. A kristályos fázisok azonosítása és a cellaparaméterek kiszámítása por-röntgendiffrakciós (XRD) módszerrel történt, az anyagok morfológiájáról pásztázó elektronmikroszkópiával (SEM) szereztünk információkat, és elektronsugaras mikroanalízist is végeztünk (EDX). Megvizsgáltuk az anyagok antibakteriális hatását is.

A stronciumot kisebb mólszázalékban tartalmazó minták (2 és 4 %) esetében hidroxiapatitot azonosítottunk, ettől nagyobb mennyiség (6, 8, 12 %) esetében pedig stronciumot és kalciumot tartalmazó trifoszfátot. A 2 mólszázalék magnéziumot tartalmazó minta esetében ugyancsak hidroxiapatitot azonosítottunk, viszont a 4 %-os mintában a hidroxiapatit mellett trifoszfát fázist is találtunk. A SEM képek alapján a stronciumot nem tartalmazó HAP 5-10 μm -es hosszúságú kristályokból áll. A stronciummal való adalékolás hatással volt a hidroxiapatit morfológiájára, apró, korong alakú szemcsék keletkeztek, amelyekre összetapadás volt jellemző. A magnézium tartalmú HAP szabálytalan alakú, változatos méretű kristályokból állt.

Az adalékoló ionok kristályszerkezetbe való beépülését az elemi cella paramétereinek meghatározásával igazoltuk. A stronciummal való adalékolás esetében a paraméterek növekedését, a magnézium esetében pedig azok csökkenését tapasztaltuk, ami a beépült ionok átmérőjével összhangban áll. A Mg tartalmú HAP antibakteriális hatást mutatott, a tiszta, valamint a stronciummal adalékolt HAP nem rendelkezett ilyen tulajdonsággal.

FELÜLETI ADALÉKOK HATÁSA AZ ACETALDEHID REAKCIÓÚTJAI RA $\text{Rh}(111)$ -EN, HREELS ÉS TPD VIZSGÁLATOK

**Szítás Ádám¹, Kovács Imre², Farkas Arnold Péter³,
Kiss János³, Kónya Zoltán^{1,3}**

¹Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

²Dunaújvárosi Egyetem, Műszaki Intézet, 2400 Dunaújváros, Táncsics M. u. 1/a.

³MTA - SZTE Reakciókinetikai és Felületkémiai Kutatócsoport, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

Az alternatív energiaforrások használatára irányuló törekvések megerősödtek az utóbbi időkben. Az etanol gőzreformálásával előállított nagy tisztaságú hidrogén jól felhasználható például üzemanyag cellákban vagy elektromos gépjárművekben, azonban számolnunk kell a keletkező kipufogógázban jelenlevő acetaldehiddel [1]. Jelen munka további motivációját a szubsztrát fém kiválasztásánál az is kínálta, hogy a ródium többek között a dehidrogénezési, vagy épp a $\text{CO} + \text{H}_2$ reakció során az alkoholszintézis kiváló katalizátora [1,2]. A katalizátor állapota, a korábbi kísérletek/reakciók végeredményeként a felületen maradt fém adatomok (pl.: kálium), vagy felületi szennyezők (szén, oxigén) jelenléte jelentősen befolyásolhatja a további kísérletek termékeloszlását [3,4]. Ez a hatás lehet az elvárásainkhoz mérten pozitív és vagy negatív is. Sokszor nem is a kristály felületén, hanem annak a tömbi részéből diffundál a felületre az adott szennyező atom (pl. bór) a kísérlet egy magasabb hőmérsékletű fázisában, drasztikusan változtatva a folyamatok irányán [5]. Ilyen indítatásból a szennyezett felülettel rendelkező szubsztráton végbemenő elemi reakciólépések tanulmányozása volt a fő célunk.

Ugyan az acetaldehid viselkedését korábban számos egykristály felületen vizsgálták már az irodalomban, jelen méréseink új ismeretekkel bővítik a téma irodalmát [6,7], mind a tiszta $\text{Rh}(111)$, mind pedig a különböző adalékokkal dekorált egykristály felületen kapott eredményeink által.

Munkánk során elsőként a tiszta $\text{Rh}(111)$ felület adszorpciós tulajdonságait vizsgáltuk, majd a felületet kis borítottságoknál szén, oxigén és kálium adatomokkal módosítva tanulmányoztuk az acetaldehid adszorpcióját és reakcióútjait. A szén és az oxigén a katalitikus reakciók során maradhatnak vissza a szénhidrogének bomlása során a ródium felületen, mint szennyezők, ezért hatásuk nem elhanyagolható az acetaldehid bomlásánál. A vizsgált alkálifém módosító hatásának tanulmányozását annak reaktív természete indítványozta.

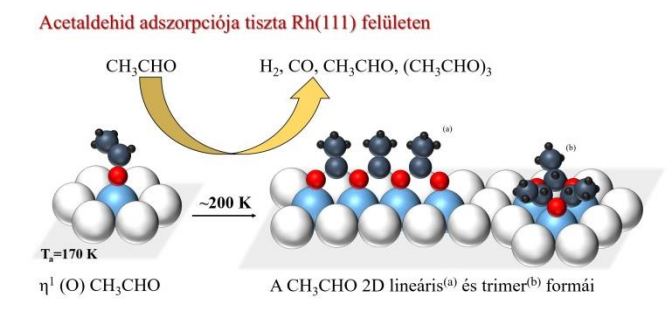
Méréseinket UHV rendszerben végeztük, melyben Auger elektron spektroszkópiával (AES) ellenőriztük a minta tisztaságát, illetve a szennyező anyagok felületi borítottságát (monoréteg, MR), nagy felbontású elektron energia veszteségi spektroszkópiás (HREELS) módszerrel a felületen megkötött molekulákat analizáltuk és hőmérséklet programozott deszorpció (TPD) mérésekkel a keletkező termékek deszorpcióját követtük.

Tiszta $\text{Rh}(111)$

A tiszta $\text{Rh}(111)$ felület adszorpciós tulajdonságainak vizsgálata acetaldehiddel szemben annál is inkább érdekesnek tűnt, mert a kezdeti méréseink során a téma irodalmához mérten is új eredményeink születtek a molekula oligomerizációjával

kapcsolatban [8]. Acetaldehid mélyhőmérsékletű (120-170 K) adszorpcióját és a felület felfűtését követően sikeresen azonosítottunk két különböző adszorpciós formát HREELS segítségével. Ezek a $\eta^1\text{-(O)-CH}_3\text{CHO}_a$ és $\eta^2\text{-(O,C)-CH}_3\text{CHO}_a$ felületi formák. HREELS méréseink igazolták, hogy előbbi felületi köztitermék alacsony hőmérsékleten (150-190 K-en) deszorbeálódik, vagy átalakul η^2 felületi formává. Felfűtés hatására az acetaldehid deszorpciója és bomlása (CO-ra, CH_4 -ra, H_2 -re és felületi szénre) játszódott le, azonban a bomlás kezdő lépése előtt $T=225$ K-en trimer képződését figyelhettük meg TPD méréseink során (1. ábra).

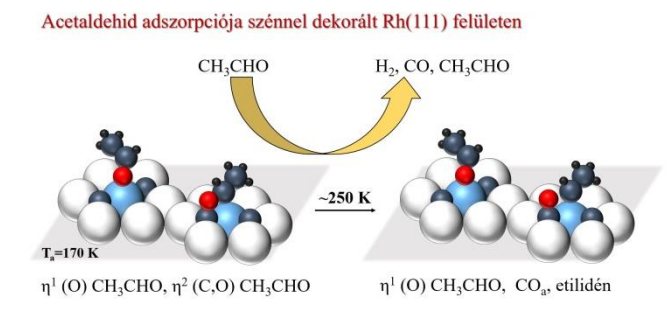
1. ábra Az acetaldehid felületi köztitermékei és reakciói tiszta Rh(111) felületen



Szénrel adalékolt felület

A tiszta felületen végzett kísérleteinket követően többszöri acetaldehid adszorpciót követő felfűtések sorozatával hoztunk létre szén szennyezést a felületen, 0,06 MR borítottsággal. A felületi szén csökkentette az adszorbeált acetaldehid mennyiségét, gátolta a polimerek képződését, mindazonáltal a C-O kötés felhasadását és CO képződést 40-50 K-nel alacsonyabb hőmérsékleten indukálta magasabb acetaldehid expozíciót követően. (2. ábra).

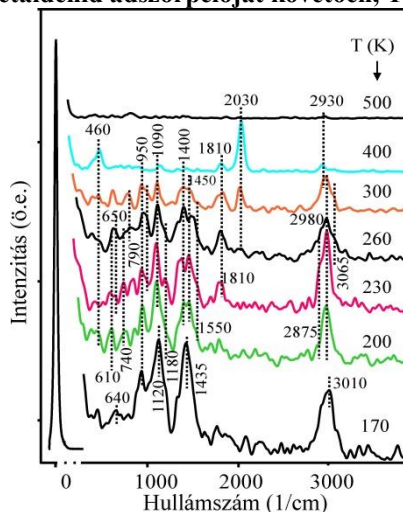
2. ábra Az acetaldehid felületi köztitermékei és reakciói szénrel módosított Rh(111) felületen



HREELS méréseink alapján a szénrel módosított felületen az acetaldehid a felületi szén atomokon is megkötődik $\eta^1\text{-(O)-CH}_3\text{CHO}_a$ formában. Az ezt követően kialakuló $\eta^2\text{-(O,C)-CH}_3\text{CHO}_a$ esetén a meggyengült O-C kötés szakadása megy végbe és ez eredményezheti az

alacsonyabb hőmérsékleten 1810 cm^{-1} -nél megjelenő HREEL csúcsot (3. ábra) , ami a ródium hármasszimmetriájú helyeken kötött szén-monoxidhoz köthető.

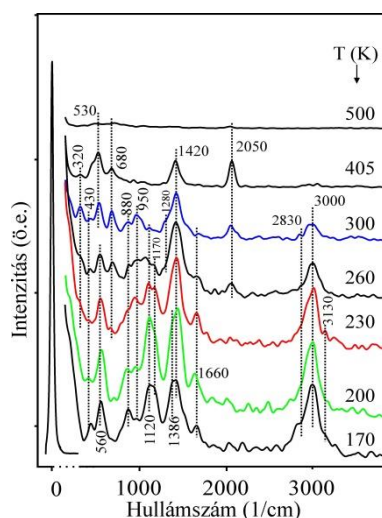
**3. ábra Szén hatása (0,06 MR) a HREEL spektrumokra
10 L acetaldehid adszorpcióját követően, $T_a = 170\text{ K}$**



Adszorbeált oxigén hatása

Az oxigén előzetes adszorpciójának hatására az acetaldehid reakciói lényegesen eltérnek a tiszta felülethez képest. HREELS eredményeink alapján acetát képződését figyelhetjük meg köztitermékként, melyet a spektrumokon a $\nu_a(\text{OCO})$ rezgés megjelenése jelez $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$ -nél (4. ábra). Mindamellet a termékeloszlás is megváltozott, H_2O , CO_2 és ecetsav keletkezése kimutatható TPD mérések alapján. Ezen túlmenően az acetát termikus stabilitásának növekedését (egészen $T = 325\text{ K}$ -ig) is tapasztaltuk az oxigén borítottság növelésével.

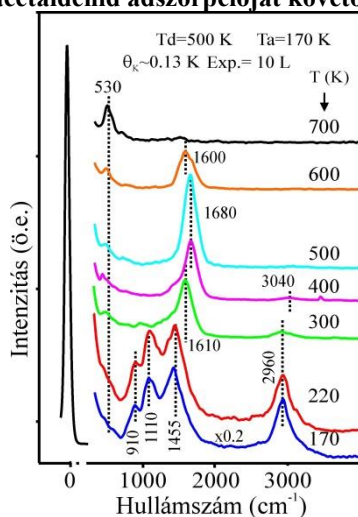
**4. ábra Oxigén hatása (0,25 MR) az acetaldehid
HREEL spektrumaira**



Elektronkoncentráció növelése alkálifémekkel

A kálium adatok között tudottan jó promóternek számítanak a felületi reakciók során. Elektron donor tulajdonságuknak köszönhetően jelentősen csökkentik a szubsztrát fém kilépési munkáját és elősegítik a felületi köztitermékek hőmérsékleti stabilitását, majd magasabb hőmérsékleten azok bomlását [9]. Jelen munkában a kálium jelenléte ugyancsak drasztikus változást eredményezett. A megnövekedett elektronkoncentráció hatására az adszorbeált anyagmennyiség nőtt, felületi komplex alakult ki a kálium és az acetaldehid bomlásából keletkező köztitermékek között. Ezt jelzi a $\nu(\text{C-O})$ vegyértékrezgés jelentős eltolódása és stabilitása is a káliummal történő kölcsönhatás következtében (5. ábra)

5. ábra Kálium hatása a HREEL spektrumokra acetaldehid adszorpcióját követően



A tiszta ródium felületre jellemző 1810-2100 cm^{-1} -es (adszorpciós centrumtól függő) CO csúcs pozíciók, illetve a bomlástermékek deszorpciós hőmérsékletei jelentősen eltolódtak, a termékek a káliummal azonos hőmérsékleten, 600 K és 630 K-en deszorbeálódtak. Nagyon hasonló megfigyelést tettek korábban a K és a HCOOH esetében Rh(111)felületen [10].

Méréseink igazolták, hogy a Rh(111) felületi szennyezőkkel történő módosítása, akár kis borítottságoknál is, merőben más reakció utakat eredményez módosítva a keletkező termékösszetételt. Tiszta felületen acetaldehid trimer képződését figyeltük meg, a felületi szén az oligomerek képződésének visszaszorítása mellett a C-O kötés hasadását segítette elő, míg az oxigén és a kálium az acetaldehid felületi köztitermékeivel történő direkt kölcsönhatás révén stabilizálta a felületi formákat.

Irodalomjegyzék

- [1] Zs. Ferencz, A. Erdőhelyi, K. Baán, A. Oszkó, L. Óvári, Z. Kónya, C. Papp, H.-P. Steinrück, J. Kiss, *ACS Catalysis* **2014** (4) 1205–1218.
- [2] E. Varga, Zs. Ferenc, A. Oszkó, A. Erdőhelyi, J. Kiss, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2015** (397) 127–133.
- [3] J. Kiss, K. Révész, F. Solymosi, *Surface Science* **1988** (207) 36-54.
- [4] F. Solymosi, J. Kiss, I. Kovács, *Surface Science* **1987** (192) 47-65.
- [5] J. Kiss, K. Révész, G. Klivényi and F. Solymosi, *Applied Surface Science* **2013** (264) 838-844.
- [6] M. A. Henderson, Y. Zhou, J. M. White, *Journal of the American Chemical Society* **1989** (111) 1185–1193.
- [7] C. J. Houtman, M. A. Barteau, *Journal of Catalysis* **1991** (130) 528–546.
- [8] I. Kovács, A. P. Farkas, Á. Szitás, Z. Kónya, J. Kiss, *Surface Science* **2017** (664) 129–136.
- [9] A. P. Farkas, Á. Koós, L. Bugyi, F. Solymosi, *Surface Science* **2006** (600) 2355-2363.
- [10] F. Solymosi, J. Kiss, I. Kovács, *The Journal of Physical Chemistry* **1988** (92) 796-803.

ORVOSI EVA KOPOLIMER GÉGECSÖVEK VIZSGÁLATA SZIMULÁLT EMBERI SZÖVETNEDVBEN KÜLÖNBÖZŐ MÓDSZEREKKEL

Tamási Kinga¹, Horváth Balázs², Dr. Zsoldos Gabriella³

^{1,2,3}Miskolci Egyetem, Kerámia és Polimermérnöki Intézet

A műanyagok megjelenése és elterjedése rendkívüli hatást gyakorolt a modern orvostudományra. Fecskendők, infúziós tasakok, csövek, fiolák, kontaktlencsék, inhalátorok, a legkülönbözőbb csomagolások, mérőberendezések és implantátumok, az egészségügyben használt műanyag eszközök listája szinte végtelen. A klasszikus gyógyászati felhasználásokban az egyik legfontosabb követelmény az eszközök sterilizálhatósága. A fertőtlenítési eljárások komoly igénybevételt jelentenek a polimerek számára, amelyeknek az általános célra használt műanyagok többnyire nem állnak ellen. Napjainkban ugyanakkor számos eszközt testen belül használunk fel pacemakerek, bioszenzorok, mesterséges erek és szívbillentyűk formájában, vagy éppen csontok, izületek, illetve inak pótlására. Az emberi test igen agresszív környezetet jelent a legtöbb polimer számára: az állandó nedvesség, a felhasználástól függően erősen savas vagy enyhén lúgos kémhatás, valamint a különböző bontóenzimek mellett az eszközök többségét nagymértékben és folyamatosan változó mechanikai igénybevételek ^[1]. Számos fejlesztés célja ennek megfelelően jó hő, vegyszer-, illetve sugárállósággal rendelkező típusok létrehozása, amelyek egyrészt sterilizálhatók, másrészt ellenállóak a testen belüli körülményekkel szemben, azaz megfelelő biostabilitással rendelkeznek. Az orvostechnikai alkalmazásokban a mechanikai tulajdonságok mellett fontos szerepet játszik a fiziológiai összeférhetőség, valamint a sterilizációs eljárásoknak és a vegyszereknek való ellenálló képesség. Ezen kívül gyakran felmerül a folyadék- vagy gázzáró képesség, továbbá a feldolgozhatóság pontossága (méretpontosság, alaktartóság).

A biológiai területen való alkalmazhatóság szempontjából az FDA, a BgVV, az USP 23 Class VI biokompatibilitási vagy az ISO 10993 szabvány szerinti előírások mérvadók ^[2,3]. Az EVA (másnéven: az etilén-vinil- acetát) népszerűsége az egészségügyben egyre növekszik kedvező fizikai tulajdonságai, biokompatibilitása illetve az emberi szövetnedvvel szembeni ellenálló képessége miatt. Vizsgálataink tárgya tehát EVA kopolimerekből készült orvosi gégecsövek összeférhetőségének vizsgálata egyedi receptúra alapján összeállított emberi szövetnedvvel (*Simulated Body Fluid*) meghatározott időtartam alatt. Az EVA az [etilén](#) és a [vinil-acetát kopolimerje](#), amelyben a vinil-acetát tartalom változó, általában a tömeg 10-40%-át teszi ki, míg a többi etilén.

Ez a polimer lágyságban és rugalmasságban megközelíti az [elasztomer](#) anyagokat, miközben más [termoplasztikához](#) hasonlóan feldolgozható. Az anyag átlátszó és csillogó, alacsony hőmérsékleten ellenáll a fáradás okozta repedéseknek, az UV sugárzásnak, és jó vízállósággal rendelkezik. Az EVA szinte semmilyen szaggal nem rendelkezik, a gumi és

vinil termékeket sikerrel helyettesíti számos alkalmazás során. A vizsgálatok célja az orvosi alkalmazásra szánt EVA gégecsövek és a szimulációs folyadék közötti (degradációs) kölcsönhatások feltérképezése, alkalmazhatóságának bizonyítása különböző anyagvizsgálati módszerekkel. Mivel a vinil-acetát tartalom és a polimer feldolgozási technológiája (extrúzió) jelentősen befolyásolja a keletkező termék struktúráját, tulajdonságait, indokoltnak láttunk több analitikai módszeres vizsgálatot elvégezni a lehetőségeinkhez képest (DSC; DMA; FT-IR; SEM; mikroszkópos).

A detektált eredmények pedig remélhetőleg alátámasztják az EVA, mint orvosi biopolimer alkalmazhatóságát.

- [1] Kalácska, G.: *Orvostechnikai műanyag félkész termékek*, Műanyagipari Szemle, **2008/5**.
- [2] Weidig, R.: VICTREX PEEK Hochleistungspolymere substituieren Metalle. = VDI Berichte, **2002**. 1687. sz. p. 111–120.
- [3] **Kirchner, F.**: Hochleistungsthermoplaste in der Medizintechnik. = VDI-Berichte, **2002**. 1687. sz. p. 209–222.

Ce_xBi_y-HIBRIDVEGYÜLETEK SZINTÉZISE ÉS SZERKEZETI JELLEMZÉSE

Varga Gábor¹, Karádi Krisztina¹, Nagy Márta¹, Sipos Pál³, Pálinkó István¹

1. SZTE Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8

2. SZTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 7.

A különféle szerves alapanyagok (olefinek) átalakítása a gyógyszeripar által hasznosítható intermedierekké sok esetben tartalmaz oxidációs lépést. Ez sokféleképpen megvalósítható, többek között cériumtartalmú oxidálószerekkel,^[1] ám az ilyen oxidálószereket sokkal ritkábban alkalmazzák, mint például a különféle peroxidokat.^[2] Nemrégiben azt is bizonyították, hogy Bi(III)-tartalmú kompozitok is képesek az oxidációs folyamatok katalizálására.^[3]

Egy Ce(IV)Bi(III)-tartalmú hibridvegyület szintézisével, olyan bifunkciós anyagot kaphatnánk, amely képes mind az oxidálószer, mind a katalizátor szerepét betölteni. Sőt, várhatóan egyszerű, alacsony hőmérsékletű hőkezeléssel regenerálható lenne ez az anyag.

A hibrid előállítását a karbamidhidrolízis módszerével hajtottam végre, mivel korábban több bizmuttartalmú kompozitot, pl. bizmut-oxonitrátokat (YBi₂O₄NO₃, ahol Y: Eu, Gd; Tb)^[4], is sikerrel szintetizáltak ezzel a módszerrel. A hidrolízis folyamata az alkalmazott koncentrációtartományra és a kiindulási fémion-arányra volt érzékeny.

A hibrid minták szerkezetéről a por röntgendiffraktometria (XRD), valamint az IR-spektroszkópia szolgáltatott információkat. A minták morfológiáját pásztázó elektronmikroszkópiával (SEM) derítettük fel. A hibridvegyületek redoxi sajátságait valamint katalitikus viselkedésüket a sztilbén oxidációjában vizsgáltuk.^[5]

- [1] J. L. Fillol, Z. Codola, I. Garcia-Bosch, L. Gomez, J. J. Pla, M. Costas, *Nature Chemistry*, **2011** (3) 807–813.
- [2] Y. Bonvin, E. Callens, I. Larrosa, D. A. Henderson, J. Oldham, A. J. Burton, A. G. M. Barrett, *Organic Letters*, **2005** (7) 4549–4552.
- [3] E. Callens, A. J. Burton, A. J. P. White, A. G. M. Barrett, *Tetrahedron Letters*, **2008** (49) 3709–3712.
- [4] N. Kumada, N. Takahashi, N. Kinomura, *Journal of Solid State Chemistry*, **1998** (139) 321–325.
- [5] M. Hunger, C. Limberg, E. Kaifer, P. J. Rutsch, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2002** (641) 9–14.



EMBERI ERŐFORRÁSOK
MINISZTERIUMA

AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA UNKP-17-3
KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK
TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

ANALITIKAI KÉMIA I. SEKCIÓ

A KLORITION – HIPOKLÓROSSAV REAKCIÓ: SZTÖCHIOMETRIA ÉS KINETIKA

Angyal Dávid¹, Szabó Mária¹, Fábíán István^{1,2}

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

²*MTA-DE Redoxi- és Homogén Katalitikus Reakciók Mechanizmusa Kutatócsoport,
Debreceni Egyetem, Debrecen, Egyetem tér 1., Magyarország 4032*

A hipoklórossav – klorition reakció minden olyan folyamatban végbemegy, amiben a kloritont reaktánsként alkalmazzák, mivel közttermékként minden esetben megjelenik a hipoklórossav. Korábbi irodalmi előzmények is rámutattak arra, hogy a reakció kinetikájának és mechanizmusának ismerete és tanulmányozása elengedhetetlen a kloritonnal lejátszódó folyamatok teljes feltárásához és megértéséhez. Az eddigi vizsgálatok során csak a klór-dioxid, mint az egyik termék képződését követték, és ezek alapján vázolták fel a kinetikai modellt.

Kutatómunkánk során kidolgoztunk egy megbízható, új analitikai módszert, ami lehetővé teszi mind a reaktánsok, mind a termékek koncentrációjának időbeli követését akár néhány milliszekundumos időfelbontással is. Ehhez kombinált UV-látható spektrofotometriás, illetve ionkromatográfias módszereket alkalmaztunk. A reakció sztöchiometriáját egy olyan házilag elkészített készülékkel vizsgáltuk, ami lehetővé teszi, hogy a reakcióelegy fölött ne legyen gáztér. Ellenkező esetben a folyamatban képződő klór-dioxid egyensúlyba kerülne a folyadék- és a gázfázis között, ami szisztematikus hibát eredményezne a termék mennyiségének meghatározásában.

A folyamat kinetikáját *stopped-flow* és *quenched stopped-flow* módszerek segítségével tanulmányoztuk. A ClO_2 képződését az abszorpciós sávján követtük. Szekvenciális, illetve *quenched stopped-flow* kísérleteinkben a reakciót jodidion hozzáadásával leállítottuk és a képződött jód mennyiségéből számítottuk a reaktánsok és a kloridion, valamint a kloration, mint termékek koncentrációját. A kloridiont, kloritont és klorationt kvantitatíven meghatároztuk ionkromatográfias módszerrel is.

A vizsgálatok során szisztematikusan változtattuk a reaktánsok kiindulási koncentrációját és a pH-t. A kapott adatok alapján várhatóan a korábbiaknál sokkal részletesebb és megbízhatóbb kinetikai modell állítható fel a reakcióra.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. A kutatáshoz támogatást nyújtott továbbá a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA NK-105156).



Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

FLUORESZCENS VEGYÜLETEK FEJLESZTÉSE KÉTFOTON- MIKROSKÓPIÁS KÉPALKOTÁSRA

Fülöp Anna^{1,2}, Bojtár Márton¹, Mucsi Zoltán², Kovács Ervin³

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

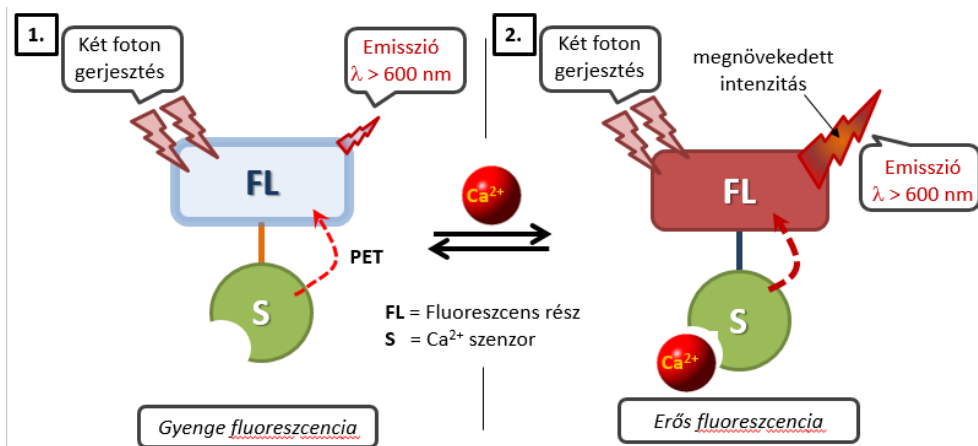
²Femtonics Kft., 1094, Budapest, Tűzoltó u. 59.

³MTA Természettudományi Kutatóközpont, 1117, Budapest
Magyar tudósok körútja 2.

A kalciumion az élő szervezetek számos folyamatában kulcsfontosságú szerepet tölt be. A több évtizede ismert fluoreszcens kalcium indikátormolekulák képesek érzékelni a szabad kalciumiont a sejten belüli térben. A fluoreszcens képalkotás (mikroszkópia) és a szelektív szenzormolekulák segítségével nyomon követhető a Ca^{2+} koncentráció térbeli és időbeli változása, ami idegszövetben alkalmazva direkt információt szolgáltat a neuronok aktivitásáról. A kétfoton-mikroszkópia megjelenésével az *in vitro* kísérletek mellett *in vivo* is alkalmazhatóvá váltak ezek a vizsgálatok, mivel ez a technika a szövetek háromdimenziós (mélységi) képalkotására is alkalmas.^[1]

Az irodalomban számos fluoreszcens kalciumion szelektív szenzor ismert, azonban nincs olyan, amely megfelelő optikai tulajdonságok mellett *in vivo* is alkalmazható kétfoton-mikroszkópiás képalkotásban.^[2] Célul tűztük ki olyan újszerű fluorofor előállítását, amely a kalciumionra szelektív BAPTÁ-hoz (kalcium-receptor) kapcsolva olyan szenzort eredményez, amely alkalmas a sejten belüli kalciumion koncentráció mérésére. A kalciumindikátornak az adott biológiai körülmények között szelektívnek kell lennie a többi ionnal szemben, megfelelő spektroszkópiás tulajdonságokkal kell rendelkeznie. Fontos a jó vízoldhatóság, az intenzív vörös (600 nm feletti) emisszió, a jó kétfotonos elnyelés, a magas fluoreszcencia kvantumhasznosítás, a megfelelő disszociációs állandó, illetve a nagy fluoreszcenciás jelváltozás Ca^{2+} hatására. A szenzormolekula útjának nyomon követéséhez, ahhoz, hogy lássuk a sejtbe való bejutását, elengedhetetlen a Ca^{2+} hiányában is mérhető fluoreszcenciás alapjel (1. ábra).

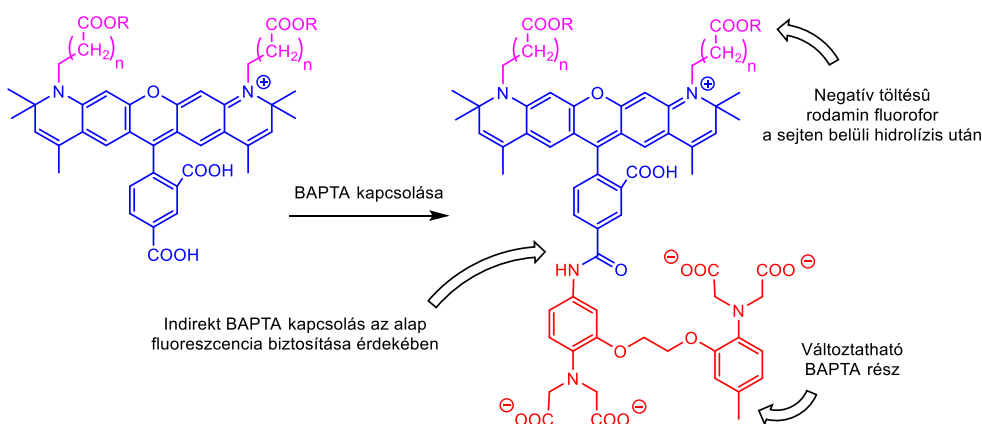
1. ábra: A fluoreszcens kalciumszenzor működésének sémája



A kalcium megkötése következtében kialakuló intenzív fluoreszcencia növekedés a fotoindukált elektron transzfer (*photoninduced electron transfer*, PET) jelenséggel magyarázható.^[3] A szenzorok kalciumkötő része elektronküldő csoportot tartalmaz, amely a fluorofor konjugált aromás rendszeréhez egy átkötő egységen (spacer) keresztül kapcsolódik. A fluorofor gerjesztésekor kalciumion távollétében a receptorban lévő elektrondonor képes redukálni a fluoreszcens egység gerjesztett állapotát, így gátolja annak sugárzásos lecsengését, vagyis kioltja a fluoreszcenciát. Az analit koordinációja esetén a kalciumion megkötí a donor nemkötő elektronpárját, így lehetetlenné válik az elektronátmenet. Nem következik be a fluoreszcencia kioltás, tehát megnő az intenzitás.

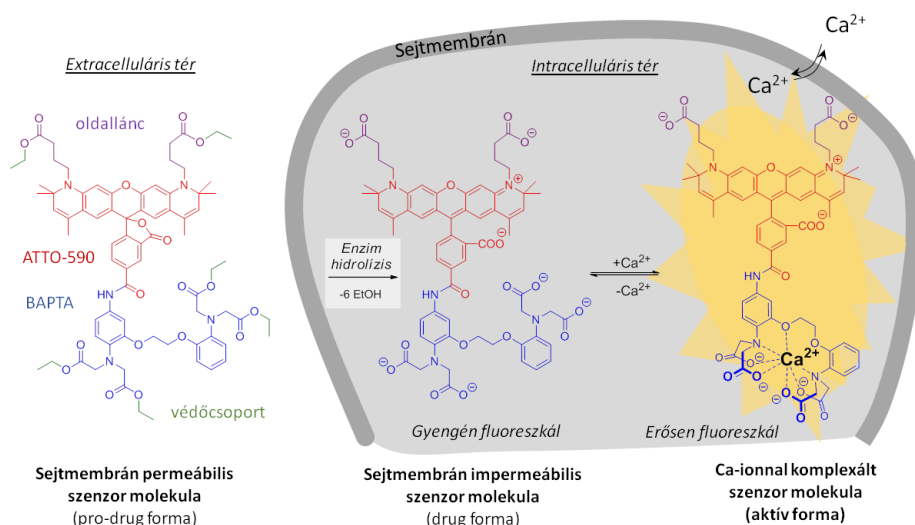
Kalciumkötő receptornak a BAPTÁ-t (1,2-bisz(2-aminofenoxi)etán-*N,N,N',N'*-tetraecetsav) választottuk az irodalomból jól ismert előnyös tulajdonságai, szelektivitása miatt.^[4] A festék rész előállításánál olyan fluorofort próbáltunk kifejleszteni, amely rendelkezik a megfelelő spektroszkópiás tulajdonságokkal. Az irodalomban található adatok alapján a rodaminok családjába tartozó ATTO590 nevű festék rendelkezik a legnagyobb kétfotonos keresztmetszettel, amelyhez 620 nm feletti emisszió és nagy kvantumhasznosítás párosul.^[5] A fluoroforban lévő pozitív töltésű nitrogén azonban problémát jelenthet, a sejten belül a negatív töltésű mitokondriumban felhalmozódhat. Annak érdekében, hogy ezt a problémát kiküszöböljük, a molekulába karboxil-csoportok formájában vittünk be negatív töltéseket, így semlegesítve azt (2. ábra).

2. ábra: A preparatív munka szintetikus célkitűzése



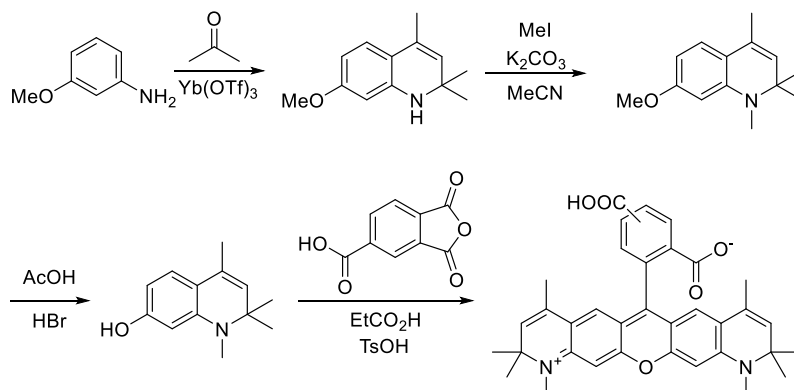
A szenzormolekula poláris karboxil-csoportjait apolárisabbá kell alakítani ahhoz, hogy a sejtmembránon keresztül bejusson a sejtbe. A BAPTA rész esetén ezt acetoximetilén védőcsoportokkal, a fluorofor esetén pedig etilészter előállításával kívánjuk megoldani. A sejten belül a hidroláz enzimek hatására újra kialakulnak a negatív töltésű karboxil-csoportok, így a szenzor megfelelő működése biztosított (3. ábra).^[6]

3. ábra: Tervezett kalciumszenzor működése a sejtben



A kutatómunka során először az ATTO590 metil-analógját állítottuk elő, amelyet a kalciumion szelektív BAPTÁ-hoz kapcsolva megkapható a kalciumszenzor. A kutatás során több előállítási módszerrel is próbálkoztunk, azonban nem mindegyik vezetett sikerhez. A leghatékonyabb szintézisutat a 4. ábrán lévő reakciósor szemlélteti.

4. ábra: ATTO590 metil-származékának előállítása

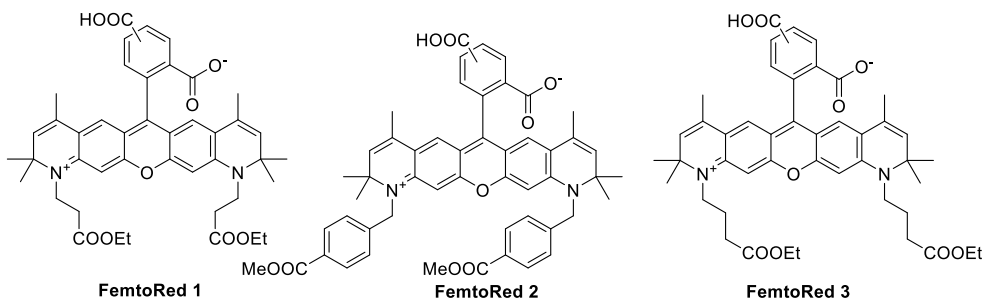


A 3-metoxianilint először acetonnal reagáltatva kialakítottuk a nitrogént tartalmazó dihidrokinolin gyűrűt. Az így kapott molekulát metil-jodiddal kálium-karbonát bázis jelenlétében acetonitrilben metileztük 80°C-on. A reakcióelegy feldolgozása után kapott anyagot hidrogén-bromiddal ecetsavban demetileztük. A védőcsoport eltávolítása után a terméket 1,3-dioxo-1,3-dihidroizobenzofurán-5-karbonsavval 140°C-on *para*-toluol-szulfonsav jelenlétében, nitrogén atmoszféra alatt propionsavban egy napig reagáltattuk.

Tisztítást követően külön-külön megkaptuk az előállított festék mind a két izomerét, amelyek tulajdonságait így a spektroszkópiai vizsgálatok során össze tudtuk hasonlítani.

A rodaminok pozitív töltésüknek köszönhetően a sejten belüli vizsgálatok során felhalmozódhatnak a mitokondriumban.^[7] Az akkumuláció elkerülése, illetve a jó vízdoldhatóság érdekében olyan származékokat is előállítottunk, amelyek negatív töltésű karboxil-csoportokat tartalmaznak, így semlegesítik a molekulát (5. ábra).

5. ábra: Az előállított karboxilcsoportot tartalmazó fluoroforok



Az 5. ábrán található fluoroforok közül azonban csak a FemtoRed 3 bizonyult szintetikusan elérhetőnek. A FemtoRed 1 előállítása során Michael-addícióval vittük be a negatív töltésű karboxil-csoportot tartalmazó láncot. Az NMR vizsgálatokból azonban kiderült, hogy a festék összekapcsolása során retro Michael-addíció is lejátszódott, így a molekula elvesztette a negatív töltésű funkciót. A FemtoRed 2 esetén is hasonló jelenséget figyeltünk meg, a festék az egyik karboxil-csoportot tartalmazó benzil-csoport lehasadásával stabilizálódott. A nitrogént és a karboxil-csoportot összekötő, három szénatomot tartalmazó lánc stabilnak bizonyult, így a FemtoRed 3-at spektroszkópiai mérések során is tudtuk vizsgálni.

Irodalomjegyzék:

- [1] B. Chiovini, G. F. Turi, G. Katona, A. Kaszás, D. Pálfi, P. Maák, G. Szalay, M. F. Szabó, G. Szabó, Z. Szadai, Sz. Káli, B. Rózsa, *Neuron*, **2014** (83) 908–924.
- [2] M. Oheima, M. Hoff, A. Feltz, A. Zamaleeva, J. Malle, M. Collot, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2014** (1482) 2284–2306.
- [3] V. V. Martin, A. Rothe, Z. Diwu, K. R. Gee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2004** (14) 5313–5316.
- [4] R. Y. Tsien, *Biochemistry*, **1980** (19) 2396–2404.
- [5] M. G. Velasco, E. S. Allgeyer, P. Yuan, J. Grutzendler, J. Bewersdorf, *Optics Letters*, **2015** 40 (21) 4915–4918.
- [6] R.Y. Tsien, *Nature*, **1981** (290) 527–528.
- [7] G. Irion, L. Ochsenfeld, A. Naujok, H.W. Zimmermann, *Histochemistry* **1993** (99) 75–83.

TÉRBELI HETERODIN LÉZER INDUKÁLT PLAZMA SPEKTROMÉTER ÉPÍTÉSE ÉS JELLEMZÉSE

Palásti Dávid Jenő¹, Veres Miklós², Galbács Gábor¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék,
Dóm tér 7., 6720 Szeged, Magyarország

²Magyar Tudományos Akadémiai, Wigner Fizikai Kutatóközpont,
Konkoly-Thege Miklós út 29-33, 1121 Budapest

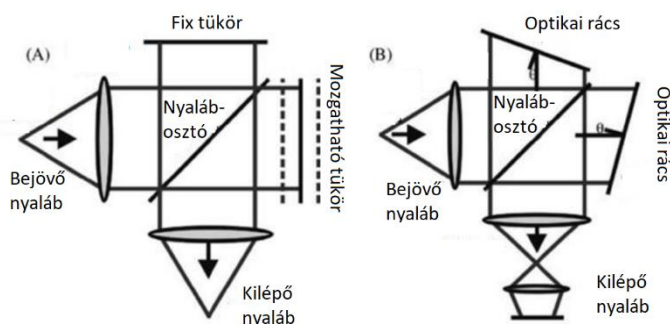
Bevezetés

A *lézer indukált plazma spektroszkópia* (LIBS) egy sokoldalú és dinamikusan fejlődő lézeres elemanalitikai eljárás, amelyet napjainkban egyre több ipari alkalmazásban is sikeresen alkalmaznak kvalitatív és kvantitatív vizsgálatok céljára.^[1] A módszer előnyei közé sorolható, hogy gyors, mintaelőkészítés nélküli elemzést kínál, tetszőleges alakú és fázisú mintákról lehetséges analitikai információkat gyűjteni virtuálisan nem destruktív módon, akár a távolból is. Az egyre inkább elterjedő kompakt, hordozható LIBS rendszereknek köszönhetően robusztus terepi mérésekre is van lehetőség.

A mérés során egy impulzusüzemű lézer fókuszált fényével világítják meg a vizsgálni kívánt minta felületét. Megfelelően nagy teljesítménysűrűségű (GW/cm^2) lézerpulzus hatására a fókuszpontban egy rövid élettartamú mikroplazma keletkezik, melynek emissziós spektroszkópiai megfigyeléséből analitikai információ nyerhető ki.

A *térbeli heterodin spektroszkópia* (SHS) egy újszerűnek számító spektrométer elrendezés. A módszer elméleti alapelvét a nyolcvanas évek végén dolgozta ki Harlander és Roesler, a Wisconsini Egyetem munkatársai, gyenge ultraviola (UV) fény érzékelésére.^[2] A módszer a konvencionális interferometrikus spektrométerekhez hasonlóan nagy érzékenységgel rendelkezik, de szemben a hagyományos elrendezésekkel nem tartalmaz mozgó alkatrészeket, és tetszőleges spektrális tartományban végezhető vele nagy felbontású mérések. Kompakt elrendezésekkel is könnyen elérhető a legjobb diszperzív spektrométerekre jellemző felbontás, miközben a spektrumok jel/zaj aránya messze meghaladja az azokra jellemzőt.

1. ábra Egy Michelson interferométer (A) és egy térbeli heterodin interferométer (B) sematikus ábrája^[3]



Az 1. ábrán látható, hogy az SHS alap elrendezése nagyban hasonlít a Michelson-interferométeréhez, de azzal ellentétben a kollimált nyaláb nem mozgó tükrökre, hanem fix helyzetű optikai rácsokra esik, melyek normálisa az optikai főtengellyel szöget zár be. A rácsról eltérő szög alatt diffraktálódó, különböző hullámhosszúságú fotonok a nyalábosztón rekombinálódva egy CCD kamerával rögzíthető interferencia mintázatot hoznak létre, aminek Fourier-traszformációs elemzéséből kinyerhető az eredeti spektrum.

A kamerával történő mintázatrögzítés miatt SHS az ún. „one shoot” technikák közé sorolható. Ugyanis az egész vizsgált spektrumtartomány egyszerre rögzíthető, aminek integrációs időablaka a kamera specifikációjától függően akár igen széles határok között változtatható (ns-s) és jól időzíthető (akár nanoszekundumos pontossággal). Ennek következtében bizonyos alapkutatási feladatokra, pl. gyorsan változó objektumok (lángok, égési folyamatok, mikroplazmák stb.) megfigyelésére is kiválóan alkalmas.^[4]

Az SHS elrendezés számos spektroszkópiai alkalmazás céljára igen kíváncsú tulajdonságokkal rendelkezik, ennek megfelelően a 2000-es évektől kezdődően számos cikkben alkalmazták változatos spektroszkópiai problémák megoldására.^[5,6] A LIBS-el való kapcsolásának alapját a pontosan triggerelhető, gyors spektrumfelvétel adja, amint ezt 2014-ben Gornushkin és társai demonstrálták elsőként.^[7] A nagy felbontásnak köszönhetően elkerülhetők lehetnek bizonyos spektrális interferenciák, illetve nagy fényteljesítménye miatt a kimutatási határok is csökkenhetnek.

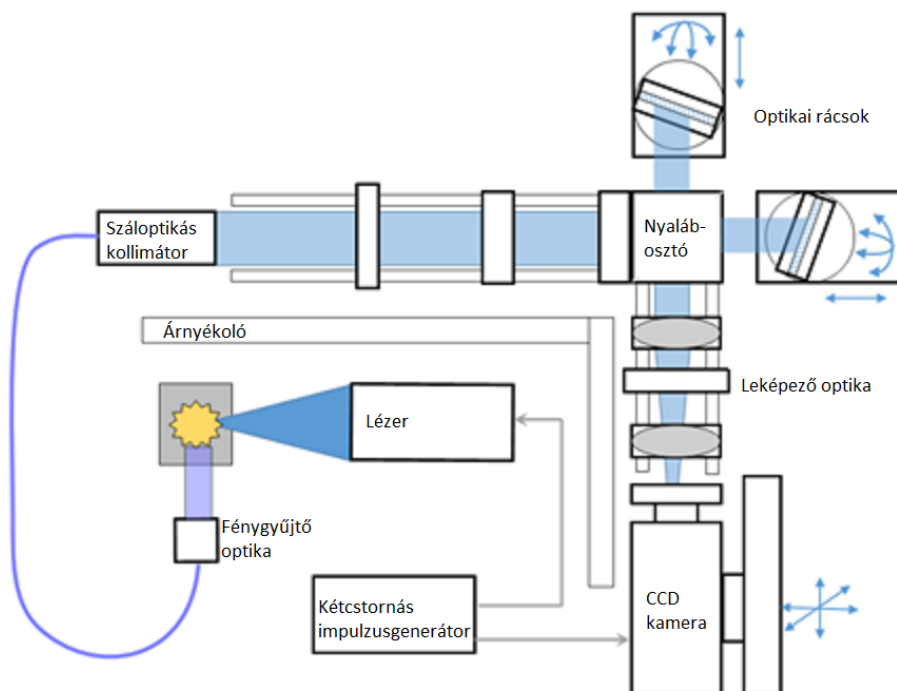
Kísérleti rész

Számos előkísérlet és hosszasan optimalizálás után a 2. ábrán látható optikai elrendezést alkottuk meg, mely megépítéshez Thorlabs gyártmányú optomechanikai elemeket alkalmaztunk. A kollimált fény egy 50:50 arányú nyalábosztóról két, 150 1/mm rácsállandójú optikai rácsra esett, melyek normálisa és az optikai főtengely által bezárt szöget precíziós forgatókkal (pár szögperc pontossággal) tudtuk állítani. A nyalábosztón létrejövő mintázat megfigyelésére egy QICAM 12-bit Mono Fast 1394-es digitális kamerát alkalmaztunk, aminek működését szinkronizáltuk a mikroplazma létrehozására alkalmazott Quantel Q-smart 450 lézerfényforrásunkkal. A létrejövő mintázatok kiértékelésére Matlab rutint fejlesztettünk.

A rendszer kalibrálására egy 488 nm-en emittáló Coherent OBIS lézert és egy alacsony nyomású argon-higany spektrális kalibráló lámpát (Ocean Optics HG-1) alkalmaztunk. Azonos beállítások mellett sikerült megfigyelnünk a lézer fényét és a kalibráló lámpa három vonalát, melyek közül kettő egymáshoz közel helyezkedett el (3. ábra), leírása szerint a lámpa fénye 488 nm környékén tartalmaz ilyen mintázatot. így azonosítani véltük a 546,07, az 576,96 és az 579,06 nm-es Hg I vonalakat. Ezen beállítások mellett a megfigyelt spektrális ablak szélessége 200 nm körülinek adódott, 0,22 nm-es pixelfelbontással.

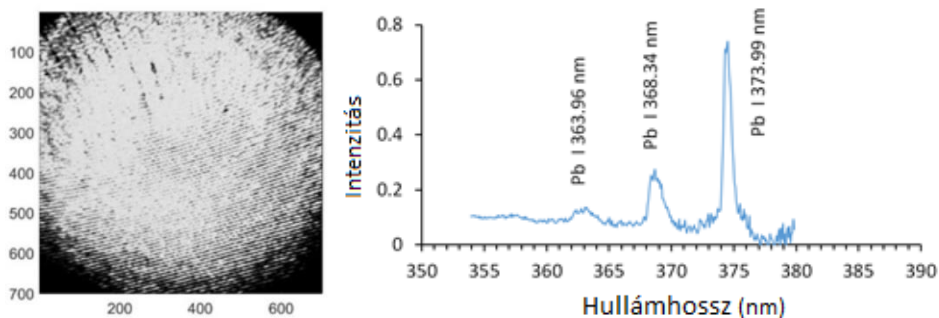
A hangolási kísérletek során egy vagy mindkét rács normálisa és az optikai főtengely által bezárt szöget változtattuk a rácsok precíziós forgatásával. Tapasztalataink szerint bármelyik rács finom elforgatása nagymértékben befolyásolja a megfigyelhető tartományt, viszont mindkét rács azonos irányú elforgatása nem változtatja meg azt. Vizsgálataink rávilágítottak továbbá arra is, hogy a megfigyelt spektrális ablak pozíciójával változik annak szélessége is, ami a nagyobb hullámhosszak irányában a felbontás romlását eredményezi, továbbá az spektrumcsúcsok intenzitásarányai is változnak a hangolás hatására.

2. ábra: SH-LIBS mérési elrendezés sematikus ábrája



LIBS-es kísérleteink során tiszta elemi fémeket és ötvözeteket vizsgáltunk, ezek spektrumait rögzítettük. Egy tiszta ólom mintából felvett interferencia mintázat és az abból kinyert spektrum a 4. ábrán látható. Sajnos a kamera bizonytalan feléledési ideje miatt az integrációs időablakot nem tudtuk optimalizálni, így hosszú integrációs idővel kellett dolgoznunk, ami a felvett spektrumokat zajosabbá tette, a csúcsokat kiszélesítette.

4. ábra: Ólom minta lézer indukált mikroplazmája által létrehozott interferencia mintázat és az abból visszanyert spektrum



Az optikai rácok elforgatásának hatásait és a LIBS spektrumok felvételének és elemzésének módját részletesebben előadásomban fogom kifejteni.

Összegzés

Létrehoztunk egy modern interferometrikus LIBS spektrométert és megvizsgáltuk a fontosabb spektroszkópai jellemzőit. Az elkészült rendszerrel sikeresen demonstráltuk, hogy a technika alkalmas lézer indukált mikroplazmák megfigyelésére. Kutatásaink folytatása során mind a felbontásra, mind az érzékenységre optimált SHS LIBS rendszereket tervezünk fejleszteni.

Irodalomjegyzék

- [1] J. P. Singh, S. N. Thakur: Laser-induced breakdown spectroscopy, Elsevier, 2006
- [2] F. L. Roesler, J. Harlander; Spatial heterodyne spectrometer and method, Patent number 5,059,029.
- [3] W. Harris, F. Roesler, L. Ben-Jaffel, E. Mierkiewicz, J. Corliss, R. Oliverens, T. Neef; *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, **2005** (144-147) 973-977
- [4] J. M. Harlander, F. L. Roesler, C. R. Englert, J.G. Cardon, R.R. Conway, C.M. Brown, J. Wimperis; *Applied Optics*, **2003** (42) 2829-2834.
- [5] J. Harlander, R. J. Reynolds, F. L. Roesler; *The Astrophysical Journal*, **1992** (396) 730-740.
- [6] G. Hu, W. Xiong, H. Shi, Z. Li, J. Shen, X. Fang; *Optical Engineering*, **2015** (54) 114101-1– 14101-10.
- [7] I. B. Gornushkin, B. W. Smith, U. Panne, N. Omenetto; *Applied Spectroscopy*, **2014** (68) 1076-1084.



AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA UNKP-17-3 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

GLUTÉNMENTES LISZTFEJLESZTÉS – PENTOZÁN ÉS ENZIMADDÍCIÓ VIZSGÁLATA HAJDINA ŐRLEMÉNY ESETÉN

Turóczy Fanni¹, Németh Renáta¹, Dr. Tömösközi Sándor¹

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111, Budapest Műegyetem rkp. 3.*

A búzalisztból készült tészta egyedi szerkezetéért és viszkoelasztikus viselkedéséért elsősorban a sikérfehérjékből és a hidratált keményítőből kialakuló makromolekula rendszer a felelős. Ezért a búzalisztek és tészták technológiai tulajdonságait (hidratáció, dagasztási ellenállás, stabilitás, kelesztés, sütőipari minőség, stb.) alapvetően függ a sikér (glutén) fehérje összetételétől és állapotától.

A népesség körülbelül 1%-a, azonban nem fogyaszthat glutén tartalmú terméket, lisztérzékenység (cöliákia), vagy egyéb, sikérfehérjékhez köthető rendellenesség (allergia) következtében. Az érintettekben a betegség csak élethosszig tartó diétával orvosolható, így számukra fontos a megfelelő minőségű gluténmentes termékek gyártása. Ilyen termékek ma már viszonylag széles választékban állnak rendelkezésre, azonban jelentős részük tápértéke, technológiai és érzékszervi tulajdonságai elmaradnak a búzaalapú termékekétől, így ezek fejlesztése mind gazdasági mind tudományos értelemben fontos terület.

A rendszertanilag álgabonák közé sorolt hajdina, nem tartalmaz a lisztérzékenyek számára veszélyt jelentő fehérjéket, ezért és magas tápértéke miatt is jól alkalmazható gluténmentes élelmiszerek alapanyagaként. Azonban a belőle készített tészta a sikérváz hiánya miatt gyengébb reológiai, viszkoelasztikus és érzékszervi tulajdonságokkal rendelkezik. A probléma kezelésének egyik módja más fehérjeforrások és hidrokolloidok adagolása, melyek segítik viszkózus tésztarendszer kialakulását. Kutatómunkámban más megközelítést alkalmazunk: a gluténmentes tésztamátrixok technológiai tulajdonságainak és táplálkozási értékének együttes javítását tűztük ki célul. A koncepció lényege rostalkotó pentozánok (arabinoxilán, AX) adagolásával, illetve oxidatív enzimkezeléssel (piranóz-oxidáz, POX) olyan makromolekula-hálózat kialakítása tésztarendszerekben, amely alkalmas lehet a sikérváz legalább részleges helyettesítésére.

A tészta dagasztási és gélesedési tulajdonságainak az adagolások hatására bekövetkező változását, különféle, a búzalisztek minősítésénél rutinszerűen alkalmazott reológiai módszerek (micro-DoughLab, Gyors Viszkózianalizátor, Mixolab) módosított változataival vizsgáltuk. Eredményeim alapján elmondható, hogy az alkalmazott adagolások és kezelések jelentősen befolyásolták a tésztarendszerek reológiai viselkedését. Leginkább kedvező hatást az AX+ enzimkezelés együttes alkalmazásával értünk el. Viszont az is látható, hogy a változások mögött nem kizárólag a pentozánhálózat kialakulása áll. A jelenség megértése, magyarázata, szénhidrát és fehérjevizsgálatok elvégzése kutatómunkám folytatásának célkitűzése.

- [1] Przybylski, R., & Gruczyńska, E.; *The European Journal of Plant Science and Biotechnology* **2009** A Review of Nutritional and Nutraceutical Components of Buckwheat; 10–22.
- [2] Tsatsaragkou, K., Protonotariou, S., & Mandala, I.; *Journal of Cereal Science*; **2016**;. Structural role of fibre addition to increase knowledge of non-gluten bread., 58–67.

FIZIKAILAG ÉS KÉMIAILAG KÖTÖTT AMILÓZ ALAPÚ KIRÁLIS ÁLLÓFÁZISOK ÖSSZEHAISONLÍTÓ VIZSGÁLATA

Petrik Zsófia¹, Lévai Sándor², Balogh György Tibor²

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar
1111 Budapest Műegyetem rkp. 3.*

²*Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Szintézistámogató Laboratórium
1103 Budapest Gyömrői út 19-21.*

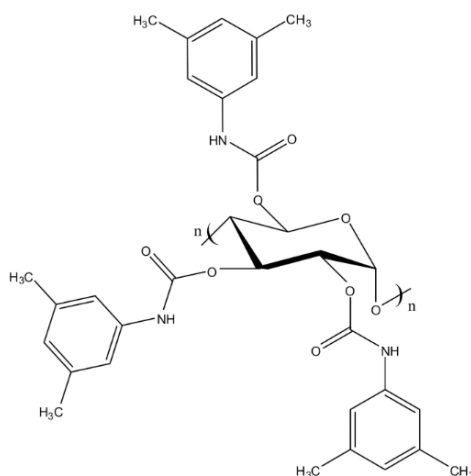
Az enantiomertisztaságnak igen nagy jelentősége van az élelmiszer-, növényvédőszer-, és gyógyszeriparban, mivel egy optikailag aktív vegyület esetén kedvező biológiai hatással szinte mindig csak az egyik enantiomer rendelkezik, míg a másik antipód teljesen hatástalan, vagy akár toxikus is lehet. Emiatt a vegyületek enantiomertiszta előállítása, a farmakológiai kedvező enantiomer izolálása fontos részét képezi a gyógyszerkutatásnak, mellyel párhuzamosan az analitikai királis elválasztási módszerek is fejlődnek.^[1]

Kereskedelmi forgalomban számos királis állófázis kapható, melyek közül a legelterjedtebbek a poliszacharid alapú királis állófázisok. Ennek oka, hogy segítségükkel a gyógyszereszerű vegyületekhez köthető királis elválasztási problémák közel 90%-a sikeresen megvalósítható.^[1,2]

Poliszacharid alapú állófázisok fejlesztésével a 70-es évek óta foglalkoznak, azonban módosított cellulóz szilikagélre történő felvitelét 1984-ben *Okamoto és munkatársai* valósították meg először.^[3] Ekkor fizikailag kötött úgynevezett „coated” állófázist hoztak létre, melyben a makropórusos szilikagél felületén vékonyfilm réteggént van jelen a módosított poliszacharid. Ezt követően számos módosított amilóz és cellulóz alapú királis állófázis került kereskedelmi forgalomba, melyeket normál-, fordított-, és polárorganikus módban egyaránt lehet használni. Alkalmazásuk széles körben elterjedt, azonban számos oldószert nem tolerálnak (például: etil-acetát, dimetilszulfoxid, aceton, MTBE, stb.), mivel ezek a poliszacharid réteg leoldódását okozhatják. Ennek hatására az 1990-es évek óta intenzív kutatásokat folytattak kémiaailag kötött, úgynevezett „immobilized” állófázisok kifejlesztésére, melyeken szerves oldószerek széles skálája alkalmazható.^[4-6] 2005-ben jelentek meg az első immobilized állófázisok, melyeket a Daicel Corporation hozott forgalomba, azonban napjainkban egyre több gyártó készíti el saját „coated” állófázisainak „immobilized” változatát is. A közelmúltban két újabb gyártó, a Dr. Maisch GmbH, illetve a Phenomenex is forgalomba hozta az amilóz tris(3,5-dimetilfenilkarbamát) – *1. ábra* - állófázisok „immobilized” változatát.

Munkák során ezen két új oszlop (LUX i-Amylose-1 (Phenomenex), és Reprosil Chiral MIA (Dr. Maisch), illetve egy ezekkel analóg „coated” állófázis (LUX Amylose-1 (Phenomenex)) összehasonlítását végeztük el.

1. ábra: Amilóz tris(3,5-dimetilfenilkarbamát) szerkezete



A vizsgálatokat tizenegy β -blokkoló hatású vegyület enantiomerjeivel végeztük, normál, illetve fordított fázisban is. Az alkalmazott oldószerek *n*-heptán, etanol, acetonitril, illetve izopropil-alkohol különböző arányú elegyei voltak. A kapott eredmények alátámasztják azt a felvetést, mely szerint azonos királis szelektor esetén is eltérő erősségű fizikai–kémiai kölcsönhatások alakulnak ki a vegyület és az állófázis között az elúció során attól függően, hogy milyen módon kötötték a poliszacharidot a szilikagélhez, illetve, hogy milyen gyártási eljárással készült a királis oszlop.

- [1] Aboul-Enein, H. Y.; Ali, I.: *Chiral Separation by Liquid Chromatography and Related Technologies*; Marcel Dekker, **2003**.
- [2] M. Lämmerhofer: *Journal of Chromatography A*, **2010**, 1272, 814.
- [3] Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada: *Journal of the American Chemical Society*, **1984**, 106, 5357.
- [4] E.R. Francotte: *Journal of Chromatography A*, **2001**, 906, 379.
- [5] P. Franco, A. Senso, L. Oliveros, C. Minguillon: *Journal of Chromatography A*, **2001**, 906, 155.
- [6] T. Ikai, C. Yamamoto, M. Kamigaito, Y. Okamoto: *Journal of Chromatography B*, **2008**, 875, 2.

BIOSZERVETLEN ÉS KOORDINÁCIÓS KÉMIA SZEKCIÓ

AZ IZOSZACHARINÁT ÉS LAKTÁT IONOK SEMLEGES ÉS LÚGOS KÉMHA-TÁSÚ OLDATOKBAN KÉPZŐDŐ KALCIUMKOMPLEXEINEK ÖSSZE-HASONLÍTÁSA

Böszörményi Éva¹, Dudás Csilla¹, Kutus Bence¹, Pálinkó István², Sipos Pál¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék,
6720 Szeged, Dóm tér 7

²Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8

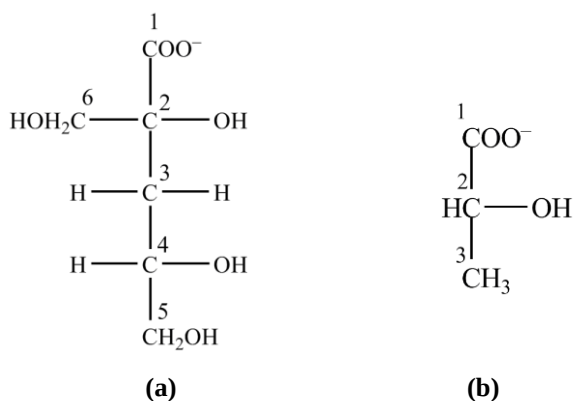
Bevezetés

A polihidroxi-karbonsavak fontos szerepet játszanak különböző ipari és mezőgazdasági folyamatokban, pl. az élelmiszeripar^[1] és a gyógyszeripar^[2,3] területén. Az analitikai tisztaságú α -D-izoszacharinsav (HIsa) piaci ára igen magas, viselkedését ezért gyakran hasonló szerkezeti elemeket tartalmazó molekulákkal modellezzik.

A laktát (Lac⁻) az α -D-izoszacharinát (Isa⁻) egyik modellvegyületének tekinthető (1. ábra), és ennek megfelelően kémiai jellemzőik is mutatnak hasonlóságokat. Semleges közegben a laktát kis stabilitású kalciumkomplexeket képez^[4], a karboxilát és a hidroxil csoporton keresztül koordinálódik a fémionhoz.^[5] Eddigi kutatásaink alapján az izoszacharinátra is ez jellemző azonos körülmények között.

Irodalmi adatok alapján az izoszacharinsav savi disszociációs állandója $3,27 \pm 0,01$ ^[6] ill. $3,65 \pm 0,05$ ^[7]; ugyanez az adat a laktátra $3,45 \pm 0,03$ ^[8]. A laktát komplexképző tulajdonságai különböző fémionokkal viszonylag jól feltérképezettek^[5,8], azonban lúgos közegbeli viselkedéséről kevés információ áll rendelkezésre. Tudomásunk szerint eddig nem készült komplexképző tulajdonságait az izoszacharinátra jellemző tulajdonságokkal összehasonlító tanulmány.

1. ábra: Az α -D-izoszacharinát (a), és a DL-laktát (b) szerkezeti képlete



Kísérleti rész

A semleges közegű potenciometriás titrálásokat egy Metrohm Titrando 888 automata titrálóberendezéssel végeztük. A mérések során a hozzáadott titráló oldat térfogatának függvényében regisztráltuk az elektródok között fellépő egyensúlyi potenciálkülönbséget. A méréseket egy kombinált kalcium-ionszelektív elektróddal (Ca-ISE) követtük. Az elektród kalibrációja során 45 ml $1,015 \times 10^{-4}$ M CaCl_2 oldatot titráltunk 0,2030 M CaCl_2 -oldattal, az ionerősséget NaCl-dal 4 M-ra állítottuk be mind a titrált, mind a titráló oldatban.

A Ca^{2+} - Lac^- -rendszer semleges közegbeli viselkedését ^{13}C NMR spektroszkópiával is vizsgáltuk. Olyan oldatok ^{13}C NMR spektrumát rögzítettük, melyekben a $[\text{Lac}^-]_{\text{T}} = 0,321$ M volt, a $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T}}$ -t pedig szisztematikusan növeltük. A mérések során állandó, 4 M ionerősséget állítottunk be NaCl-dal

A Lac^- alkoholos hidroxil csoportjának lúgos közegben lejátszódó deprotonálódását ^{13}C NMR spektroszkópiával vizsgáltuk. A mérésekhez olyan oldatsorozatot készítettünk, melyben a laktát teljes (analitikai) koncentrációja, $[\text{Lac}^-]_{\text{T}}$ állandó volt, míg a $[\text{OH}^-]_{\text{T}}$ szisztematikusan nőtt. Az ionerősséget minden oldat esetén 4 M-ra állítottuk NaCl segítségével.

Az elkészített oldatokról a ^{13}C NMR spektrumokat egy Bruker Avance DRX 500 NMR spektrométerrel vettük fel.

Eredmények és értékelésük

A semleges közegben képződő Ca-Lac komplex(ek) stabilitási állandójának meghatározása céljából Ca-ISE potenciometriás titrálásokat végeztünk. A titrálásokat a műszer kalibrálása után három különböző $[\text{Lac}^-]_{\text{T}}$ mellett végeztük el. Minden esetben 45 ml oldatot titráltunk, melyekben $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T},0} = 1,015 \times 10^{-4}$ M és $[\text{Lac}^-]_{\text{T},0} = 0,1050; 0,2400; 0,4800$ M volt. A mért $\log([\text{Ca}^{2+}]/\text{M})$ értékeket (ahol $[\text{Ca}^{2+}]$ az oldatban lévő szabad kalciumionok koncentrációja) a hozzáadott CaCl_2 térfogatának függvényében ábrázoltuk. Az illesztést a *PSEQUAD* programmal valósítottuk meg.

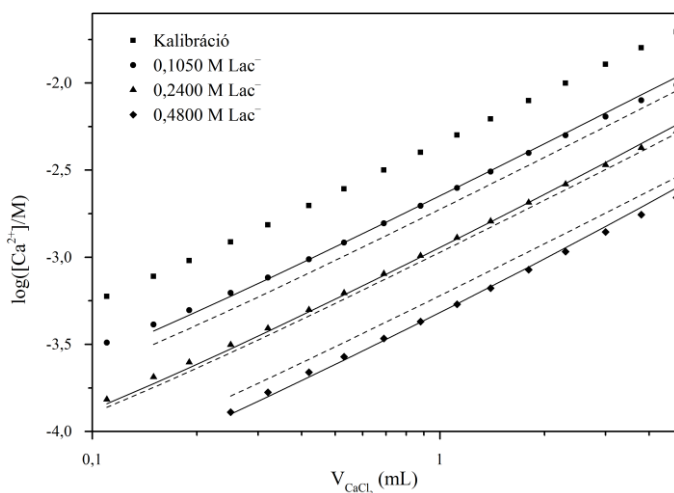
A mért és számított értékek közötti kezdeti, $0,66 \log([\text{Ca}^{2+}]/\text{M})$ egységnyi átlagos eltérés 0,074-re csökken a CaLac^+ komplex figyelembe vételével (2. ábra, szaggatott vonal). Az így számított stabilitási állandó a $\text{Ca}^{2+} + \text{Lac}^- = \text{CaLac}^+$ folyamatra $\log K = 1,14 \pm 0,02$, ahol $K = [\text{CaLac}^+]/([\text{Ca}^{2+}][\text{Lac}^-])$. Ez az eltérés 0,022-re csökkenthető a CaLac^+ és CaLac_2^0 komplexek egyidejű illesztésével (2. ábra, folytonos vonal). Az így kapott stabilitási szorzatok: $\log K_{1,1} = 0,89 \pm 0,02$ és $\log \beta_{1,2} = 1,34 \pm 0,02$; itt $\beta_{1,2} = [\text{CaLac}_2^0]/([\text{Ca}^{2+}][\text{Lac}^-]^2)$.

A Ca^{2+} - Lac^- -rendszert ^{13}C NMR spektroszkópiával is vizsgáltuk. Az oldatokban $[\text{Lac}^-]_{\text{T}} = 0,321$ M volt, a $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T}} = 0,000$ - $1,029$ M között változott. A mért kémiai eltolódásokat (δ) a $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T}}$ függvényében itt is a *PSEQUAD* programmal illesztettük meg. A stabilitási szorzat és a komplex C-atomjainak határeltolódása közötti nagyfokú korreláció miatt a képződő komplexek stabilitási szorzatát nem volt lehetséges meghatározni. A Ca-ISE potenciometriás mérésekből számított stabilitási állandókat lerögzítve azonban azt a megállapítást tehetjük, hogy míg csak a CaLac^+ komplex figyelembe vételével számított eltolódások (3. ábra, szaggatott vonal) esetén a mért és számított értékek közötti átlagos eltérés 0,04 ppm, addig a CaLac^+ és CaLac_2^0 komplexet egyidejűleg bevéve a modellbe (3.

ábra, folytonos vonal) a számított eltérés 0,008 ppm-re csökken. Ezen mérések megerősítik a Ca-ISE potenciometriás mérések eredményét, azaz a mért értékek a CaLac_2^0 komplex figyelembe vétele nélkül nem írhatók le kielégítő pontossággal.

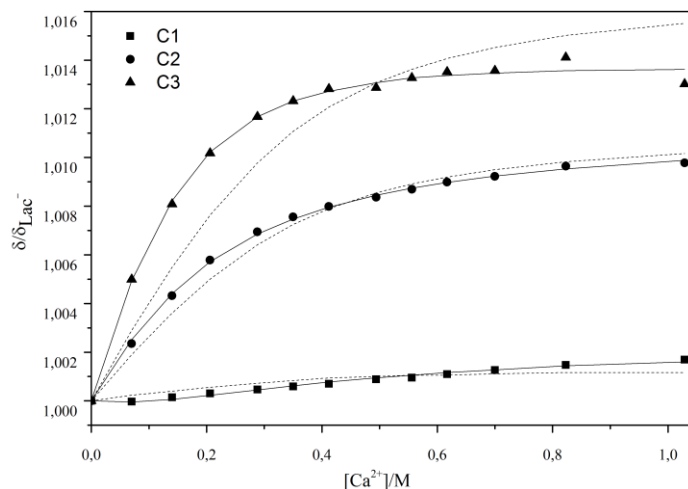
Mindezen eredményeket a Ca^{2+} - Isa^- -rendszerrel összehasonlítva megállapítható, hogy a Lac^- az Isa^- -hoz hasonlóan kis stabilitású 1:1 összetételű Ca^{2+} -komplexet képez ($\log K_{\text{CaIsa}^+} = 1,12$)^[9], azonban a Lac^- esetében (az Isa^- -val ellentétben) 1:2 összetételű CaLac_2^0 komplex is képződik. Ezt irodalmi adatok is igazolják. Verbeek és munkatársai mérései alapján a CaLac^+ komplex stabilitási állandója $K_{1,1}=0,92$ ^[10], míg $\text{Ca}(\text{Lac})_2$ komplexé $K_{1,2}=1,62$ ^[10]. Masone és kutatócsoportja is hasonló értékeket határozott meg az említett stabilitási állandókra: $K_{1,1}=0,90$ ^[11] $K_{1,2}=1,24$ ^[11].

2. ábra: Semleges közegű Ca-ISE potenciometriás titrálási görbék; $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T},0} = 1,015 \times 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{Lac}^-]_{\text{T},0} = 0,1050\text{-}0,4800$, $V_0 = 45 \text{ ml}$, titráló oldat: $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T}} = 0,2030 \text{ M}$; $I = 4 \text{ M (NaCl)}$, $T = (25,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$

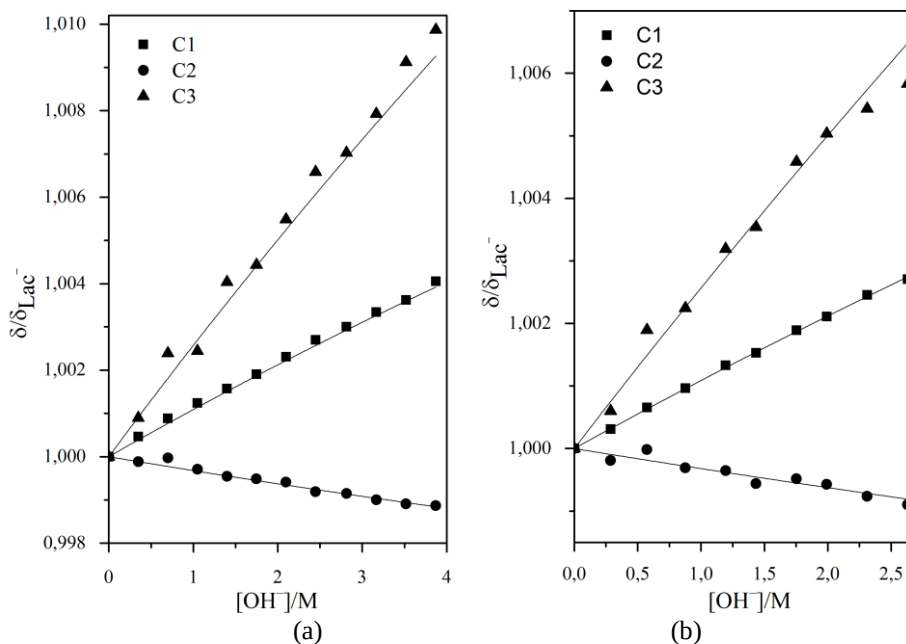


A Lac^- OH-csoportjának lúgos közegben végbemenő deprotonálódását ^{13}C NMR spektroszkópiával vizsgáltuk. A deprotonálódási állandó meghatározására olyan oldatsorozatot készítettünk, melyekben a $[\text{Lac}^-]_{\text{T}} = 0,0960 \text{ M}$ ill. $0,1525 \text{ M}$, a $[\text{OH}^-]_{\text{T}}$ -t pedig szisztematikusan növeltük. A mért ^{13}C NMR kémiai eltolódásokat a $[\text{OH}^-]_{\text{T}}$ függvényében a *PSEQUAD* programmal illesztettük meg. A Lac^- szénatomjainak határeltolódására normált ^{13}C NMR kémiai eltolódások a $[\text{OH}^-]_{\text{T}}$ függvényében a 4. ábrán láthatók.

3. ábra: A Lac^- szénatomjainak ^{13}C NMR kémiai eltolódásai (a Lac^- határeltolódására normálva) a $[\text{Ca}^{2+}]_T$ függvényében, $[\text{Lac}^-]_T = 0,321 \text{ M}$, $I = 4 \text{ M}$ (NaCl), $T = (25 \pm 1) ^\circ\text{C}$



4. ábra: $[\text{Lac}^-]_T = 0,0960 \text{ M}$ (a) és $0,1525 \text{ M}$ (b) oldatok normalizált ^{13}C NMR kémiai eltolódásai a $[\text{OH}^-]_T$ függvényében, $I = 4 \text{ M}$ (NaCl), $T = (25 \pm 1) ^\circ\text{C}$ (a szimbólumok a mért adatok, a folytonos vonalak az illesztett görbék)



A mért értékekre illesztett görbék alapján a Lac^- alkoholos OH-csoportjának deprotonálódási állandója $\text{p}K = 15,6 \pm 0,2$ a $\text{Lac}^- = \text{LacH}_{-1}^{2-} + \text{H}^+$ folyamatra, ahol

$K = [\text{LacH}_{-1}^{2-}][\text{H}^+]/[\text{Lac}^-]$. A LacH_{-1}^{2-} kis mértékű képződése miatt ($[\text{OH}^-]_{\text{T}} = 3,9 \text{ M}$ esetén is csak 10 %) a meghatározott deprotonálódási állandó bizonytalansága meglehetősen nagy. Az Isa^- alkoholos OH-csoportjának deprotonálódási állandója $\text{p}K = 14,5^{[9]}$. Ezek alapján megállapítható, hogy a Lac^- gyengébb sav, mint az Isa^- , deprotonálódási állandója egy nagyságrenddel nagyobb, mint az Isa^- -é.

Összefoglalás

Semleges közegű Ca-ISE potenciometriás titrálások alapján a $\text{Lac}^- \text{Ca}^{2+}$ -ionok jelenlétében $I = 4 \text{ M}$ ionerősségen CaLac^+ és CaLac_2^0 összetételű komplexeket képez, melyek stabilitási szorzata $\log K_{1,1} = 0,89 \pm 0,02$ és $\log \beta_{1,2} = 1,34 \pm 0,02$. Az Isa^- -val összehasonlítva megállapítható, hogy mindkét ligandum kis stabilitású 1:1 összetételű komplexet képez, az Isa^- esetében azonban CaIsa_2^0 összetételű komplex képződése nem mutatható ki. A CaLac_2^0 komplex képződését ^{13}C NMR mérésekkel is bizonyítottuk.

A Lac^- alkoholos OH-csoportjának deprotonálódását ^{13}C NMR spektroszkópiával vizsgáltuk. A $[\text{OH}^-]_{\text{T}}$ szisztematikus növelése mellett felvett ^{13}C NMR spektrumokból meghatározott disszociációs állandó: $\text{p}K = 15,6 \pm 0,2$, mely az Isa^- -ra jellemző $\text{p}K = 14,5$ értéknél egy nagyságrenddel nagyobb, azaz a Lac^- nehezebben deprotonálható, gyengébb sav, mint az Isa^- . Ez az igen gyengén savas karakter előreláthatóan megnehezíti a laktát és a calcium ionok között lúgos közegben létrejövő kölcsönhatások kísérleti tanulmányozását; az ennek tisztázását célzó mérések jelenleg is folyamatban vannak.

Köszönetnyilvánítás

A kutatásokat az NKFIH K 124265 számú pályázat támogatásával végeztük, amiért a Szerzők köszönetet mondanak.



AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA UNKP-17-2 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

Irodalomjegyzék

- [1] C. Phadungath, L. E. Metzger, *Journal of Dairy Science*, **2011** (94) 4843-4849
- [2] G. Gerstner, *Innovations in Food Technology*, **2002** (16) 2-3
- [3] Y. Sakata, S. Shiraishi, M. Otsuka, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2005** (46) 135-141
- [4] R. Portanova, L. H. J. Lajunen, M. Tolazzi, J. Piispanen, *Pure and Applied Chemistry*, **2003** (75) 495-540
- [5] A. Kondoh, T. Oi, Z. *Naturforsch*, **1997** (52) 351-357
- [6] Cho H., Rai D., Hess N. J., Xia Y., Rao L.; *Journal of Solution Chemistry*, **2003** (32) 691-702
- [7] Rao L., Garnov A.Y., Rai D., Xia Y., Moore R. C.; *Radiochimica Acta*, **2004** (92) 575-581
- [8] J. Piispanen, L. H. J. Launen, *Acta Chemica Scandinavia*, **1995** (49) 235-240
- [9] Cs. Dudás, B. Kutus, É. Böszörményi, G. Peintler, Z. Kele, I. Pálkök, P. Sipos, *Dalton Transactions*, nyomdában, DOI: 10.1039/C7DT03120C

- [10] F. Verbeek, H. Thun, *Anal. Chim. Acta*, **1965** (33) 378
- [11] M. Masone, M. Vicedomini, *Ann. Chim. (Rome)*, **1981** (71) 517

RÁKELLENES HATÁSÚ ORGANORUTÉNÍUM- ÉS ORGANORÓDIUM-KOMPLEXEK BIOSPECIÁCIÓJA

Dömötör Orsolya¹, Jelena M. Poljarević^{1,2}, Enyedy Éva A.¹

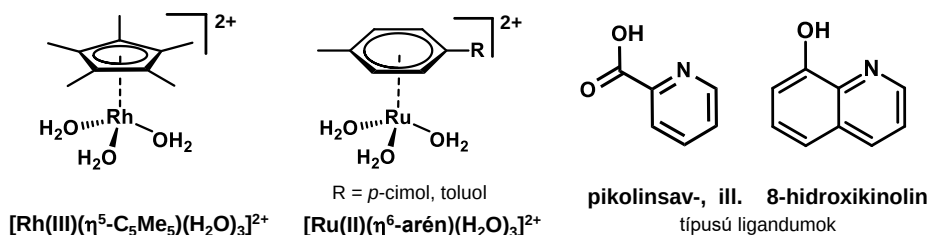
¹Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720, Dóm tér 7,
Szeged

²Faculty of Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12-16, 11000 Belgrád,
Szerbia

Az elmúlt évtizedekben intenzív kutatások folynak rákellenes hatású félszendvics típusú organoruténium(II)-komplexek kifejlesztésére; közülük a RAED és RAPTA-komplexekkel már számos *in vitro* vizsgálat, ill. *in vivo* állatkísérlet folyt.^[1-3] Továbbá nagyszámú rokon Os(II)-, Rh(III)- és Ir(III)-komplex előállítására és humán rákos sejtvonalalok való tesztelésére is sor került. Az említett fémkomplexek oldategyensúlyi, ill. biospeciációjának vizsgálatára azonban alig találunk példát az irodalomban, holott a racionális hatóanyag tervezés érdekében elengedhetetlen ismerni az egyes fémkomplexek biológiai környezetben való előfordulási formáit, transzformációs folyamatait és ezen folyamatok időbeliségét.^[4,5]

Korábbi munkánk során különböző kétfogú (O,O) (O,S) (O,N) és (N,N) ligandumok Rh(III)(η^5 -C₅Me₅) komplexeinek oldatkémiai tulajdonságait jellemeztük. Továbbá hasonló vizsgálatokat végeztünk Ru(II)(η^6 -*p*-cimol) (O,O) (O,N) donor ligandumokkal képzett komplexeivel is.^[6]

Jelen előadás keretében változatosan szubsztituált (O,N) donor piridin-2-karboxilsav (pikolinsav) és 8-hidroxikinolin típusú ligandumok Rh(III)(η^5 -C₅Me₅), Ru(II)(η^6 -*p*-cimol) és Ru(II)(η^6 -toluol) fémorganikus kationokkal képzett komplexeinek viselkedését mutatjuk be. Jellemezzük a komplexek szilárd fázisú szerkezetét, oldatbeli stabilitását, a H₂O/Cl⁻-csere egyensúlyi folyamatait és néhány esetben a humán szérum albuminnal való kölcsönhatását. Alapvetően arra a kérdésre keressük a választ, hogy ezen tulajdonságok hogyan és milyen mértékben befolyásolják ezen organoródiom-, ill. organoruténium komplexek változatos antiproliferatív hatását.



Köszönetnyilvánítás: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 (E.É.A és D.O.) kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült. GINOP-2.3.2-15-2016-00038; NKFIÁ F124240.

[1] B.S. Murray et al., *Coordination Chemistry Reviews*, **2016** (306) 86-114.

- [2] A. Weiss et al., *Chemical Science*, **2014** (5) 4742-4748.
- [3] C. Mu, C.J. Walsby, *Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd., **2014** pp. 405-437.
- [4] D.C. Crans et al., *Inorganic Chemistry*, **2013** (52) 12181-12183.
- [5] A.M. Pizarro et al., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2010** (32) 21-56.
- [6] O. Dömötör et al., *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2014** (134) 57-65.; É. A. Enyedy et al., *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2015** (152) 93-103.; C. M. Hackl et al., *Chemistry - A European Journal*, **2016** (22) 17269-17281.; É. A. Enyedy et al., *Journal of Coordination Chemistry*, **2015** (68) 1583-1601.; Éva Sija et al., *Polyhedron* **2014** (67) 51-58.

CINKUJJ FEHÉRJÉK ÁTALAKÍTÁSA MESTERSÉGES METALLONUKLEÁZOKKÁ Ni(II) IONOK SEGÍTSÉGÉVEL

Hajdu Bálint¹, Csipak Brigitta¹, Czene Anikó², Agnieszka Belczyk-Ciesielska³, Aleksandra Sparavier³, Masamitsu Asaka⁴, Kyosuke Nagata⁴, Wojciech Bal³, Gyurcsik Béla¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720, Szeged, Dóm tér 7.

²MTA-SZTE Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport, 6720, Szeged, Dóm tér 7.

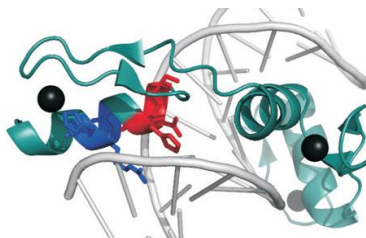
³Institute of Biochemistry and Biophysics, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

⁴Nagata Special Laboratory, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan

A cinkujjak moduláris felépítésű specifikus DNS kötő fehérjék, melyek oly módon tervezhetők, hogy szinte bármilyen kívánt DNS-bázis szakaszt felismerjenek. Ezáltal specifikus DNS módosító eszközökké is átalakíthatók, mint a cinkujj-nukleázok.^[1]

Az elmúlt években felfedezték, hogy a (Ser/Thr)XaaHis aminosav szekvenciát tartalmazó fehérjék Cu²⁺ vagy Ni²⁺ ionokkal specifikusan elhasíthatók (Xaa bármilyen aminosav lehet). A hidrolitikus folyamatban hátramaradó C-terminális hasítási termék N-terminális végén egy síknégyzetes fémkomplex alakul ki.^[2] Ez a komplex korábbi ismereteink alapján képes lehet DNS szekvenciák specifikus hasítására,^[3] így a két kísérlet kombinációja specifikus nukleázok *in situ* előállításához vezethet. Kutatásunk célja egy ilyen cinkujj-alapú metallonukleáz előállítása és tanulmányozása volt.

1. ábra cinkujj fehérje-Ni(II) komplex DNS-hez koordinálódva



Sikerült specifikus peptidhidrolízist előidéznem Ni²⁺-ionokkal a vizsgált cinktartalmú fehérjében. Igazoltam, hogy a hasítás során kialakult fehérje-Ni(II) komplexben a cinkujj motívumok szerkezete ép és azok továbbra is képesek megkötni DNS célszekvenciájukat. Tanulmányoztam a DNS-cinkujj kötés specifikusságát. Megkezdtem a fehérje-Ni(II) komplex kölcsönhatásának vizsgálatát DNS-sel. A kísérletek során gélelektroforézist, cirkuláris dikroizmus spektroszkópiát, valamint különféle tömegspektrometriás módszereket alkalmaztam.

[1] Y.G. Kim, J. Cha, S. Chandrasegaran; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **1996** (93) 1156-1160.

[2] E. Kopera, A. Krezel, A.M. Protas, A. Belczyk, A. Bonna, A. Wysłouch-Cieszyńska, J. Poznański, W.Bal; *Inorganic Chemistry*, **2010** (49) 6636-6645.

[3] E. C. Long, *Accounts of Chemical Research*, **1999** (10) 827-836.

AZ N-TERMINÁLIS AMINOSAVAK LEHETSÉGES SZEREPÉNEK MEGISMERÉSE AZ NColE7 METALLONUKLEÁZBAN

Hermann Enikő¹, Gyurcsik Béla¹, Weber Edit²

¹SZTE, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 7.

²SZTE, Gyógyszeranalitikai Intézet, 6720 Szeged, Somogyi u. 4.

A Colicin E7 (ColE7) nukleáz doménjének (NColE7) tulajdonságai az enzim pozitív allosztérikus szabályozására adnak lehetőséget, mivel az NColE7 aktív központja annak C-terminális végén található, ám az N-terminálisan csonkított változataiban megszűnik, vagy jelentősen csökken a DNS hasító képesség. ^[1] Az MTA-SZTE Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportban a fentiek miatt tanulmányozzák az NColE7 enzimet újszerű mesterséges nukleázok előállítására céljából.

Munkánk során célul tűztük ki az NColE7 nukleáz N-terminális szekvenciájában található aminosavak szerepének pontosabb megismerését az NColE7 DNS hasításának mechanizmusában. Ennek folyamán vizsgáltuk az N-terminálisan csonkított NColE7 alapú nukleázok DNS hasításának időfüggését, in vitro kísérletekben. A C127 fehérjét, amelynek az NColE7-hez képest hiányzik négy N-terminális aminosava, további kísérletekben is megvizsgáltuk úgy, hogy a fehérje mellé oldatként hozzáadtuk az N-terminális végről hiányzó KRNK tetrapeptidet, más mérésekben pedig a négy N-terminális aminosav közül a mechanizmus szempontjából legfontosabbnak ítélt arginint (R), és vizsgáltuk ennek hatását az enzim aktivitására. A fentieket plazmid DNS hasítását megfigyelve követtük, és agaróz gélelektroforézis segítségével tettük láthatóvá az eredményeinket.

Az NColE7 és a C127 fehérjék szerkezetét korábban csak röntgenkristallográfiás mérések segítségével állapították meg. Az oldatbeli szerkezet megismerése, és az esetleges szerkezeti különbségek megállapítása érdekében a fent említett két enzimet NMR spektroszkópia segítségével is megvizsgáltuk. Ennek során elvégeztük az NColE7 háromdimenziós NMR spektrumában kapott jelek hozzárendelését. Ezek alapján meghatároztuk mindkét enzimben az egyes láncrészeket valószínűsíthető másodlagos szerkezetét, és következtetéseket vontunk le szerkezetük stabilitására nézve.

- [1] A. Czene, E. Németh, I. G. Zóka, N. I. Jakab-Simon, T. Körtvélyesi, K. Nagata, H. E. M. Christensen, B. Gyurcsik, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **2013**, 18 (3), 309-321

A TRPV1-ARD ÉS A KALMODULIN INTERAKCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

Horváth Ádám¹, Szakonyi Gerda¹, Csipak Brigitta¹, Martinek Tamás¹

¹Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszeranalitikai Intézet, 6720, Szeged, Somogyi u. 4.

A fájdalom talán az egyik legmeghatározóbb és legnagyobb jelentőséggel bíró emberi érzetnek tekinthető, így nem meglepő, hogy annak csillapítása mindig is a gyógyító tevékenység fókuszában áll. Vannak azonban olyan fájdalmak, amelyeket a klasszikus gyógyszerekkel sem lehet megfelelően csillapítani. Ebbe a típusba tartozik a központi idegrendszer patológiás elváltozásai miatt kialakuló, úgynevezett neuropátiás fájdalom. Ez az állapot különböző nem fertőző krónikus betegségek, mint például a diabetes mellitus, az osteoarthritis, autoimmun betegségek, daganatos kórképek, vírus vagy az idegrendszert ért traumák miatt alakulhat ki.^[1]

A neuropátiás fájdalom kialakulásának mechanizmusában szerepet játszik a kapszaicin receptor néven is ismert fehérje, ami a TRP szupercsalád „Vanilloid” alcsaládjába tartozó nem szelektív kationcsatorna, amely hat transzmembrán régióval rendelkezik, és a hidrofíli oldalláncokat tartalmazó 5. és 6. doménje között található a kationok számára átjárható pórus.^[2-3] A TRPV1-nek mind az N-, mind a C-terminális régiója intracellulárisan helyezkedik el, amelyeken különböző ligandkötő régiók találhatók.

A kapszaicin receptor N-, és C-terminális régiójához is kötődik a kalmodulin, amely egy 148 aminosavból álló kb. 17 kDa tömegű, negatív felületi töltéssel rendelkező fehérje. Szerepét tekintve befolyásolja a sejtek Ca^{2+} -homeosztázisát, valamint a TRPV1 receptor szentizációs/deszzenzitizációs folyamataiban szerepel.

Munkánk során célul tűztük ki, hogy a TRPV1-ARD és kalmodulin fehérjéket koexpresszióval fejezzük ki, majd a megfelelő tisztítási módszer kidolgozása után a köztük lévő interakciót vizsgáljuk. További célunk a fehérjekomplex kristályosítása, majd szerkezetvizsgálata, és a komplex kialakulását befolyásoló tényezők meghatározása.



EMBERI ERŐFORRÁSOK
MINISZTERIUMA

AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA UNKP-17- 2
KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK
TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

- [1] James N. Campbell and Richard A. Meyer; Neuron. **2006** (52), 77–92.
- [2] Clapham DE; Nature, **2003** (426), 517-524
- [3] Antonio Ferrer-Montiel, Carolina García-Martínez, Cruz Morenilla-Palao, Nuria García-Sanz, Asia Fernández-Carvajal, Gregorio Fernández-Ballester and Rosa Planells-Cases; European Journal of Biochemistry, **2004** (271), 1820–1826

MAGNÉZIUM- ÉS GLÜKONÁTIONOK KÖZTI KOMPLEX-KÉPZŐDÉS VIZSGÁLATA NAGY IONERŐSSÉGŰ OLDATOKBAN

**Kutus Bence^{1,2}, Orbán Eszter¹, Buckó Ákos³, Pálinkó István², Sipos Pál¹,
Peintler Gábor³**

¹SZTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 7.

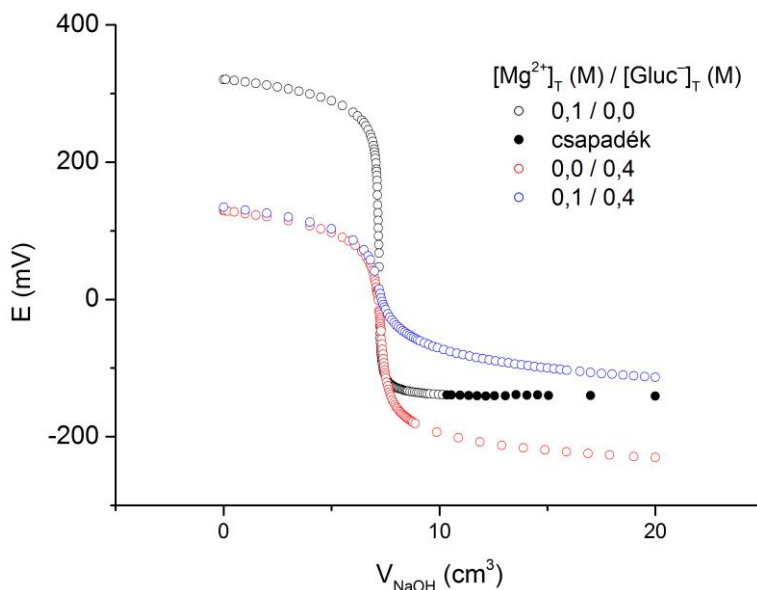
²SZTE Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.

³SZTE Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

A kis és közepes aktivitású radioaktív hulladékok tárolásának egyik lehetősége sóbányákban történő elhelyezés (pl. Németországban). Egy esetleges vízbeszivárgás során képződő, NaCl-ot és MgCl₂-ot nagy koncentrációban tartalmazó oldat (pH = 8–10)^[1] a betontárolók belsejébe jutva elősegítheti a radioaktív fémionok környezetbe jutását. Oldhatóságnövelő hatásuk révén ezt a folyamatot elősegítik a különböző komplexképző ligandumok, például a cement adalékanyagaként használt nátrium-glükonát (NaGluc)^[2]. A glükonát Mg²⁺-ionnal való kölcsönhatását semleges közegben vizsgálták,^[3–5] az enyhén lúgos oldatokban fennálló egyensúlyok azonban nem ismertek.

Kutatócsoportunkban a Mg²⁺- és Gluc⁻-ionok között lejátszódó egyensúlyi folyamatokat vizsgáltuk 25 °C-on, 4 M ionerősségen és pH = 2–10 között. A csak fémiont és csak ligandumot, valamint a mindkét komponenst tartalmazó oldatok titrálási görbéit az 1. ábra mutatja be.

1. ábra: A Mg²⁺–Gluc⁻–OH⁻ rendszer titrálási görbéi (T = 25 °C, I = 4 M). A MgCl₂ és NaGluc koncentrációját az egyes oldatokban a jelmagyarázat tartalmazza; a titráló oldat 0,05 M NaOH, míg a kiindulási térfogat 70 cm³ volt minden esetben.



Az ábra alapján jól látható, hogy a MgCl_2 -ot és NaGluc -ot is tartalmazó oldat esetén a másik két rendszerhez képest jelentős mértékű a cellapotenciál növekedése, azaz a pH csökkenése; ez a változás $\text{Mg}^{2+}\text{-Gluc}^-\text{-OH}^-$ komplex(ek) képződésével magyarázható. Ezt az oldatot elkészítettük frissen leválasztott Mg(OH)_2 csapadékból kiindulva is. A NaGluc hozzáadásakor a csapadék visszaoldódását tapasztaltuk, ami valódi komplexképződésre utal. A kérdéses pH-tartományban felvett ^1H NMR-spektrumok alapján azonban a Gluc^-OH -csoportja nem deprotonálódik, tehát az észlelt pH-csökkenés a komplexben lévő fémion hidrolízisének a következménye.

Az említett pH-függő titrálások mellett magnéziumfüggő potenciometriás, valamint ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiai méréseket is végrehajtottunk. A görbék együttes értékelése alapján meghatároztuk a képződő komplexek összetételét, stabilitási állandóját, illetve a glükonácion protonálódási állandóját.

A kutatás az Új Nemzeti Kiválóság Program UNKP-17-3-IV-SZTE-19 és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFIH K 124265 pályázata segítségével valósult meg.

- [1] C. Bube, V. Metz, E. Bohnert, K. Garbev, D. Schild, B. Kienzler, *Physics and Chemistry of the Earth*, **2013** (64) 87–94.
- [2] S. Ramachandran, P. Fontanille, A. Pandey, C. Larroche, *Food Technol. Biotech.*, **2006** (2) 185–195.
- [3] R. K. Cannan, A. Kibrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **1938** (60), 2314–2320.
- [4] W. R. Carper, D. B. Coffin, J. R. Addis, *Spectrochim. Acta*, **1989** (45A), 391–392.
- [5] G. D. Bailey, W. R. Carper, *J. Inorg. Biochem.*, **1993** (52), 99–108.

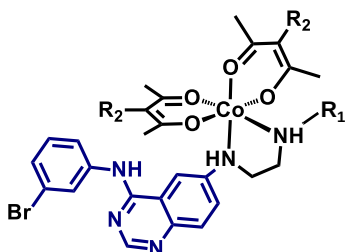
HIPOXIA-AKTIVÁLT Co(III)-KOMPLEXEK OLDATKÉMIAJÁNAK ÉS HUMÁN SZÉRUM ALBUMINNAL VALÓ KÖLCSÖNHATÁSUK VIZSGÁLATA

**Pósa Vivien¹, Dömötör Orsolya¹, Christian R. Kowol²,
Bernhard K. Keppler², Enyedy Éva Anna¹**

¹ Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

² Institute of Inorganic Chemistry, University of Vienna, Austria

A sejtek azáltal szabályozzák a bennük és környezetükben zajló folyamatok működését, hogy olyan jelátvivő molekulákat termelnek, amelyeket más sejtek receptorai érzékelni tudnak. Az epidermális növekedési faktor és receptorának (EGFR) kapcsolódásakor a továbbított üzenet fokozott sejtosztódást eredményez. Az EGFR rákos sejtek felszínén fokozott mértékben van jelen. Számos EGFR inhibitor gyógyszermolekula van már klinikai alkalmazásban.



komplex	R ₁	R ₂
(R-en)(acac) ₂	H	H
(R-en)(acac') ₂	H	CH ₃
(R-en')(acac) ₂	CH ₃	H
(R-en')(acac') ₂	CH ₃	CH ₃

Az általam vizsgált [Co(III)(N,N)(acac')₂]Cl komplexek (N,N) donoratomokat tartalmazó aktív ligandumai ilyen EGFR-inhibitor származékok (acac' = (metil-) acetilacetone). A feltételezett hatásmechanizmusuk alapján ezek a kinetikailag inert Co(III)-komplexek a rákos szövetek oxigénhiányos (hipoxiás) környezetében redukálódnak. Az így képződő labilis Co(II)-komplexek kisebb stabilitásúak, így valószínű a fémkomplexek disszociációja és az aktív EGFR-inhibitor hatóanyag szabaddá válik [1]. Munkánk során jellemeztük a komplexek lipofilitását, redoxi viselkedését ciklikus voltammetria, valamint UV-látható spektrofotometria segítségével fiziológias redukálószeres (aszcorbinsav, glutation) jelenlétében.

További alapvető kérdés a redukció során képződő Co(II)-komplexek vizes oldatbeli stabilitása, mivel a rákos szövetekben feltételezhetően ez a redukált komplex alakul ki. Ezen kérdés megválaszolására két Co(II) – acac – (N,N) vegyes ligandumú rendszert vizsgáltuk pH-potenciometriás módszerrel ((N,N) = egy EGFR-inhibitor vagy N-metil-etiléndiamin, illetve N-fenil-etiléndiamin modell ligandum).

Fontos kérdés egy potenciális gyógyszer vizsgálatokor a hatóanyag sorsa a szervezetbe kerüléskor (farmakokinetika). A vészérum alkotókkal való kölcsönhatás alapvetően befolyásolhatja a szervezetben való tartózkodási időt, ugyanakkor a célba juttatást is hatékonyan segítheti. Munkánk során az egyik kiválasztott Co(III)-komplexnek, és (N,N) ligandumának humán szérum albuminnal való kölcsönhatását is vizsgáltuk, mivel ez a vérben legnagyobb koncentrációban megtalálható szállító fehérje. Ezen kölcsönhatás vizsgálatára spektrofotometriás módszereket alkalmaztam: közvetlen-, ill. kötőhely-

marker kizorításos méréseket végeztem. A választott Co(III)-komplex és aktív hatóanyagának albuminnal való kölcsönhatását néhány már forgalomban lévő EGFR-inhibitor molekulával is összehasonlítottuk.

[1] C. Karthaler-Benbakka, D. Groza, K. Kryeziu, V. Pichler, A. Roller, W. Berger, P. Heffeter, C. R. Kowol, *Angewandte Chemie International Edition*, **2014** (53), 12930-12935.

Köszönetnyilvánítás: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-4 (E.É.A) és UNKP-17-2 (P.V) kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült. GINOP-2.3.2-15-2016-00038; NKFI F124240; Magyar-Oszták TÉT_15-1-2016-0024.

FIZIKAI KÉMIA II. SZEKCIÓ

AUTOKATALITIKUS KÉMIAI REAKCIÓ ÉS SZERVETLEN NANOGÖMBÖK KÖLCÖNHATÁSA

Lantos Emese¹, Nirmali Prabha Das¹, Tóth Ágota¹, Horváth Dezső²

¹Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

²Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

Munkánk során két, merőben eltérő területet ötvöztünk - a nemlineáris dinamikát és a nanotechnológiát. A nemlineáris dinamika a mintázatképződéssel járó folyamatok vizsgálatára helyezi a hangsúlyt, amely mindig valamilyen transzportfolyamat és autokatalitikus reakció együtteseként valósul meg. A mintázatok lehetnek egészen egyszerűek, mint például a reakciófront, mely a reaktánsok és a termékek között kialakuló éles határvonal, valamint egészen bonyolultak is, gondoljunk például az állatok kültakarójára! Mindezek mellett szert kellett tennünk nanotechnológiai ismeretekre is, amely napjaink egyik leginnovatívabb tudományterületének számít.

Méréseink során különböző anyagú szervetlen nanogömbök hatását vizsgáltuk kloritión-tetratationácion, hidrogénionra nézve autokatalitikus, reakció frontsebességére agaróz gélmátrixban. A gélmátrix alkalmazásával kiküszöböltük a konvekciót, kizárólag a reakció és a diffúzió kölcsönhatása révén létrejövő kémiai frontot^[1] hoztuk létre. Mivel a folyamat hidrogénionokra nézve autokatalitikus, a reakció eltarthatósága érdekében nátrium-hidroxid hozzáadásával kerültük el a spontán frontiniciálódást. A folyamatot brómfenolkék indikátorral tettük láthatóvá, ugyanis azokban a tartományokban, ahol már lejátszódott a reakció az indikátor citromsárga színt ölt, a többiben pedig kéket. A gél polimerizálódását követően sav segítségével indítottuk a reakciófrontot és számítógépezérelt képfeldolgozórendszer segítségével követtük a folyamatot. A mérésekből meghatároztuk a front terjedési sebességét. A különböző típusú üreges nanogömböknek a reakcióval való kölcsönhatását mennyiségileg a front sebességében bekövetkezett változásával jellemeztük. A nanogömbök sav-bázis tulajdonságait pH-metriás titrálás alkalmazásával határoztuk meg.

Jelentős frontsebességbeli változást az aminocsoporttal funkcionizált szilika nanogömbök^[2] eredményeztek, hiszen az aminocsoportok protonmegkötő hatása végett csökkent a termelődő autokatalizátor mennyisége a gélben, és ennek megfelelően a front terjedése is lassult. Megállapítottuk, hogy kis mértékben növelve a gélbe juttatott aminocsoporttal funkcionizált nanogömbök mennyiségét, a frontsebesség szignifikánsan csökkent.

[1] D. Horváth, Á. Tóth; *Journal of Chemical Physics*, **1998** (108) 1447-1451.

[2] D. G. Dobó, D. Berkesi, Á. Kukovecz; *Journal of Molecular Structure*, **2016** (1140) 83-88.

NANOMÉRETŰ ÉPÍTŐELEMÉK pH-INDUKÁLT ÖNRENDEZŐDÉSÉNEK KINETIKAI VIZSGÁLATA

Medveczky Zsófia¹, Tóth-Szeles Eszter¹, Holló Gábor², Horváth Judit³, Szűcs Rózsa⁴, Hideyuki Nakanishi⁵, Lagzi István^{1,2}

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizika Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.

²MTA-BME Kondenzált Anyagok Kutatócsoport, 1111 Budapest, Budafoki út. 8.

³Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Intézet,
1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A.

⁴Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

⁵Kyoto Institute of Technology, Department of Macromolecular Science and Engineering,
Kioto, Japán, 606-8585, Matsugasaki, Sakyo-kuC

Az önrendeződés széles körben használt jelenség, amelyet magasabb rendű struktúrák létrehozására alkalmaznak, amelyeket változatos méretű elemekből építhetünk fel.^[1] A technika lényege, hogy az egyes építő elemek között fellépő kölcsönhatásokat használjuk fel a különböző struktúrák, mintázatok kialakítására.^[2] A kísérleti munka során azt vizsgáltuk, hogyan viselkedik két különböző építőelem, ha a rendszerben a pH-t megváltoztatjuk. Az egyik általunk vizsgált építőelem az olajsav-molekula volt, ahol a pH-változás hatására reverzibilis micella-vezikula átrendeződést figyeltünk meg.^[3-4] A másik esetben karboxilcsoporttal funkcionizált arany nanorészecskéket vizsgáltunk, ekkor pedig a nanorészecskék aggregációját, illetve dezaggregációját láttuk.^[4-5] Kontroll rendszernek fenolvörös indikátort választottunk, ugyanis az indikátoroldat pH-jának megváltoztatása csak egy gyors protonációval-deprotonációval járó folyamat, tehát olyan reverzibilis önrendeződő folyamatok nem játszódnak le, mint az olajsav, illetve az arany-nanorészecskék esetében.

A vizsgálandó mintákat $\Theta = 25\text{ °C}$ -on termosztáltuk, és folyamatosan kevertettük. Az egyes rendszerek abszorbanciáját UV-látható spektrofotométerrel mértük, és azt vizsgáltuk, hogyan változik az abszorbancia, ha az adott rendszerhez savat vagy bázist adunk. Az egyes oldatok pH-változását folyamatosan követtük egy pH-eletróddal is.

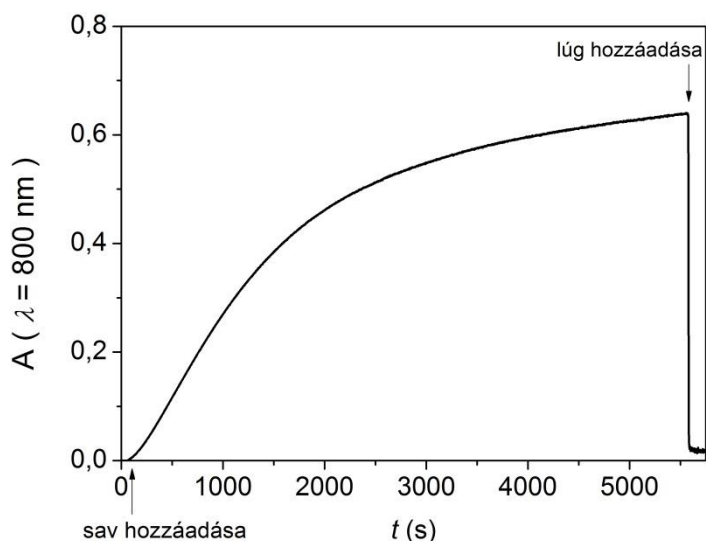
Mindhárom esetben azt láttuk, hogy a rendszer pH-jának megváltoztatása az optikai tulajdonságok jelentős mértékű megváltozását eredményezte. Az egyes rendszerek viselkedését három-három különböző koncentrációjú oldatban vizsgáltuk. Míg a kontrollként használt indikátor oldatok esetében az abszorbancia egyenesen arányos volt a koncentrációval, addig az olajsav-, illetve arany-nanorészecske-rendszerek esetében a mért abszorbancia-értékek csupán az egyes építőelemek szerkezeti változásáról adtak információt.^[6-7] Ahhoz, hogy az egyes vizsgált rendszerekben lejátszódó folyamatok kinetikájáról kvantitatív információhoz jussunk, az egyes minták mért abszorbanciájára exponenciális függvényt illesztettük. Így megkaptuk az egyes folyamatok időállandóját, amely alkalmas a rendszerben végbemenő kinetikai folyamat jellemzésére. A kontrollrendszerként használt indikátor oldat esetében mind az abszorbancia, mind a pH-változás esetében mérési hibán belül ugyanakkora időállandót kaptunk.

Az első általunk vizsgált építőelem az olajsav volt, melynek oldata erősen lúgos közegben ($\text{pH} \sim 11$) átlátszó, ugyanis ilyen körülmények között az olajsav összes karboxilcsoportja deprotonált állapotban van. Ekkor a negatív töltésű olajsav-molekulákból

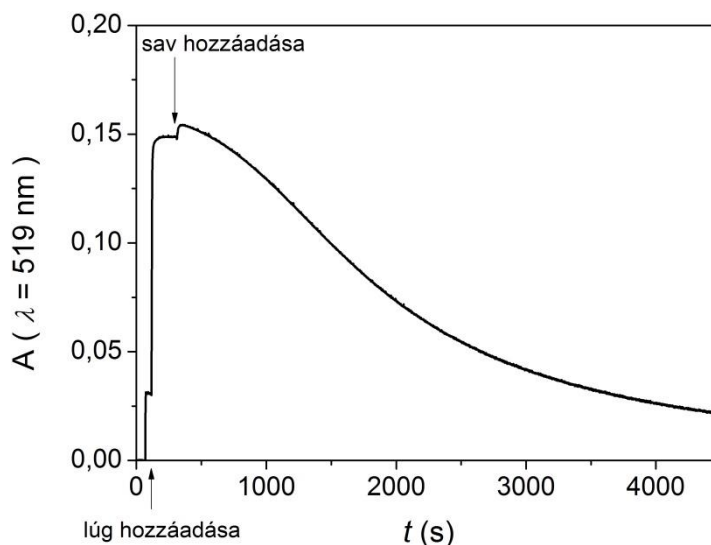
átlagosan kb. 5 nm átmérőjű micellák épülnek fel. Abban az esetben viszont, ha az oldatunk az olajsav pK_a értékéhez közeli pH-jú, akkor az olajsav-molekulák unilamelláris vezikulákat hoznak létre, melyek mérete átlagosan kb. 100 nm, ilyenkor az oldatunk a fényszórás jelensége miatt opálos.^[8] Az olajsavas rendszerünkben a pH-változás hatására egy szupramolekuláris átrendeződés játszódik le. Ha a rendszerhez lúgot adunk, akkor az oldatban jelenlévő vezikulák gyors átalakulásnak indulnak. Míg ha a rendszerhez savat adunk, akkor a sav hatására lejátszódik a micella-vezikula átrendeződés (1. ábra). Ez egy jóval időigényesebb, lassabb folyamat, amely két nagyságrenddel nagyobb időállandóval rendelkezik, mint a lúg hatására végbemenő vezikula-micella átrendeződés.

A másik vizsgált építőelemünk karboxilcsoporttal funkcionizált arany-nanorészecske volt. Erősen lúgos oldatban a karboxil-csoportok az egyes arany-nanorészecskék felületéhez kapcsolódnak, ilyen körülmények között ezek a funkciócsoportok deprotonáltak, negatív töltésűek, így a nanorészecskék között erős taszítás áll fenn. Ez a taszító erő elég nagy ahhoz, hogy legyőzze az arany-nanorészecskék közötti van der Waals-kölcsönhatást, ezzel stabilizálva a rendszert.^[9] Vizes oldatokban a nanorészecskék szabadon, nem aggregált formában vannak jelen. Azonban, ha a nanorészecskék oldatát megsavanyítjuk, akkor a karboxilcsoportok protonálódnak, és így a nanorészecskék elvesztik a töltésüket. Ekkor az arany-nanorészecskék között a van der Waals-kölcsönhatás játszik döntő szerepet, s ez magával vonja azok aggregációját (2. ábra). Az olajsavas rendszerhez hasonlóan itt is megvizsgáltuk az egyes folyamatokat jellemző időállandókat. Azt kaptuk, hogy ennél a rendszernél is az oda- és a visszaalakulás között két nagyságrend különbség mutatkozik az időállandóban, ami a két ellentétes irányba végbemenő folyamat sajátjaival magyarázható.

1. ábra: Az olajsavas rendszer jellemző kinetikai görbéje, ha a rendszer pH-ját sav, illetve lúg hozzáadásával megváltoztatjuk



2. ábra: Az arany-nanorészecskéket tartalmazó rendszer jellemző kinetikai görbéje, ha a rendszer pH-ját sav, illetve lúg hozzáadásával megváltoztatjuk



- [1] G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science*, **2002** (295) 248-2421.
- [2] M. Grzelczak, J. Vermant, E. M. Furst, L. M. Liz-Marzán, *ACS Nano*, **2010** (4) 3591-3605.
- [3] A. Rendón, D. G. Carton, J. Sot, M. García-Pacios, R. Montes, M. Valle, J-L. R. Arrondo, F. M. Goñi, K. Ruiz-Mirazo, *Biophysical Journal*, **2012** (102) 278-286.
- [4] E. Tóth-Szeles, J. Horváth, G. Holló, R. Szűcs, H. Nakanishi, I. Lagzi, *Molecular Systems Design & Engineering*, **2017** (2) 274-282.
- [5] F. Gambinossi, S. E. Mylon, J. K. Ferri, *Advances in Colloid and Interface Science*, **2015** (222) 332–349.
- [6] D. H. Melik, H. S. Fogler, *Journal of Colloid and Interface Science*, **1983** (92) 161-180.
- [7] T. Kim, C-H. Lee, S-W. Joo, K. Lee, *Journal of Colloid and Interface Science*, **2008** (318) 238-243.
- [8] M. B. Dowling, J-H. Lee, S. R. Raghavan, *Langmuir*, **2009** (25) 8519-8525.
- [9] D. Luo, C. Yan, T. Wang, *Small*, **2015** (11) 5984-6008.

ÁRAMLÁSVEZÉRELT MINTÁZATKÉPZŐDÉS NIKKEL-OXALÁT RENDSZERBEN

Müller Brigitta¹, Schusztér Gábor¹, Tóth Ágota¹

¹*Szegedi Tudományegyetem Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.*

Áramlás hatására az áramlás sebességétől függően eltérő morfológiájú szilárd anyagok állíthatók elő. Ezen egyensúlytól távoli rendszerekben a mintázatképződésért a kémiai reakció és a transzportfolyamatok felelősek. Korábban kutatócsoportunk bemutatta, hogy réz-oxalát és kobalt-oxalát esetén az áramlásvezérelt körülmények között előállított csapadék morfológiája és összetétele különbözik a jól kevert rendszerben előállított csapadékhoz képest, és az áramlás hatására a termodinamikailag kevésbé stabil csapadék képződik.^[1,2] Munkánk során a nikkel-oxid prekursorának is tekinthető nikkel-oxalát áramlás hatására kialakuló mintázatát tanulmányoztuk.

A kísérletek során a reakcióedény alján lévő vékony furaton keresztül áramoltattuk a nikkel-klorid-oldatot perisztaltikus pumpa segítségével a nátrium-oxalát-oldatot tartalmazó edény aljára. A két oldat találkozása révén kialakuló csapadék mintázatát és annak időbeli változását vizsgáltuk, miközben változtattuk a nátrium-oxalát-oldat koncentrációját, kémhatását, valamint a nikkel-klorid áramlási sebességét.

Az áramoltatás helyétől, egy kezdeti csapadékmentes kör létrejötte után, sugárirányban jelent meg csapadék, amely az edény alján tűszerűen terjedt tovább. A csapadékmintázat fejlődését digitális kamerával követtük és meghatároztuk a csapadékgyűrű sugarának, a szálak számának az időbeli változását.

Az oxalationok koncentrációjának változtatásával a sűrűségkülönbség hatását tanulmányoztuk. A nikkel-oxalát csapadék képződésének pH függését elméleti számításokkal támasztottuk alá. A csapadékok mikrostruktúráját pásztázó elektronmikroszkóppal, kristályvíztartalmát termogravimetriás mérésekkel vizsgáltuk referenciaként jól kevert körülmények között előállított csapadékkal összehasonlítva.

Nikkel-oxalát csapadék esetén az áramlásvezérelt és a jól kevert referencia körülmények között előállított csapadék mikroszerkezetében és összetételében nem találtunk eltérést, mely a csapadékképződés kinetikájával magyarázható.

- [1] A. Baker, Á. Tóth, D. Horváth, J. Walkush, A.S. Ali, W. Morgan, Á. Kukovecz, J.J. Pantaleone, J. Maselko, J. Phys. Chem. A 113, 8243 (2009)
- [2] E. Tóth-Szeles, G. Schusztér, Á. Tóth, Z. Kónya, D. Horváth, CrysEngComm 18, 2057 (2016)

SZUBLIMÁCIÓS ENTALPIA ELMÉLETI SZÁMÍTÁSA SZÉNHIDROGÉNEKRE PM6 ÉS PM7 SZEMIEMPIRIKUS MÓDSZEREKKEL

Palásti Ferenc, Berkesi Ottó, Körtvélyesi Tamás[†]

SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

A másodrendű kölcsönhatások szerepe már viszonylag kis molekulák esetén is megnyilvánul, jelentős szerepet játszanak reakciók végtermékeinek kialakulásánál [1,2], vagy nagyobb rendszerek (pl.: fehérjék, nukleinsavak) szerkezetének stabilizálásában. Ilyen rendszerek esetén már dolgoztak ki eljárásokat a molekulán belüli kölcsönhatások jóslására, illetve az általuk kialakított szerkezetek valószínűsítésére, de kis és közepes molekulák esetén nem találtunk általánosan elfogadott módszert a molekulák közötti gyenge másodlagos kölcsönhatások kiszámítására. Munkánk során két módszert dolgoztunk ki az egyenesláncú, páros szénatomszámú paraffinok között ható diszperziós kölcsönhatás modellezésére, C_6 - C_{18} normál alkánok esetén, mivel a kölcsönhatás vizsgálatának szempontjából ezeket találtuk a legkézenfekvőbb rendszereknek. A számításainkhoz két *szemiempirikus* eljárást (PM6-DH2 [3] és PM7 [4]) használtunk.

Bevezetés

A diszperziós kölcsönhatás gyakorlatilag minden atom és molekula kölcsönhatásai során fellép, valamint a hatótávolsága 10 nm körüli, ezért a jelenlétével mindig számolni kell. Egyenesláncú szénhidrogének molekulái között csak ez a kölcsönhatás lép fel, viszont mivel a kötőerő nagysága igen gyenge, ezért kevés számú molekulát tartalmazó rendszerek számításával nem kaphatnánk kielégítően pontos eredményt a kölcsönhatás energiaviszonyait illetően.

Mivel a kristályrácsot összetartó erők esetünkben csak a diszperziós kölcsönhatásból származnak, ezért az ennek megfelelő energiának a befektetésével a rács molekulái eltávolíthatóak egymás közeléből, ami nem más, mint a szublimáció folyamata. Az eredményeinket tehát a kísérleti szublimációs entalpiákkal össze tudtuk hasonlítani, ezenfelül a két *szemiempirikus* eljárás (PM6-DH2, PM7) teljesítőképességéről is információkat szerezhattunk, hiszen ezek a hidrogénkötés modellezése mellett a diszperziós kölcsönhatás pontosabb leírására lettek kidolgozva.

Felhasznált adatbázisok

A kiindulási geometriák létrehozásához szükséges röntgendiffrakciós adatokat a CSD (Cambridge Structural Database) adatbázisból szereztük meg a C_6 , C_8 , C_{10} , C_{16} , C_{18} szénhidrogének esetén '.cif' fájlok formájában. Az adatok kereséséhez, valamint a kiindulási geometriák előállításához a Mercury 3.0 programot (©CCDC) használtuk és az előállított kristályrészleteket .xyz fájlok formájában mentettük. A kísérleti szublimációs

entalpiákat a NIST Chemistry Webbook (National Institute of Standards and Technology) oldaláról szereztük be.

Nem saját fejlesztésű programok

A szerkezetek módosításához, illetve a geometriai optimalás végeredményének megjelenítésére a Chemcraft programot (G. A. Adrienko) használtuk. A bemeneti (input), kimeneti (output) fájlok, valamint a saját programok forráskódjának megírásához a TextPad 6.0.0. ASCII szerkesztő programot alkalmaztuk (Helios Software Solutions). A geometriai optimalásokat és a teljes energiák kiszámítását a MOPAC2012 programmal (Dr. James J. P. Stewart) végeztük, magát a programot a NIIF (Nemzeti Információs Infrastruktúra Fejlesztési Program) szegedi szuperszámítógépén futtattuk a 'nagymol' projekt keretein belül. A géphez való távoli hozzáférést a WinSCP 5.9.3. (Martin Prykryl) és a Putty 0.67.0.0. (Simon Tatham) programokkal biztosítottuk. Minden számítást 2 magon, maximum 7 napon keresztül futtattuk.

Saját fejlesztésű programok

A CSD adatbázisból hiányzanak a C12 és C14 szénatomszámú paraffinok paraméterei. Az ismert szerkezetekből interpolációval becsültük a hiányzó szerkezeteket. Egy Fortran 77 alapú programot (expand.exe) írtunk, mely egyszerű vektori eltolás alapján mindegyik szénhidrogénből tetszőleges méretű kristályrészletet képes létrehozni, ezen méretek formátumát a továbbiakban 'XxYxZ' formátumban közöljük, ahol X, Y és Z az adott tengely irányában elhelyezkedő molekulák számát jelenti. Ezenfelül az input és output fájlok kezelése érdekében további 3 programot készítettünk, amelyek kiküszöbölik a nagyszámú atomokból álló rendszereket leíró fájlok manuális átalakításakor szükségszerűen fellépő hibákat. Az alkalmazott nemlineáris paraméterbecsléshez szintén saját program készült.

Megkötések nélküli geometriai optimalás eredményei

A PM6 és PM7 eljárások tesztelése végett a CSD adatbázisban megtalált 5 db n-alkánból 2x2x2, 3x3x3, 4x4x4 elrendezésű kristályrészleteket generáltunk, ezeket mindenféle megkötés vagy rögzítés nélkül geometriai optimalásnak vetettük alá, mindkét eljárással. Az eredményként kapott 30 szerkezetből a PM6 esetén 11 optimalásnál a molekulák, amelyek addig egymás mellett helyezkedtek el elmozdultak egymás mellől, amíg átlós helyzetet nem vettek fel, valamint a rácsok szélső molekulái eltorzultak, a többi 4 elfogadható, azaz a kiindulásihoz nagyban hasonlító szerkezetet kaptunk. PM7 eljárással való optimalásnál 7 esetben tapasztaltuk, hogy a szomszédos molekulák között az addigi egy CH₂-csoporttal való eltolás megszűnt, a molekulák egymás mellé rendeződtek, további 7 esetben a rácsokban törések jelentek meg és csak egy esetben találtuk elfogadhatónak a kapott geometriát. Mivel a geometriák nagy része nem egyezett a kísérleti geometriákkal, így az energiák összehasonlításának sem volt értelme. A szerkezetek fixálására két módszert dolgoztunk ki.

A kölcsönhatási energiák számításának módszerei és az eredmények értékelési stratégiája

A megkötés nélküli optimálás hibáját kiküszöbölendő az első módszerünk szerint a rácsok határán levő molekulák összes koordinátáját lerögzítettük az optimálás során. Ezek a molekulák mintegy héjként vették körbe a számítandó szerkezetet, a héjon belüli molekulák pedig szabadon optimálódhattak úgy, hogy közben az energiaszámító lépéseknél a héjjal való kölcsönhatásuk megmaradt. Minden vizsgált n-alkánból a következő méretű szerkezeteket vizsgáltuk: 2x2x1, 2x2x2, 2x2x3, 3x3x3, 4x4x3, 4x4x4. Ez összesen 84 optimálást jelent. Ennek kivitelezésére az expand programmal minden számítandó kristályrészlet esetén minden irányban eggyel több molekulát kell generálni, majd az input fájlokban jelölni kell minden koordinátánál, hogy az optimálódik, vagy rögzítve van. Több ezer atomos rendszerek esetén ezt nem célszerű manuálisan végrehajtani, tehát erre is programot írtunk, amely ezt a jelölést hibátlanul végre tudja hajtani. Az optimálások után a héjat alkotó molekulákat egy másik kis program segítségével eltávolítottuk és a megmaradt rácsra, mely a héjon belül szabadon optimálódott egy lépésben újraszámoltuk a képződési entalpiákat.

A kiértékelés során kiszámítjuk egy adott kristályrészlet teljes kölcsönhatási energiáját a következő módon: A rács teljes képződési energiájából le kell vonni a rácsot alkotó molekulák saját képződési energiáinak összegét. Ezt kell 1 mol kristályos anyagra vonatkoztatnunk, vagyis 'n'-nel osztani, majd az így kapott mennyiséget ha ábrázoljuk a molekulák számának függvényében akkor egy telítési jellegű görbét kapunk, melynek telítési értéke lesz a végtelen nagyságú kristályrács 1 molekulára jutó kölcsönhatási energiája, ami az elméleti szublimációs entalpia (-1)-szerese. A telítési görbe egyenlete a következő:

$$y = A * x / (B + x)$$

Az egyenlet 'A' paramétere a keresett telítési érték, ezt a számítások adataiból nemlineáris paraméterbecsléssel számítottuk ki.

A második módszerünk esetén azt a tényt használtuk ki, hogy a kölcsönhatás hatótávolsága véges érték (10 nm körül). A módszer alkalmazása során olyan kristályrészleteket generáltunk, melyekben a középen elhelyezkedő molekula minden esetben 10 nm-nél távolabb legyen a rács szélein elhelyezkedő molekuláktól. Erre a célra a 7x7x7-es elrendezés tökéletesen megfelelt. Ez 343 molekulát jelent. A módszer lényege, hogy ezen szerkezet energiáját geometriai optimálás nélkül (!) egy lépésben kiszámítjuk, majd a középen elhelyezkedő molekulát eltávolítjuk a rendszerből, és a megmaradt 342 molekulát tartalmazó rendszer energiáját egy lépésben újraszámítjuk. A két érték közötti különbség az eltávolított molekula saját képződési entalpiájából, illetve az erre a molekulára ható kölcsönhatási energiából tevődik össze, melyet így egyszerű kivonással megkaphatunk. Ezt az értéket még 2-vel osztanunk kell, mivel nem csak azt az energiát vettük ki a rácsból, amellyel ez a molekula a szomszédaira hat, hanem azt az energiát is, amellyel a szomszédok hatnak az eltávolított molekulára. Így kapjuk meg az 1 molekulára jutó teljes kölcsönhatási energiát, vagyis az elméleti szublimációs entalpia (-1)-szeresét.

A kapott eredmények

Az első módszerünk során a telítési görbék illesztésével kapjuk meg az elméleti szublimációs entalpiákat. A nemlineáris paraméterbecslés eredményei azt mutatják, hogy a PM6-DH2 eljárás alulbecsüli a kísérleti entalpiákat, míg a PM7 C₆-C₁₂ között jó egyezést mutat (1. táblázat).

1. táblázat A nemlineáris paraméterbecslés eredményei

Szénatomszám	Elméleti szublimációs entalpiák				Kísérleti adat
	PM6-DH2	Szórás	PM7	Szórás	
6	41,7	2,3	51,2	3,8	50,8
8	52,4	4,4	69,7	5,0	68,1
10	64,5	5,6	84,5	7,4	84,8
12	75,4	6,1	104,0	9,8	101,7
14	94,4	10,5	127,9	15,0	117,9
16	111,9	5,2	148,9	14,6	134,9
18	93,5	12,0	136,8	20,0	153,0

A második módszer esetén a 7x7x7 méretű rácsok, majd a közepén elhelyezkedő molekula eltávolítása után kapott rácsok összehasonlításával nyertük az elméleti szublimációs entalpiákat. A módszer PM7 eljárással számított eredményei a 2. táblázatban láthatóak.

2. táblázat A módszer PM7-tel számított eredményei

Szénatomszám	Molekulák száma			dH(elm)	dH(exp)	Arány
	1	343	342			
6	-160,474	-70118,768	-69847,440	-55,427	50,8	1,091
8	-203,165	-93268,423	-92890,857	-87,201	68,1	1,280
10	-245,853	-112463,296	-112011,391	-103,026	84,8	1,215
12	-288,549	-132460,817	-131927,875	-122,196	101,7	1,202
14	-331,246	-153113,581	-152494,400	-143,968	117,9	1,221
16	-373,943	-171504,744	-170816,430	-157,186	134,9	1,165
18	-416,642	-175534,235	-174884,111	-116,741	153,0	0,763

Ennél a módszernél is azt tapasztaltuk, hogy a PM6 eljárás alul-, míg a PM7 enyhén túlbecsülte a kísérleti adatokat, az eltérés átlagosan 20% körüli.

Kísérleti tény emellett, hogy a metilénsoportok számának függvényében ábrázolva a szublimációs entalpiákat egyenest kapunk, ezt a tényt mindkét módszer és mindkét *szemiempirikus* eljárás esetén visszakaptuk az adatokból.

Összefoglalás

Kristálytani adatbázisból származó adatokból az általunk megírt, megfelelő programok segítségével, C_6 és C_{18} között a páros szénatomszámú egyenesláncú paraffinokból építettünk fel különböző számú molekulákból álló kristályrészleteket.

Két elterjedten használt *szemiempirikus* kvantummechanikai eljárás segítségével, optimaltunk a kapott szerkezeteket, és kiszámítottuk felépített kristályrészletek képződési entalpiáit.

Mindkét eljárás alkalmasnak bizonyult nagyszámú molekulából álló, - közel 6000 nehézatomot tartalmazó rendszerek kezelésére.

Két számítási módszert dolgoztunk ki a kölcsönhatási energiák számítására, és ezek követelményeinek megfelelően átalakítva a modelljeinket, újra elvégeztük a képződési entalpiák meghatározását.

A különböző számú molekulából álló kristályrészletek adataiból, minden egyes szénatomszámú lánchoz meghatároztuk az egy mol kristályra jutó kölcsönhatási energiákat, mindkét módszer szerint.

A kísérleti szublimációs energiákkal összehasonlítva a kapott eredményeket, megállapítottuk, hogy a PM7 eljárás, mind a geometriai optimalás, mind az energia kiszámításában a valósághoz közelebbi eredményeket adott.

A számított egy molra jutó kölcsönhatási entalpiát a metilén-csoportok számának függvényében vizsgálva megállapítottuk, hogy mindkét számolási módszer és kvantummechanikai eljárás visszaadja a kísérletileg tapasztalt lineáris összefüggést.

Irodalomjegyzék

- [1] O. Berkesi, P. Berenji, I. Dreveni, T. Körtvélyesi, J. A. Andor, J. Mink, P. L. Gogin, *Vibrational Spectroscopy*, 43, 227 (2006)
- [2] J. Csehi, I. Pálkó, *Journal of Molecular Modelling*, 10, 151 (2004)
- [3] M. Korth, M. Pitonák, J. Rezác, and P. Hobza, "A Transferable H-bonding Correction For Semiempirical Quantum-Chemical Methods", *J. Chem. Theory Comp.*, 6, 344-352 o. (2010)
- [4] J. J. Stewart, *Journal of Molecular Modelling*, 19, 1 (2013)

AMINOSAVAK OXIDÁCIÓJA HIPOKLÓROSSAVVAL

Szabó Mária¹, Simon Fruzsina¹, Kiss Eszter¹, Zsögön-Bögozi Renáta¹, Bartha Zsolt¹, Fábián István^{1,2}

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

²*MTA-DE Redoxi- és Homogén Katalitikus Reakciók Mechanizmusa Kutatócsoport, Debreceni Egyetem, Debrecen, Egyetem tér 1., Magyarország, 4032*

A klóraminok kémiája több területen is kiemelkedő jelentőségű. Környezetkémiai szempontból fontos, hogy a vízkezelési eljárások során könnyen képződnek ezek a vegyületek a vízben lévő ammóniából, illetve szerves aminokból és másodlagos fertőtlenítőszerként alkalmasak baktériumok elpusztítására. A klóraminoknak biológiai szempontból is meghatározó szerepe van. A szervezetben HOCl és aminosavak reakciójával képződő klóraminok képesek a sejtfalon áthatolni és ott oxidatív stresszt kiváltani, ami apoptózist eredményez. Emiatt fontos, hogy ezeket a reakciókat behatóan tanulmányozzuk, a körülményeket változtatva vizsgáljuk az *N*-klóraminok képződésének sebességét, illetve stabilitását.

Munkánk során stopped-flow módszer segítségével részletes kinetikai vizsgálatokat végeztünk különböző aminosavak és hipoklórossav között lejátszódó reakciókban. Ezek a folyamatok a megfelelő *N*-klóraminosav-származékokat eredményezik termékként. A sebességi állandó pH-függése maximum görbe szerint változik, a folyamat pH = 8 körül a leggyorsabb. Ez azzal magyarázható, hogy az aminosav deprotonált, míg a hipoklórossav protonált formája között megy végbe a folyamat.^[1] Az aminosav feleslege mellett a pszeudo-elsőrendű sebességi állandó lineárisan változik az aminosav koncentrációjának a függvényében, vagyis aminosavra nézve elsőrendű a reakció. A hipoklórossav mennyiségének a növelése nem befolyásolja a kinetikai görbék illesztéséből kapott sebességi együtthatók értékét, vagyis elsőrendű a folyamat az oxidálószerre nézve is. Összességében tehát az *N*-klóraminok képződése bruttó másodrendű folyamattal írható le. Tanulmányoztuk továbbá a reakció hőmérséklet-függését is, amiből az Eyring-egyenlet alapján történő illesztéssel meghatároztuk a folyamatokra jellemző aktiválási paramétereket.

- [1] X. L. Armesto, M. Canle, M. V. Garcia, M. Losada, and J. A. Santaballa; *Int. J. Chem. Kin.*, **1994** (26) 1135-1141.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. A kutatáshoz támogatást nyújtott továbbá a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA NK-105156).



Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-2 és ÚNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

NAGY IDŐFELBONTÁSÚ KAMERA ALKALMAZÁSA ÓLOM- OXALÁT CSAPADÉK REAKCIÓKINETIKAI VIZSGÁLATÁHOZ

Zahorán Réka, Schusztér Gábor

*Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Fizikai Kémiai és
Anyagtudományi Tanszék, Magyarország, H-6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.*

Ha egy közegben ellentétes töltésű ionok egymással kémiai kölcsönhatást alakítanak ki, mely során egy kis oldhatósági szorzattal rendelkező anyag keletkezik, csapadékképződésről beszélünk. Mindennapjainkban egyre nagyobb az érdeklődés a csapadékok felhasználási lehetőségei iránt. Példákat találunk a vegyész virágoskertje által inspirált biomorfok építésétől kezdődően a katalizátorok hordozóinak gyártásáig. A levegőben lévő CO_2 koncentráció csökkentése, mint a 21. század egyik legnagyobb környezetvédelmi problémája, is megoldásra találhat a csapadékok vizsgálata során. Az erre megalkotott elképzelés, mely a csapadékok képződésének egyensúlyán alapul, a levegőben lévő szén-dioxid koncentráció csökkentése a felszín alatti vizekben, olaj vagy gáz tározókban való megkötéssel. Ezek közül a legnagyobb tárolási kapacitást a felszín alatti víztározók jelentik, azoktól eltekintve melyek ivóvíz forrásként funkcionálhatnak. Az ilyen víztartó rétegekben a szén-dioxid transzport és reaktív folyamatokban egyaránt részt vehet. A tározóba pumpált szuperkritikus szén-dioxid áramlik, majd a vízben oldódva savasodást eredményez, ami a tározóban járatok kioldódásához vezet. Ha a körülmények megfelelőek, az oldott szén-dioxid csapadékként kiválhat. Az itt kialakuló egyensúlyok irányításával ezt a folyamatot fel tudnánk gyorsítani, ezért a karbonátok fizikai-kémiai tulajdonságainak feltérképezése elengedhetetlen a probléma megoldásához. ^[1]

Manapság nagy hangsúlyt fektetnek az ipari folyamatok megfelelő katalizálására, hogy a kémiai technológiát „zöldebbé” tegyék a konverzió fokozása és a szükséges energia minimalizálása révén. A katalizátorok működését nagyban befolyásolja a megfelelő hordozó kialakítása, mely akár egy csapadékként leváló szilárd anyag is lehet. Egy előre meghatározott tulajdonságokkal (például: keménység, porúsosság, szemcseméret, membránjelleg) rendelkező termék létrehozásához tervezés szükséges. Elsőként az eredmény függ a reaktánsok anyagi minőségétől, azonban a reakciókörülmények (pH, ionerősség) pontos megválasztásával az általunk meghatározott kémiai összetételű terméket kaphatjuk. Számos tulajdonságot befolyásol a szintézis során a kémiai időskála és a transzportfolyamatok viszonya. Ahhoz, hogy előre tervezhessünk (pl. szemcseméret-eloszlás), a reakció kinetikai paramétereinek ismerete elengedhetetlen. Ilyen kinetikai információ például az indukciós idő, mely a csapadék keletkezéséhez szükséges időtartam a reaktáns oldatok érintkezésének pillanatától kezdődően. Ennek alapján a reakciókat kategorizálhatjuk lassú, kevésbé lassú és gyors csoportokba, melyek közül az utóbbi a legjellemzőbb eset. Gyors csapadékképződés során pár másodperc alatt (vagy hamarabb) lejátsszódik a reakció (pl. karbonátok képződése).

Egy folyadékban szuszpendált szilárd anyag mennyiségét és annak időbeli változását is mérhetjük a turbiditás értékén keresztül fotometriásan. Mivel ~10 s-nál rövidebb indukciós periódusok meghatározását nem teszi lehetővé ez a módszer, gyors reakciókra egy új technikát dolgoztunk ki: nagy időfelbontású kamerával (angolul high-speed kamera

= HSP kamera) való nyomon követést. A karbonátok gyors képződéséhez hasonló rendszer az ólom-oxalát csapadékképződés, melyet minta rendszerként használtunk az új módszer kifejlesztéséhez. A kísérlet során, melyben az egyik reaktáns oldatot a másikba cseppentjük, a kamera rögzíti a csapadék időbeli evolúcióját a reaktánsok érintkezésétől kezdődően, melyből az indukciós idő meghatározható.

Szisztematikus kísérleti munkánk eredményként meghatároztuk az indukciós idő koncentráció függését olyan koncentráció tartományban, ahol a csapadékképződés kevesebb, mint 0,2 s alatt végbement. Megállapítottuk, hogy a reaktánsok koncentrációjának növelésével az indukciós idő exponenciálisan csökken.

[1] J. M. Matter, M. Stute, S. O. Snæbjörnsdóttir, E. H. Oelkers, S. R. Gislason, E. S. Aradóttir, B. Sigfusson, I. Gunnarsson, H. Sigurdardóttir, E. Gunnlaugsson, G. Axelsson, H. A. Alfredsson, D. Wolff-Boenisch, K. Mesfin, D. F. de la Reguera Taya, J. Hall, K. Dideriksen, and W. S. Broecker; *Rapid carbon mineralization for permanent disposal of anthropogenic carbon dioxide emissions*, *Science* 352(6291), **2016** 1312–1314.

SZERVES KÉMIA III. SEKCIÓ

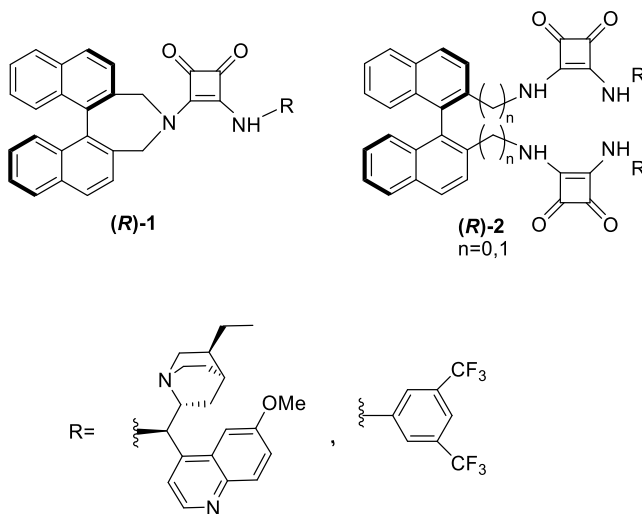
ÚJ, AXIÁLIS KIRALITÁST TARTALMAZÓ ORGANOKATALIZÁTOROK SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSA ENANTIOSZELEKTÍV SZINTÉZISEKBEN

Dargó Gy., Nagy S., Kisszékelyi P., Huszthy P., Kupai J.

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Szerves Kémia és Technológia Tanszék
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.*

Kutatócsoportunk célja új, enantiomertiszta bifunkcionális organokatalizátorok [(*R*)-**1**, illetve (*R*)-**2**, **1. ábra**] szintézise optikailag aktív, axiális kiralitással rendelkező (*R*)-1,1'-binaftil-2,2'-diaminból, valamint (*R*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftalinból kiindulva, amelyek az irodalomból már jól ismert katalitikus aktivitással rendelkező négyzetsavamid egységet is tartalmaznak.^[1-3] A szkvaramid egységet tartalmazó organokatalizátorokat sikeresen alkalmazták enantioszelektív szintézisekben kiváló termelés és enantiomerfelesleg mellett. Ezekben a reakciókban a szkvaramid-típusú katalizátorok rendszerint jobban teljesítettek, mint tiokarbamid-típusú analógjaik.^[3]

3. ábra *Michael*-addícióban alkalmazott katalizátorok^[4-7]



Az előállított organokatalizátorokat iparilag fontos reakciókban, mint például *Michael*-addícióban teszteltük,^[8] mely számos biológiailag aktív gyógyszerhatóanyag (pl. pregabalin, rolipram, vagy baclofen) intermedierének szintézisében kulcsfontosságú lépés lehet.^[9]

A szerzők köszönik az OTKA (nyilvántartási szám: OTKA PD108462; K112289) anyagi támogatását.

[1] Dai, L.; Wang, S.-X.; Chen, F.-E.; *Advanced Synthesis Catalysis* **2010** (352) 2137–2141.

- [2] H. Y. Bae, S. Some, J. H. Lee, J.-Y. Kim, M. J. Song, S. Lee, Y. J. Zhang, C. E. Song; *Advanced Synthesis Catalysis* **2011** (353) 3196–3202.
- [3] W. Yang, D.-M. Du *Organic Letters* **2015** (12) 5450–5453.
- [4] Y. Zhang, M. Mao, Y.-G. Ji, J. Zhu, L. Wu; *Tetrahedron Letters* **2016** (57) 329–332.
- [5] C. Ao, J. Men, Y. Wang, T. Shao, Y. Huang, J. Huo, G. Gao; *Tetrahedron: Asymmetry* **2016** (27) 589–595.
- [6] Q. Zhang, Z. Xia, M. J. Mitten, L. M. Lasko, V. Klinghofer, J. Bouska, E. F. Johnson, T. D. Penning, Y. Luo, V. L. Giranda, A. R. Shoemaker, K. D. Stewart, S. W. Djuric, A. Vasudevan; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012** (22) 7615–7622.
- [7] F.-Z. Peng, Z.-H. Shao, X.-W. Pu, H.-B. Zhang; *Advanced Synthesis Catalysis* **2008** (350) 2199–2204.
- [8] M.-X. Zhao, H.-K. Zhu, T.-L. Dai, M. Shi; *The Journal of Organic Chemistry* **2015** (80) 11330–11338.
- [9] K. Kato, M.-R. Zhang, K. Suzuki; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009** (19) 6222–6224.

METALLOPORFIRINEK RÖGZÍTÉSE MÓDOSÍTOTT SZILIKAGÉL HORDOZÓHOZ ÉS ALKALMAZÁSA BIOMIMETIKUS OXIDÁCIÓKBAN FLOW KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

Decsi Balázs², Földi Tamás^{1,2}, Weiser Diána², Kupai József², Balogh György Tibor¹

¹*Richter Gedeon Nyrt.*

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

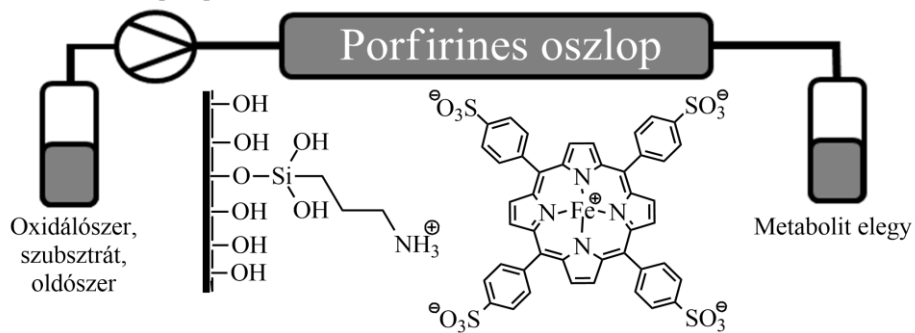
²*BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék*

1111, Budapest, Szent Gellért tér 4.

A gyógyszerkutatás korai fázisában elsősorban a vegyületek májhoz köthető metabolikus folyamatait vizsgálják, amelyeket nagyrészt a citokróm P450 izoenzimescsalád végez. Az enzimescsalád aktív centrumában található protoporfirin IX egység szintetikusan előállított metalloporfirin származékokkal jól modellezhető. Ez alapján, a Richter Gedeon Nyrt. Szintézistámogató laboratóriumában sikeresen alkalmaztak metalloporfirineket biomimetikus oxidációs reakciókban. Élettartamuk növelése, illetve az újrahasznosíthatóságuk javítása céljából kovalens kötéssel szilárd hordozókhoz rögzítették azokat. Az így kialakított állófázis hátránya azonban, hogy a rögzítés külön szintézislépésben valósul meg, a *Merrifield*-gyanta gyöngyök alkalmazása speciális módszert igényel a komplexképzés során, továbbá a rögzített katalizátor nem regenerálható.

Munkám során a biomimetikus oxidáló módszer további optimalizálását végeztem el, mely érintette a termékprofil és a konverzió függésének vizsgálatát a közeg pH-jától és az alkalmazott oxidálószerektől. Ezt követően egy új áramlásos kémiai rendszert fejlesztettem ki, amivel a korábban alkalmazott módszer hátrányait ki tudtam küszöbölni. Ehhez szilárd hordozóként aminopropil-csoportokkal módosított szilikagélt alkalmaztam, mely felületéhez elektrosztatikus kölcsönhatás segítségével rögzítettem a porfiringyűrű *mezo* helyzetében *p*-szulfonilfenil-csoportokat tartalmazó, kereskedelmi forgalomban kapható szintetikus vasporfirint (***1. ábra***). A rögzítést és az azt követő biomimetikus oxidációs kísérleteket folyamatos üzemű töltött ágyas reaktorban végeztem, mely lehetővé teszi kapcsolt analitikai technikák alkalmazását, valamint egyszerűsíti a biomimetikus reakció méretnövelését. A rendszer paramétereinek optimalizálásához az amiodaron antiaritmiás szert alkalmaztam modellvegyületként. Az optimalizált paraméterek mellett több, mint 72 órán keresztül stacioner állapotban volt tartható a biomimetikus oxidatív rendszer.

1. ábra: A folyamatos üzemű biomimetikus oxidáló rendszer sémája
HPLC-pumpa



HALOGÉNEZETT 13 α -ÖSZTRON SZÁRMAZÉKOK

Herman Stefan Kevin¹, Bacsa Ildikó¹, Wölfling János¹, Herman Bianka Edina², Szécsi Mihály², Mernyák Erzsébet¹

¹Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Szerves Kémiai Tanszék 6720, Dóm tér 8.

²Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika 6720, Korányi fasor 8-10.

A mai modern gyógyszerkutatás egyik legnagyobb kihívása a szelektív biológiai aktivitással rendelkező gyógyszerhatóanyagok kifejlesztése. A jelenleg alkalmazott rákellenes szerek számos mellékhatással rendelkeznek, ami gátat szab a felhasználásuknak. A biomolekulák kémiai módosításával elérhető, hogy a szintetikus származékok már nem az eredeti biológiai aktivitást hordozzák, hanem új hatásuk kerül előtérbe. A 13 α -öszttronról már tudjuk, hogy alkalmas lehet tumorelles szerek kifejlesztésére. A megváltozott gyűrű-konformáció révén nem rendelkezik ösztrogén aktivitással, ugyanakkor egyes származékai *in vitro* sejtosztódást gátló hatással rendelkeznek. Az irodalomból ismeretes, hogy a 13 β - és a 13 α -öszttron egyes A-gyűrűben halogénezett származékai hatékonyan gátolják a 17 β -HSD1 enzim működését (amely az öszttron prehormon 17 β -öszttradiollá mint női nemi hormonná történő átalakulását katalizálja). Ezen enzimgátlók ösztrogénfüggő tumorok kezelésében alkalmazhatóak.

Munkánk során sikerült olyan új A- vagy D-gyűrűben halogénezett 13 α -öszttron származékokat előállítanunk, amelyek *in vitro* az alacsony mikromólos tartományban gátolják a 17 β -HSD1 enzim működését. Megfigyeltük, hogy a 17-dezoxi-13 α -öszttron és annak 2-es pozícióban halogénezett származékai a 13 α -öszttronnál jobb vagy azzal összemérhető inhibitor hatást mutatnak. A 17-halo-16-hidroxi származékok között a 16 β ,17 α -transz izomerek 3-hidroxi vagy 3-metiléter származékai jelentős gátlást eredményeznek, szemben a 16 α ,17 β -vegyületekkel. A halogénezéseket aromás elektrofil szubsztitúcióval vagy alkénre történő hipohalogénessav addícióval valósítottuk meg. Eredményeink alapján megállapítható, hogy az A-gyűrűben halogénezett vegyületeknél a regioizoméria, míg a 17-halovegyületeknél a halogén térállása a meghatározó a vizsgált biológiai hatás szempontjából.

Köszönjük az OTKA (K113150) támogatását.

ENANTIOSZELEKTÍV TRANSZFER HIDROGÉNEZÉSEK RUTÉNium-KITÓZÁN KIRÁLIS KOMPLEX HASZNÁLATÁVAL

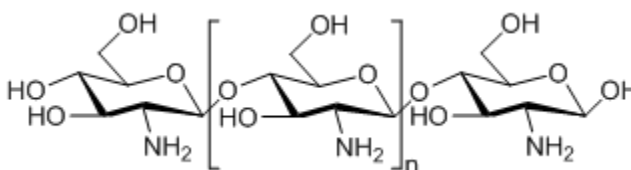
Kolcsár Vanessza Judit¹, Szöllősi György²

¹SZTE Szereskémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.

²MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport, 6720 Szeged, Dóm tér 8.

A szintetikus kémia alapvető feladata a királis molekulák enantioszelektív szintézise, melyek intermedierei lehetnek számos íz- és illatanyag, valamint gyógyszermolekulának. Az optikailag tiszta szerves anyagok előállításának egyszerű és jól alkalmazható példái a katalitikus hidrogénezések és transzfer hidrogénezések.^[1] Ezekben a folyamatokban prokirális, telítetlen kiindulási anyagok széles köre alkalmazható, melyek átalakításához számos királis ligandumot fejlesztettek ki. Napjainkban a nagy hozam és enantioszelektivitás mellett kiemelt figyelmet kapnak a környezetvédelmi és gazdasági szempontok is. A természetes eredetű királis ligandumok számos lehetőséget adnak a reakciók megfelelő kivitelezéséhez, valamint olcsók, környezetkímélők, könnyen lebomlanak, illetve a hidrofil jellegüknek köszönhetően szerves oldószerek helyett vízben is alkalmazhatóak. Ilyen természetes eredetű ligandum lehet a kitozán, mely a Földön a második leggyakoribb biopolimer, a kitin dezacilezésével nyerhető, így használata nagy lépés lehet a zöldkémiai megoldások bevezetése felé. A kitozánban jelenlévő szabad aminosocsoportoknak köszönhetően számos komplex kialakítására képes fématomokkal, valamint organokatalizátorként is alkalmazható.^[2,3] Számos kutatásban használtak már kitozán ligandumot tartalmazó komplexeket transzfer hidrogénezési folyamatok katalizálására, azonban az eddig közölt eredmények elmaradtak a szintetikus ligandumokkal kapott értékekhez képest. Ezidáig a legjobb konverziót és enantioszelektivitást csak kitozán származékokkal sikerült elérni,^{4,5} de a további csoportok beépítése és a szükséges szerkezeti átalakítások nagymértékben csökkentik a ligandum gyakorlati előnyeit.

1. ábra: A kitozán szerkezete



Célunk volt prokirális ketonok enantioszelektív transzfer hidrogénezésének megvalósítása vizes közegben, Ru-kitozán komplexet alkalmazva, a kitozán további átalakítása nélkül. A prokirális kiindulási anyagok széles skáláját alkalmazva célul tűztük ki a komplex lehetséges szerkezetének meghatározását, valamint a kiindulási anyagok azon szerkezeti elemeinek felderítését, amelyek nagy enantioszelektivitás elérését teszik lehetővé. Végso soron szerettünk volna egy olyan rendszert találni, amely kiemelkedő enantiomertöbbleteket elérése mellett környezetbarát módon, gazdaságosan alkalmazható prokirális ketonok aszimmetrikus redukciójára.

Az első vizsgálatok során $[\text{Ru}(\text{para-cimol})\text{Cl}]_2\text{Cl}_2$ és kereskedelmi forgalomban kapható, nagy átlagos molekulatömegű kitozánból *in situ* képződő komplexét alkalmaztuk, HCOONa hidrogén donor használatával, acetofenon származékok transzfer hidrogénezésére. A reakciókörülmények optimalizálása során kiemelt figyelmet fordítottunk a megfelelő oldószer megtalálására, mely során végül víz/*i*PrOH 4/1 arányú elegye bizonyult a legalkalmasabbnak mind a konverzió, mind az enantioszelektivitás szempontjából. A ligandum minőségének vizsgálata során alkalmaztunk kis átlagos molekulatömegű kitozánt, kitint, D-glükózamint illetve a kitozán N-, O- és N,O-funkcionalizált származékait, ez utóbbiakat nagy molekulatömegű kitozánból állítottuk elő. A reakciók eredményei azt mutatták, hogy a szabad aminosóportokkal rendelkező polimerlánc jelenlétekor tapasztalható a legnagyobb aktivitás és érhető el kiemelkedő enantiomerfelesleg. A leghatásosabbnak talált ruténium-kitozán komplexet előre előállítottuk, az így kapott anyag hasonlóan kiváló eredményeket adott, könnyen kezelhető és hónapokkal később is alkalmazható volt. A komplexképződés sikerességéről infravörös spektroszkópiával tájékozódottunk.

A reakciókörülmények optimalizálása után számos aromás ketonnal elvégeztük a reakciót. A kísérletek nagyon sikeresnek bizonyultak, hiszen ilyen kiemelkedő enantiomerfelesleget ez idáig nem közöltek az irodalomban kitozán ligandumot tartalmazó katalizátorral végrehajtott transzfer hidrogénezésben. Vizsgálatainkból kiderült, hogy az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek mind sztérikus mind elektronikus hatása befolyásolja a reakcióban elért enantiomertöbbséget. Amennyiben a ketocsoport távol kerül a telítetlen gyűrűtől és megszűnik a konjugáció, a reakció kevésbé bizonyult sztereoselektívnek.

2. ábra: Acetofenon származékok transzfer hidrogénezése

0.25 mmol + HCOONa 5 mol % catalyst 1 mL solvent, rt, 22-72 h

R	Conv(%)	ee(%)	R	Conv(%)	ee(%)
H	99	78	4'-F	92	71
3'-Me	94	81	4'-Cl	93	79
4'-Me	74	82	4'-Br	99	82
4'-NO ₂	99	62	3'-Br	99	80
3'-OMe	99	76	2'-Br	98	51
4'-OMe	70	68	4'-I	95	82
3'-CF ₃	99	85	3',5'-diCF ₃	88	86
4'-CF ₃	99	82			

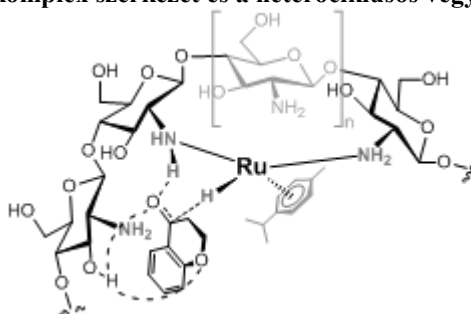
Következő lépésként a katalizátor alkalmazhatóságát derítettük fel, meghatározva a kiindulási anyag azon szerkezeti követelményeit, amelyek előnyösen befolyásolják az eredményeket. E célból vizsgáltuk számos karbociklusos és heterociklusos keton transzfer hidrogénezését, melyek közül néhány példát a 3. ábra szemléltet. A legjobb eredményeket a heterociklusos gyűrűt tartalmazó ketonok adták. Feltehetőleg a kitozán hidroxilcsoportjai és a heteroatom közt kialakuló kölcsönhatásoknak köszönhetően megy végbe irányítottabban a reakció.

3. ábra: Karbociklusos és heterociklusos ketonok enantioszelektív transzferhidrogénezése

Karbociklusos ketonok				Heterociklusos ketonok			
R	n	Konv. (%)	ee (%)	X	R	Konv. (%)	ee (%)
H	3	77	65	O	H	98	96
H	2	61	93	O	Cl	99	96
H	1	80	88	S	H	99	97
CF ₃	1	91	92	S	Cl	99	97
				S	Me	91	96

A kitozán származékokkal és különböző szerkezetű kiindulási anyaggal kapott eredmények tükrében egy lehetséges komplex szerkezetet is feltételeztünk. A királis ligandum változtatásával elért konverziók és enantiomertöbbletek arra engednek következtetni, hogy az aktív és szelektív komplex kialakulásához szabad amino csoportokkal rendelkező polimerláncra van szükség. A reakció feltehetőleg külső szférás mechanizmus szerint megy végbe, mely során a karbociklusos ketonok estén a nagy térkitöltésű gyűrűnek köszönhetően a molekula mozgása korlátozott, így irányítottan mehet végbe a reakció. Nagyobb enantiomerfelesleg érhető el, amennyiben a gyűrű heteroatomot is tartalmaz, mivel ezek a molekulák további hidrogén-híd kötések kialakítását alakíthatnak ki a királis ligandummal. (4. ábra)

4. ábra: Feltételezett komplex szerkezet és a heterociklusos vegyület koordinációja



A gyakorlati alkalmazhatóság vizsgálata érdekében elvégeztük a reakciókat nagyobb mennyiségekkel is, a termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk, tisztaságáról NMR spektroszkópiával győződünk meg. Ekkora mennyiségben is hasonló enantiomerfeleslegeket értünk el, valamint a reakció alkalmasnak bizonyult nagy hozamok elérésére.

Vizsgálataink alapján elmondható, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható kitozán jól alkalmazható ketonok enantioszelektív transzfer hidrogénezésében királis ligandumként. A reakciókörülmények optimalizálása után számos acetofenon származék sikeres átalakítását végeztük el, vizes közegben, több esetben is meghaladva a hasonló ligandumokat tartalmazó komplexekkel elért irodalmi eredményeket. Gyűrűs ketonok

esetében 90% feletti enantiomertöbbsletet értünk el, mely a 97%-ot is meghaladta, amennyiben a gyűrű heteroatomot is tartalmazott. Az *in situ* képződő komplexet külön előállítva is alkalmaztuk, mely sokáig tárolhatónak bizonyult, és ezt követően is kiválóan alkalmazható a vizsgált reakciókban. A különböző kitozán származékokkal kapott eredmények segítségével egy lehetséges komplex-szerkezetet is felrajzoltunk. Összeségében elmondható, hogy sikerült vizes közegben, a kitozán további átalakítása nélkül végrehajtanunk enantioszelektív transzfer hidrogénezéseket, így egy környezetbarát és gazdaságos módszert dolgoztunk ki királis alkoholok előállítására.

- [1] G. Shang, W. Li, X. Zhang, *Catalytic Asymmetric Synthesis* (I. Ojima, 3. kiadás), John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 7. fejezet, 343-436, **2010**.
- [2] A. El Kadib, *ChemSusChem* **2015**, 8, 217-244.
- [3] E. Guibal, *Sep. Purif. Technol.* **2004**, 38, 43-74.
- [4] M. Babin, R. Clément, J. Gagnon, F.-G. Fontaine, *New J. Chem.* **2012**, 36, 1548-1551.
- [5] B. Liu, H. Zhou, Y. Li, J. Wang, *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 2554-2558.



AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚNKP-17-02-II KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

KIRÁLIS SZUKCINIMID-SZÁRMAZÉKOK ENANTIOSZELEKTÍV ELŐÁLLÍTÁSA HOMOGÉN ÉS HETEROGÉN KATALIZÁTOROKKAL

Kozma Viktória¹, Szöllősi György²

¹*Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.*

²*MTA-TTK Sztereokémiai Kutatócsoport, 6720 Szeged, Dóm tér 8.*

Bevezetés

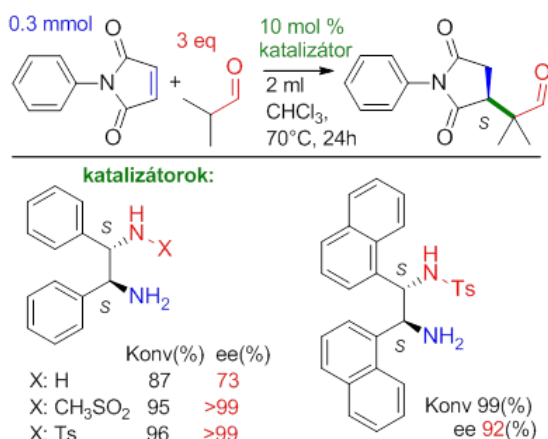
Az optikailag tiszta szukcinimid-származékok értékes gyógyszeripari köztermékek. Mivel az aszimmetrikus Michael-addíciók a gyakran használt sztereospecifikus reakciók közé tartoznak, ezek alkalmazása királis szukcinimidek előállítására elterjedt. A szukcinimid-származékokat egy stabilizált nukleofil vegyület, azaz Michael-donor és egy aktivált telítetlen szénhidrogén, azaz Michael-akceptor közti reakció útján állíthatjuk elő. Michael-akceptorként maleimid-származékokat használnak, melyekre gyakran addicionálnak enantioszelektíven aldehideket vagy ketonokat.^[1] Ezeket a reakciókat hatékonyan katalizálják királis diaminok és származékaik, melyek közül a ciklohexán-1,2-diaminok, az 1,2-aril-etilén-diaminok, ezek monoszulfonamidjai és monotiokarbamidjai kiemelkedően jó katalizátorok.^[2-4] Az aldehidek enantioszelektív addíciója maleimidekre azonban még nem elterjedten vizsgált terület, az irodalomban nem állnak rendelkezésre összehasonlítható eredmények e téren. Egy részletes vizsgálat kiemelkedő fontosságú lehet a megfelelő katalizátorszerkezet kiválasztásához és az organokatalizátorok immobilizálásához szükséges kapcsolási mód kiválasztásához heterogén, többszöri újrahasználatosságot lehetővé tevő királis katalizátorok előállítása céljából. A diaminok rögzítésével kapott heterogén katalizátorokat környezetbarát módon alkalmazhatjuk, ezen felül az oldatfázisú reakciók megfelelő alternatívái lehetnek optikailag tiszta szukcinimidek előállítására.

Célul tűztük ki aldehidek maleimid-származékokra történő enantioszelektív addíciójának vizsgálatát, könnyen hozzáférhető királis 1,2-diamin-származékokat használva katalizátorként. Vizsgáltuk a katalizátor szerkezetének hatását számos aldehyd- és maleimid-származék aszimmetrikus Michael-reakciójában. A körülmények optimalizálásával igyekeztünk minél magasabb enantiomerfelesleget elérni. A kutatásunk eredményei alapján a kiválasztott királis 1,2-diaminok rögzítésére is kísérletet tettünk alkalmasnak gondolt szerves és szervetlen hordozókra a megfelelő kapcsolószer alkalmazásával. Célunk egy nagyon hatékony, a reakcióelegyből könnyen kinyerhető és újrahasználatos heterogén királis katalizátor kifejlesztése volt, melyet aldehidek és maleimidek közötti Michael-addíciókban próbáltunk ki.

Eredmények és értékelésük

Tesztreakcióként izobutiraldehyd N-fenil-maleimidre történő addícióját választottuk, amely reakció során vizsgáltuk a királis 1,2-diamin katalizátorok szerkezetének hatását. A kiválasztott eredményeket az 1. ábra szemlélteti.

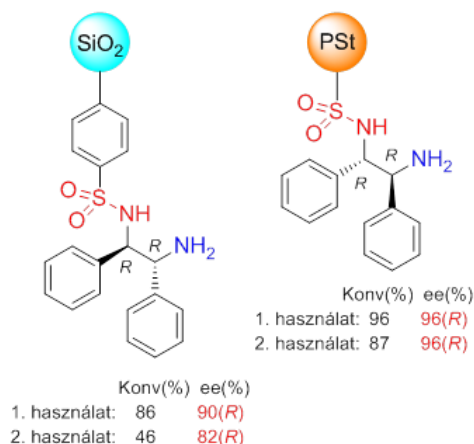
1. ábra 1,2-diaminok által katalizált teszt Michael-addíció eredményei



A ciklohexán vázú származékok néhány óra alatt Michael-adduktumot eredményeztek, azonban alacsonyabb enantioszelektivitással (nincs az ábrán) az 1,2-difenil-etilén vázú katalizátorokhoz képest. Ez utóbbinál hosszabb reakcióidőre (24 óra) volt szükség az *N*-fenilmaleimid teljes átalakulása érdekében. A vizsgálatokból kiderült, hogy szükség van egy savas csoport, például a szulfonamid-csoport jelenlétére a nagy enantiomertöbbség eléréséhez. A metán-szulfonamid származék ugyanolyan kiemelkedő eredményt adott, mint a *para*-toluol-szulfonamid, mutatva, hogy ezen funkciós csoportnak nincs szterikus hatása. A katalizátorok ellentétes konfigurációjú (*R,R*) enantiomerjei azonos konverziót és ee értékeket eredményeztek azzal az eltéréssel, hogy az (*R*)-szukcinimid-származékot kaptuk feleslegben. Hasonló tendenciát figyeltünk meg *N*-etil, *N*-terc-butil és a nem szubsztituált maleimid esetén, továbbá propanal és ciklohexán-karbaldehid nukleofilek alkalmazásával is. A katalizátorvizsgálatok elvégzése után nagyobb mennyiségekkel is végrehajtottuk a reakciókat. A termékek oszlopkromatográfiás tisztítása után jó hozamokkal sikerült az optikailag tiszta, izolált adduktumokat kinyernünk. A szubsztituensek szterikus és elektronikus hatása alapján feltételezhető az átmeneti állapot és a reakciómechanizmus, amely jól tükrözi a különböző katalizátorok és reaktánsok reakcióiban elért eredményeket, továbbá magyarázatot kaphatunk a kapott enantioszelektivitásokra is.

A homogén fázisú reakciók eredményeiből a legjobb enantiomertöbbséget adó katalizátorokkal kísérletet tettünk heterogén királis anyagok előállítására. Az 1,2-difenil-etilén-diamint rögzítettük savas, hidrogéndonorként viselkedő kapcsolókkal – mint például a szulfonamid-, tiokarbamid- vagy a négyzetamid funkciós csoportokon keresztül – szilikagél vagy polisztirol gyanta hordozókra. Az izobutiraldehid és *N*-fenil-maleimid reakciójából két kiválasztott heterogén katalizátorral kapott eredményeket a 2. ábra foglalja össze. A királis vegyületek rögzítésének sikerességét FT-IR spektroszkópiával ellenőriztük. A szulfonamid-csoportra jellemző abszorpciós sávok megjelentek az ábrán látható anyagok spektrumán.

2. ábra A kiválasztott heterogén királis katalizátorok és a tesztreakcióban kapott eredmények.



Tapasztalataink szerint egyrészt a szilikagélén heterogenizált katalizátorok kisebb konverziót és enantiomerfelesleget adtak, mint az általam vizsgált oldható királis katalizátorok, másrészt újrahazsnálatuk során ezek az értékek tovább csökkentek. Ez annak tulajdonítható, hogy a savas csoportokat tartalmazó szilikagél felület is részt vehet bizonyos mértékben a reakcióban, ami csökkenti az ee-t. Ugyanakkor a felületen rögzített királis katalizátor aminos csoportja is irreverzibilis reakcióban vehet részt a jelenlévő aldehiddel, kivonva a reakcióciklusból a felületi királis anyag egy részét. Mivel a szilícium-dioxid hordozóra felvitt királis katalizátorokkal kapott eredmények nem kimagaslóak, ezért megpróbáltam polisztirol gyantára is rögzíteni királis molekulákat, mivel ezek nem tartalmaznak felületi savas csoportokat. Az enantiomerfeleslegek megközelítették az oldatfázisú reakciókban kapottakat. Többszöri felhasználás után is csak kis mértékben csökkent az ee, akárcsak a konverzió. Abban az esetben is jó eredményeket kaptunk, amennyiben a polisztirol gyantákra a királis katalizátor tiokarbamid vagy négyzetamid csoportokon keresztül rögzült (az ábrán nincs bemutatva).

Összefoglalás

Tanulmányoztuk az aldehidek aszimmetrikus Michael-addícióját maleimidekre optikailag tiszta 1,2-diamin-származékok alkalmazásával, ami királis szukcinimideket eredményezett. Részletesen megvizsgáltuk a katalizátorok és a reaktánsok szerkezeti változásainak hatását. A kísérleti eredmények alapján megállapíthatók azok a szerkezeti elemek, melyek meghatározó módon befolyásolják az aszimmetrikus reakció sztereo-kémiai kimenetelét. Kiválasztottuk a megfelelő katalizátort és kapcsolószert is a királis katalizátor rögzítéséhez annak érdekében, hogy olyan heterogén katalizátorokat kapjunk, melyek megközelítik a homogén fázisú katalizátorok eredményeit. A hordozó megfelelő megválasztása lehetővé tette a szilárd katalizátorok újbóli felhasználását az enantioszelektivitás csökkenése nélkül. Végezetül megjegyezhetjük, hogy az általunk előállított heterogén katalizátorok az elsők, melyeket maleimidek és aldehidek aszimmetrikus Michael-addíciójához terveztek. A tanulmányunkban bemutatott

eredmények szintén ígéretes kiindulási pontként szolgálnak heterogén környezetbarát katalizátorok alkalmazására, amelyek által értékes királis, gyógyszeriparban intermediereként használható szukcinimidek nyerhetők.



AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚNKP-17-02-II KÓDSZÁMÚ ÚJ
NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

- [1] P. Chauchan, J. Kaur, S. S. Chimni, *Chem. Asian J.* **2013** (8) 328-346.
- [2] F. Xue, L. Liu, S. Zhang, W. Duan, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2010** (16) 7979-7982.
- [3] F. Yu, Z. Jin, H. Huamg, T. Ye, X. Liang, J. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2010** (8) 4767-4774.
- [4] A. Avila, R. Chinchilla, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013** (24) 1531-1535.

CIKLOALKIL PIRIDAZINONOK SZINTÉZISE

**Sepsey Für Csilla¹, Herczeg Barbara², Gerencsér János², Makara Gergely²,
Szigetvári Áron³, Dékány Miklós³, Hazai László¹, Keglevich György¹,
Bölcskei Hedvig^{1*}**

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia
Tanszék, 1111 Budapest, Szt. Gellért tér 4.

²ComInnex Zrt.1031 Budapest, Záhony u. 7.

³Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratórium

A gyógyszeripari fejlesztésben a Lipinski féle 5-ös szabály óta^[1] további olyan tulajdonság fontosságára mutattak rá (poláris felszín, forgatható kötések száma), amelyek szerepet játszanak abban, hogy egy vegyületből nagyobb eséllyel váljon gyógyszerjelölt. Az ADME tulajdonságok előrejelzése során ezeket a paramétereket ma már rutinszerűen vizsgálják. Lovering és munkatársai^[2] a gyógyszerjelölt molekula fiziko-kémiai paraméterei közül fontosnak tekintették az Fsp^3 karaktert („fraction of sp^3 carbons”, azaz sp^3 hibridállapotú szénatomok aránya), amelyet a molekula telítettségével határoztak meg; $Fsp^3 = sp^3$ hibridállapotú szénatomok száma/összes szénatom száma. Több ezer olyan vegyületet választottak ki, amelyek elérték a gyógyszerkutatás valamely fázisát (kutatási fázis, Fázis I-III, gyógyszer), ezeket Fsp^3 karakterük alapján vizsgálták. Azt állapították meg, hogy az átlagos Fsp^3 karakter a kutatási fázisig eljutott vegyületeknél átlagosan 0.36 volt, míg a gyógyszerre vált vegyületek esetén 0.47, vagyis minél nagyobb a molekula telítettsége annál valószínűbb, hogy klinikai gyógyszerjelölt lesz. A telítettség foka alapvetően kedvezően befolyásolja a vegyületek fizikai tulajdonságait, mint pl. a vízben való oldhatóságot, illetve a lipofilitást. A fentiek magyarázzák azt, hogy a gyógyszeripari kutatás az utóbbi időben, a magas Fsp^3 karakterű vegyületek irányába indult el. Így nagyobb valószínűséggel tudnak olyan vegyületeket előállítani, amelyeknek kedvezőek az ADME paraméterei és a klinikai vizsgálatok során is megfelelőnek bizonyulnak.^[2]

Már a korábbi kutatások^[3] is azt igazolták, hogy a fenil illetve piridil gyűrűk bioizoszter helyettesítése piridazinnal, javítja a molekulák gyógyszeryszerűségét, általában javul az ADME profil, pl. kedvezőbb lesz a logP, jobb lesz az oldhatósága, felszívódása a molekuláknak, jobb sókristályok megjelenését teszik lehetővé. Továbbá ha a receptor-ligandum kölcsönhatásokat vizsgáljuk, előnyös az is, hogy a piridazin gyűrű két nitrogénje H-kötéseket képes létrehozni a fehérjével, míg a fenil gyűrű nem képes ilyen típusú kölcsönhatásra.

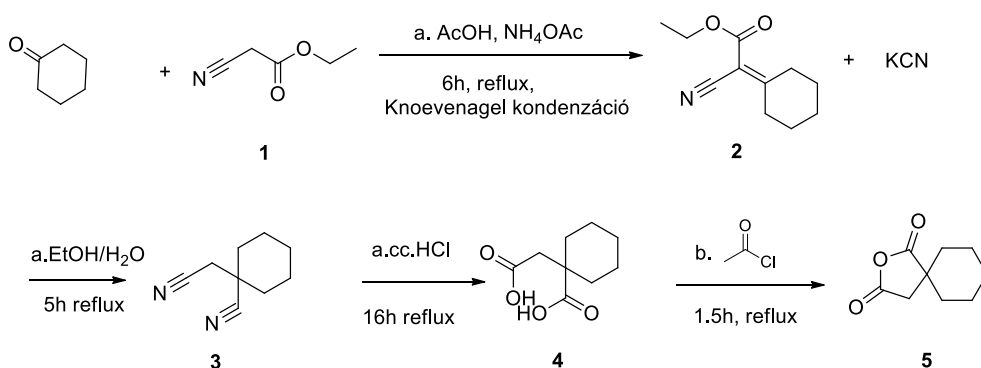
A piridazin gyűrűvel történő helyettesítés további előnye lehet, hogy növekszik az erősen lipofil molekulák vízdoldhatósága. Például a diazepám esetében, ha a fenil gyűrűt a bioizoszter piridazin gyűrűre cserélnénk, a számítások azt mutatják, hogy a log P értéke kb. 2 nagyságrenddel lenne kisebb.^[3] Ugyancsak kedvező, amikor a piridazin gyűrű jelen van a bioaktív molekulában, lehetővé válik a sóképzés, vízben oldható, szintelen, sókristályokat alkotva.^[3]

Az elmúlt évtizedben növekedett meg azoknak a közleményeknek a száma, amelyek a bioaktív piridazinonokról számolnak be, szinte minden terápiás területet érintve. Ilyenek például a melanin-koncentráló hormon 1 (MCHR-1) antagonistá tienopiridazinonok,^[4] vagy a pirazolo-pirimidino-piridazinonok^[5], amelyek hatásos és szelektív foszfodiészteráz PDE5 inhibitor aktivitást mutatnak.

Tekintetbe véve a piridazin származékok várható bioaktivitását, kedvező fizikokémiai paramétereit, fordult a figyelmünk a molekula család felé. Gondolva a magas Fsp3 karakterű vegyületek előnyeire is, a szokásos fenil-piridazinon származékok helyett spiro-cikloalkil-piridazinon scaffold előállítását terveztük az új vegyületes kutatás számára.

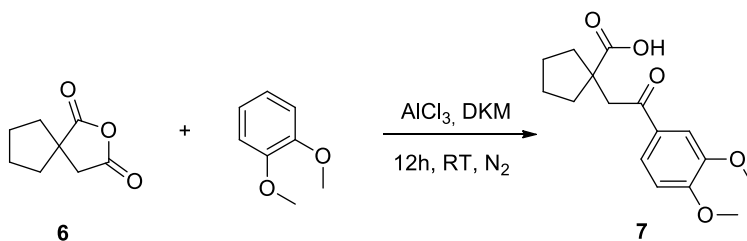
A munkánk kiinduló anyagául szolgáló 2-oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dion (5) előállítása során (1. ábra) az első három lépésben Badger és munkatársai módszerét követtük,^[6] majd az utolsó lépésben az ecetsavanhidrides vízelvonás helyett Norris korai eljárásában szereplő enyhébb reakció körülményeket alkalmaztuk.^[7]

1. ábra



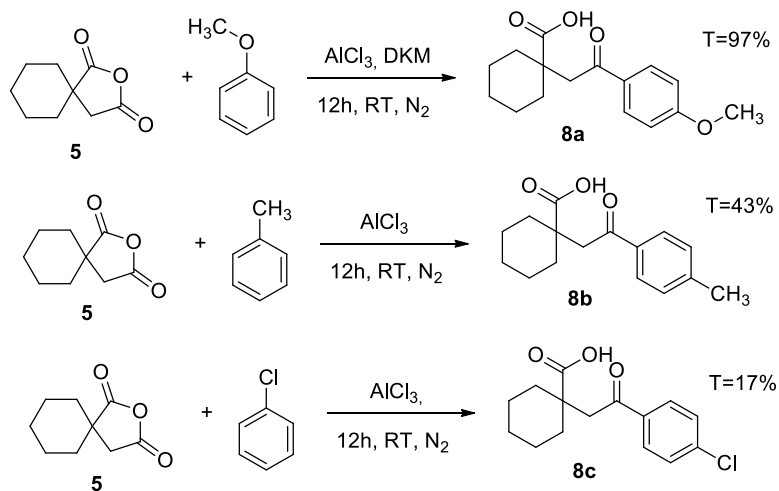
A spiro-ciklohexil-piridazinonok előállítása során az irodalomban leírt^[8] 2-oxaspiro[4.4]nonán-1,3-dion (6) és 1,2-dimetoxibenzol Friedel-Crafts reakcióját mint analógiát alkalmaztuk az általunk tervezett ketokarbonsavak előállítására (2. ábra).

2. ábra



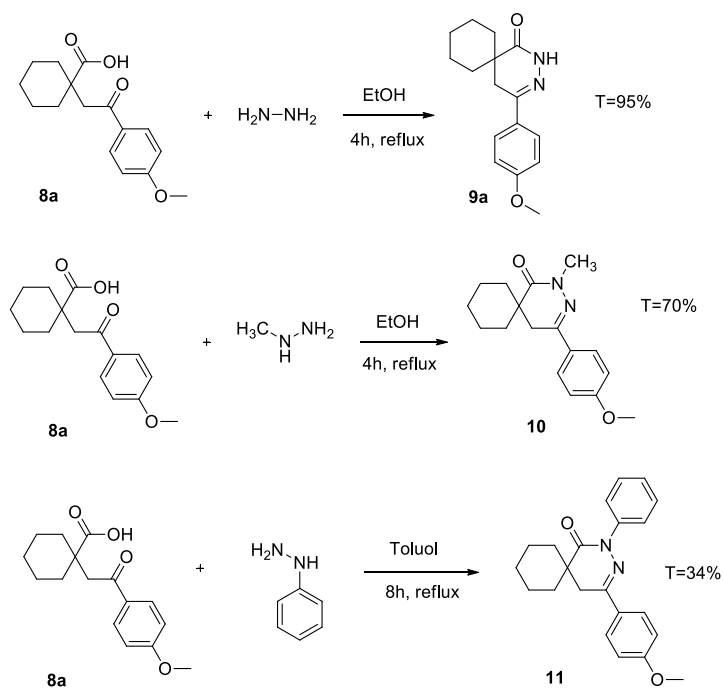
Ennek során a 2-oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dion-t (5) különbözően szubsztituált benzol-származékokkal reagáltattuk. Ahogy ez várható is volt, az elektrofil aromás szubsztitúció során az anizol esetében tudtuk elérni a legjobb termelést, míg a toluol és a klórbenzol esetében csak alacsonyabbat. Ez összefügg azzal, hogy az aromás elektrofil szubsztitúció során a metoxi csoport elektronküldő jellege miatt aktiválja a benzol gyűrűt, míg a metil csoport csak kis mértékben aktiválja, a klór pedig dezaktiválja (3. ábra).

3. ábra



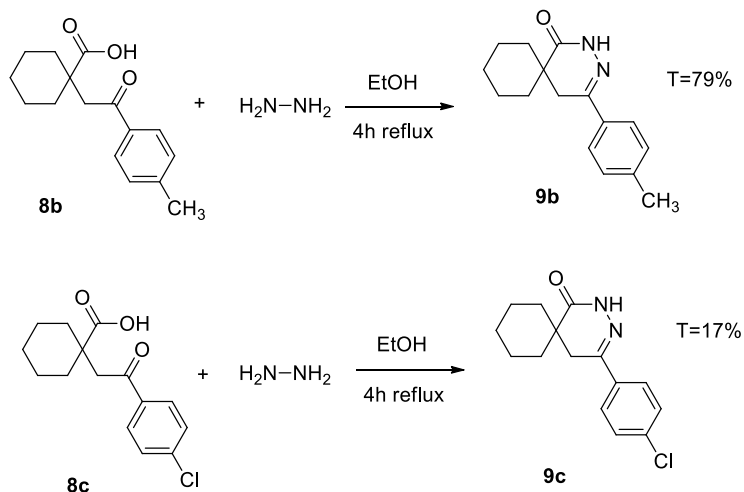
A piridazinon gyűrű kialakítását ismert módszerrel, a ketokarbonsavaknak hidrazinnal, ill. hidrazin-származékokkal történő reakciójával oldottuk meg.^[9,10]

4. ábra



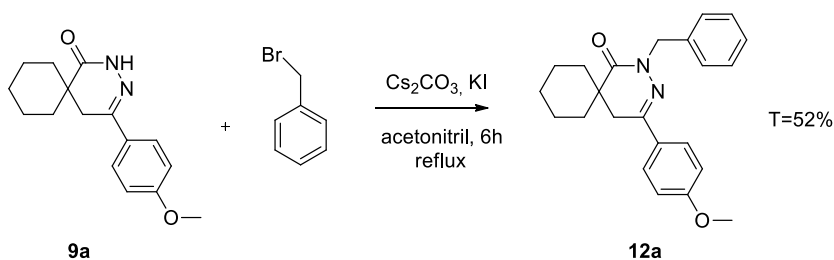
A megfelelő hidrazin-származékokkal etanolban, 4 órás forralást követően izoláltuk a piridazinonokat. Az 1-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)ciklohexán-karbonsavnak (**8a**) a hidrazinnal és metil-hidrazinnal végzett reakciójában jó termelést értünk el, míg a fenilhidrazinnal képzett származék (**11**) csak 20% alatti termeléssel keletkezett. Ebben a reakcióban a körülmények megváltoztatásával, toluolos forralással sikerült javítani a termelésen (4. ábra). Tolil és klórbenzol származékok esetében is ugyanazon körülmények között^[10] hajtottuk végre a gyűrűzárási reakciókat. A toluollal képzett származékot (**9b**) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Klórbenzollal képzett származékot (**9c**) is előállítottunk alacsony termeléssel (5. ábra).

5. ábra



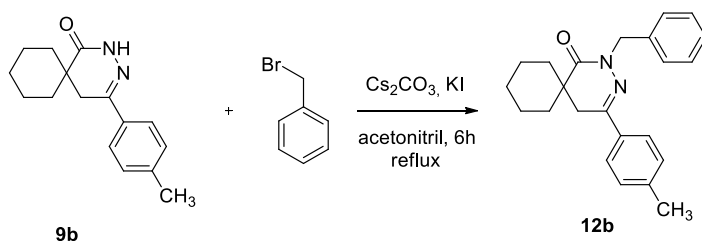
N-szubsztituált piridazinonokat nem csak a megfelelő hidrazin-származékokkal képeztünk, hanem aralkilezési reakcióban is. A 4-(4-metoxifenil)-2,3-diazaspiro[5.5]undec-3-én-1-on (**9a**) benzil-bromidos aralkilezési reakciójában először a klasszikus módszert alkalmaztuk acetóban kálium-karbonát jelenlétében, de LC-MS analízis alapján nem keletkezett a kívánt termék. Ezért a kálium-karbonátot cézium-karbonátra, az acetont pedig acetonitrilre cseréltük, majd 6 órás forralás után a reakcióelegyet leszűrve, az oldószert bepárolva és az így kapott nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítva, LC-MS alapján 95%-os tisztasággal jutottunk az *N*-benzilezett származékhoz (**12a**) (6. ábra).

6. ábra



A toluollal képzett származék (**9b**) esetében is benzil-bromiddal végeztük az *N*-aralkilezési reakciót cézium-karbonát és kálium-jodid jelenlétében 6 órás acetonitriles forralással. A nyersterméket először oszlopkromatográfiásan, majd preparatív HPLC segítségével tisztítottuk. Az így keletkezett halványsárga kristályos 2-benzil-4-(*p*-tolil)-2,3-diazaspiro[5.5]undec-3-én-1-on (**12b**) 97%-os tisztaságú lett (7. ábra).

7. ábra



Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy az irodalomból ismert eljárásokat összehasonlítva optimalizáltuk a kiindulási 2-oxaspiro[4.5]dekán-1,3-dion (**5**) előállítását. Az így előállt ciklikus anhidrid és különbözően szubsztituált benzol származékok Friedel-Crafts reakciójával a megfelelő ketokarbonsavakhoz jutottunk, melyeket hidrazinnal, ill. hidrazin származékokkal gyűrűbe zártunk. A spiro-cikloalkil-piridazinon származékainkból egy kisebb molekulakönyvtárat állítottunk elő 10 új vegyülettel, melyek jó kiindulási pontok lehetnek gyógyszerkutatói projektekben.

Irodalomjegyzék

- [1] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney; *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1997** (23) 3-25.
- [2] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2009** (52) 6752-6756.
- [3] C. G. Wermouth; *Medicinal Chemistry Communication*, **2011** (2) 935-941.
- [4] B. Dyck, S. Markison, L. Zhao, J. Tamiya, J. Grey, M. W. Rowbottom, M. Zhang, T. Vickers, K. Sorensen, C. Norton, J. Wen, C. E. Heise, J. Saunders, P. Conlon, A. Madan, D. Schwarz, V. S. Goodfellow; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006** (49) 3753-3756.
- [5] M. P. Giovannoni, C. Vergelli, C. Biancalani, N. Cesari, A. Graziano, P. Biagini, J. Gracia, A. Gavalda, V. Dal Piaz; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006** (49) 5363-5371.
- [6] A. M. Badger, D. A. Schwartz, J. D. H. Picker, J. W. Dorman, F. C. Bradley, E. N. Cheeseman, M. J. DiMartino, N. Hanna, C. K. Mirabellill; *Journal of Medicinal Chemistry*, **1990** (33) 2963-2970.
- [7] W. S. G. P. Norris, J. F. Thorpe; *Journal of Chemical Society*, **1921**, 1199-1210.
- [8] WO2012/1719000; (2012);(A1)
- [9] W. J. Coates, A. McKillop; *Synthesis*, **1993** (3) 334-342.
- [10] M. Van der Mey, A. Hatzelmann, I. J. Van der Laan, G. J. Sterk, U. Thibaut, H. Timmerman; *Journal of Medicinal Chemistry*, **2001** (44) 2511-2522.

BUCHWALD-HARTWIG AMINÁLÁS AZ ÖSZTRON SORBAN

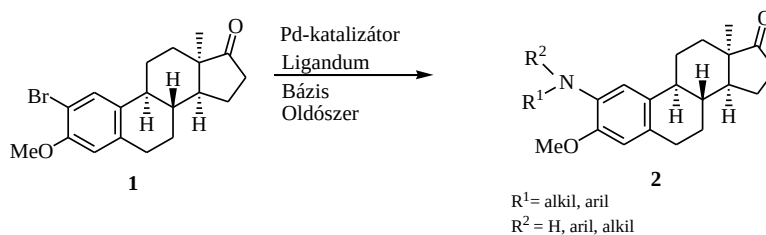
Szemerédi Dávid, Bacsa Ildikó, Wölfling János, Mernyák Erzsébet

*Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Szerves Kémiai
Tanszék H-6720, Dóm tér 8.*

A természetes ösztрон 13-as szénatomjának epimerizálására a közelmúltban egylépéses és magas hozammal járó eljárást fejlesztettek ki. Ez a folyamat hormonálisan inaktív ösztрон származékot eredményez. Így a 13 α -ösztрон hormonális aktivitástól mentes, de tumorelleses hatást hordozó szerek kifejlesztésére lehet alkalmas. Az ösztрон szintetikus módosítására egyik lehetőség az aromás A-gyűrű szubsztituálása. Az aromás vegyületek aminálása nemcsak szerves kémiai szempontból jelent kihívást, hanem biológiai is, mivel sok biológiai aktív nitrogén tartalmú szerves vegyület ismeretes.

Munkánk során hatékony mikrohullámú Buchwald-Hartwig kapcsolási módszert dolgoztunk ki, amely új, 2-es pozícióban szubsztituált 13 α -ösztрон származékokat (2) eredményezett. Munkánk újszerűségét az adja, hogy az ösztрон aromás gyűrűjén még nem ismeretes C-N keresztkapcsolással megvalósított aminálási eljárás. Olyan módszer kidolgozására törekedtünk, amely kiterjeszhető egyéb szerves vegyületekre is.

1. ábra A tervezett vegyületek előállítása Buchwald-Hartwig aminálással



Célunk megvalósításához a 2-bróm-13 α -ösztрон 3-metiléterét (**1**) választottuk alapvegyületnek. A Pd-katalizált aminálási reakciók végrehajtását mikrohullámú módszerrel végeztük, különböző anilineket alkalmazva reaktánsként. Az újonnan előállított vegyületek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR spektroszkópiával igazoltuk.

Köszönjük az OTKA (K113150) és a GINOP-2.3.2-15-2016-00038 támogatását.

TUMORELLENES ÖSZTRON-MONOSZACHARID KONJUGÁTUMOK ELŐÁLLÍTÁSA

Trungel-Nagy Péter¹, Wölfling János¹, Zupkó István²,

Jani Rahkila³, Reko Leino³, Mernyák Erzsébet¹

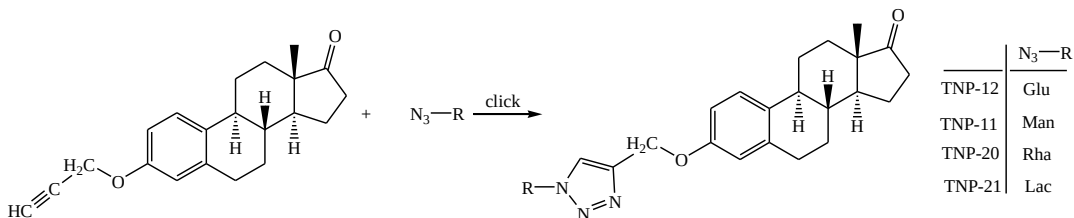
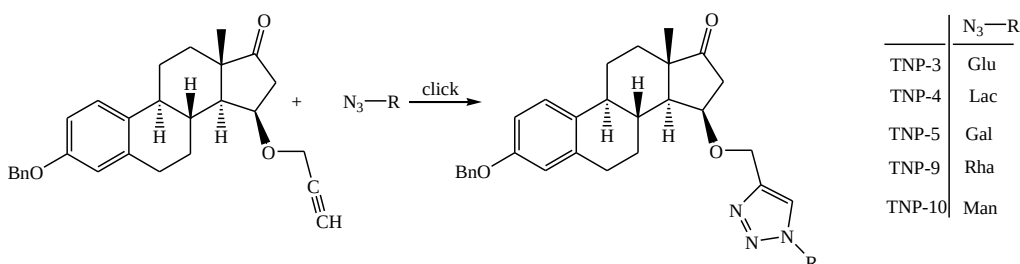
¹Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Szerves Kémiai Tanszék H-6720 Szeged, Dóm tér 8.

²Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet H-6720 Szeged, Zrínyi u. 9.

³Laboratory of Organic Chemistry, Johan Gadolin Process Chemistry Centre, Åbo Akademi University, Piispankatu 8, 20500 Åbo

A természetben előforduló ösztрон irányított szintetikus módosításával ösztrogenfüggő tumorok elleni szerek fejleszthetők. A különböző természetes eredetű vegyületek konjugátumai gyakran értékes és szelektív biológiai hatással rendelkeznek.

Munkánk során ösztронból kiindulva állítottunk elő szteroid-alkin származékokat, majd azid-alkin click-reakciót hajtottunk végre különböző monoszacharid-azidokkal. A hatástani vizsgálatok azt mutatták, hogy az így kapott, triazol gyűrűt tartalmazó konjugátumok közül néhány vegyület képes szelektíven gátolni bizonyos tumorsejtek osztódását.



Köszönjük az OTKA (K113150) támogatását.

MEGÚJULÓ POLIALKÉNEK METATÉZISE

Turczel Gábor¹, Kovács Ervin¹, Tuba Róbert¹

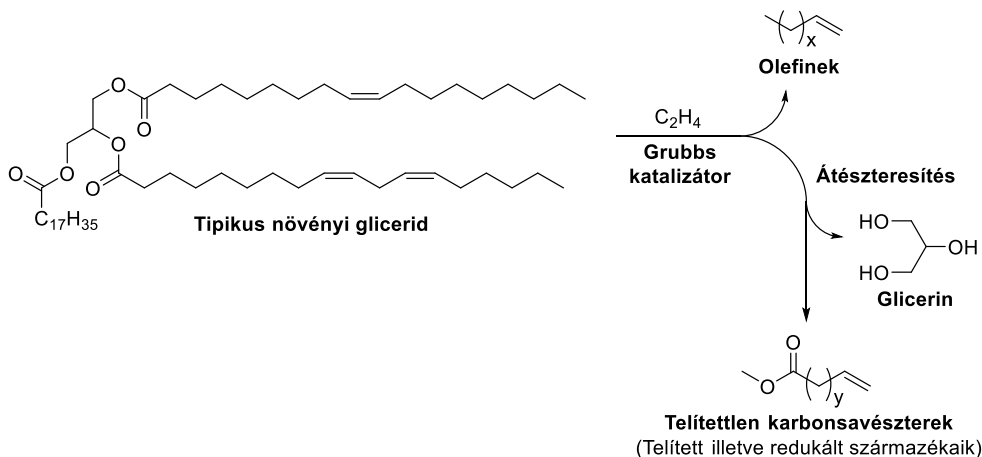
¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, Zöldkémia Kutatócsoport,
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

Munkánk célja különböző polialkének, többek között konjugált származékok metatézis lehetőségeinek vizsgálata, ezzel mintegy kibővíteni a már széleskörben alkalmazott növényi olaj metatézisen alapuló, magas hozzáadott értékű termékek listáját, illetve különböző emberi fogyasztásra alkalmatlan természetes gliceridek felhasználhatóságát.

Bevezetés

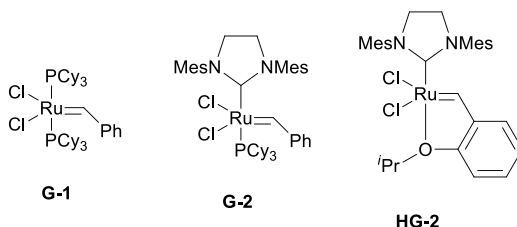
Világszerte egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek a különböző kémiai kiindulási anyagok megújuló alapokra történő áthelyezésére, így távolodva a kőolajfüggő petrokémiától. Kiváló példa erre az alkén metatézis,^[1] amelyet 180 kt méretben végeznek Surabaya-i biofinomítóban, Indonéziában.^[2] Az eljárás folyamán a főként olajsavat tartalmazó pálmaolaj kettőskötéseit etenolízisnek vetik alá (etilénnel viszik keresztmetatézisbe), így különböző terminális alkénekhez, illetve hidrolízist követően láncvégi difunkcionált karbonsavészterekhez és származékaikhoz jutnak (1. ábra).

1. ábra: Növényi olajok etenolízisének folyamatábrája



Homogén katalizátorként a Robert Grubbs által kifejlesztett ruténium-alkilidéneket (2. ábra) alkalmaznak. Ezen származékok előnye a hasonló homogén katalitikus wolfrám és molibdén vegyületekkel szemben, hogy jóval stabilabbak a levegő oxigén- és víztartalmával szemben, valamint jobb a funkciós csoport toleranciájuk, így molekulák szélesebb skáláján alkalmazhatóak.

2. ábra: Grubbs-katalizátorok (Mes=mezitil, Cy=ciklohexil)



A kapott termékek arányát a felhasznált növényi olaj összetétele szabja meg, amely széles keretek között változhat, a leggyakrabban vizsgált olajokat felépítő zsírsavakat az alábbi táblázat tartalmazza.

3. ábra: Növényi olajok főbb zsírsav komponensei^[3,4]

Olaj	Fő komponenes	Tartalom (tömeg%)
pálma	olajsav	55%
mák	linolsav	72%
len	linolénsav	60%
tunga	eleosztebinsav	59-80%

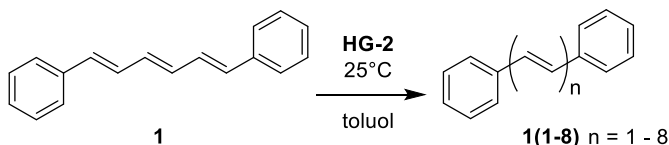
Kutatómunkánk során a három konjugált kötést tartalmazó tungaolajat, mint lehetséges metatézis kiindulási anyagot vizsgáltuk. A tungaolaj közel 60% eleosztebinsav tartalmával értékes építőelem lehet konjugált vegyületek kialakításában.

A konjugált poliének metatézise még kiaknázatlan tudományterület, általában nagyságrendileg több katalizátor és erőteljesebb körülmények szükségesek reakcióba vitelükhöz, mint az izolált alkének esetében.^[5]

Elvégzett kísérletek

A polialkének reaktivitásának megismeréséhez elsőként az 1,6-difenil-1,3,5-hexatrién (1) ön- (4. ábra) illetve 1-hexénnel (6. ábra) végzett keresztmetatézisét vizsgáltuk. (Az 1,3,5-hexatrién helyett ezt vizsgáltuk, mivel a katalizátor a molekula terminális kettőskötésével reagálva nem képez metilidén komplexet, amely bomlékonyabb és kevésbé reakcióképes, mint a az 1-ből keletkező Ru-benzilidén komplex.).

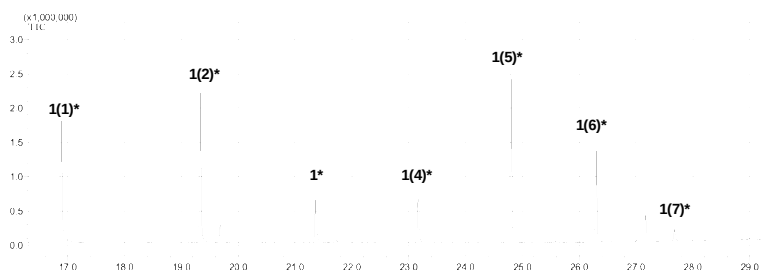
4. ábra: Difenil-hexatrién (1) önmetatézise



Az 1, HG-2 katalizátor mellett végzett önmetatézisének előrehaladtával csapadék kiválást tapasztaltunk, valószínűleg a keletkező poliének rohamos oldhatóság csökkenésének következtében.^[6] A termékelegyet aktív szénes palládiumon kihidrogenezve

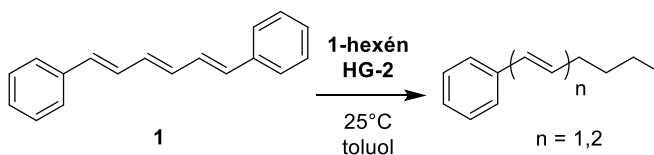
immár homogén oldathoz jutottunk, amely összetételét GC-MS-el vizsgáltuk. Az összión kromatogram integráljai alapján becslve a kiindulási anyag közel 90%-a elreagált, miközben kisebb ill. nagyobb tagszámú homológok (**1(1-8)**) keletkeztek az egyensúlyi rendszerben (5. ábra).

5. ábra: 1(1-8) kihidrogénezett származékaik eloszlása (TIC: totál ion kromatogram)



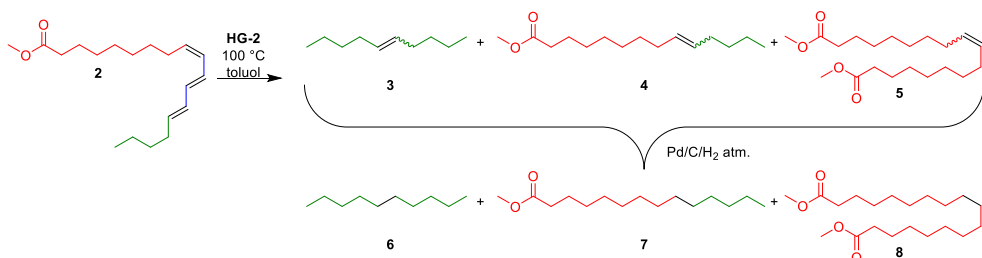
Az **1** hexatrién a **HG-2** katalizátor jelenlétében 1-hexénnel végzett modell reakciójában (6. ábra) jó konverzióval reagált. Kihidrogénezést követően a két fő termék mellett (hexil-benzol, oktil-benzol) jelentős mennyiségű homológ képződést tapasztaltunk, amely a konjugált molekulatöredékek részleges összekapcsolódására vezethető vissza.

6. ábra: A difenil-hexatrién (1) és 1-hexén keresztmetatézise



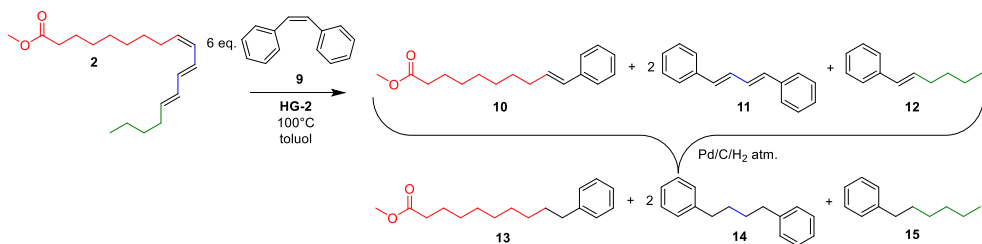
Az elvégzett előkísérletek alapján a három konjugált kettős kötést tartalmazó rendszer, a tungaolajban megtalálható eleosztearinsav észterének metatézisével kívántunk foglalkozni. A tungaolajat lúgos közegben, fém nátriummal képzett nátrium-metoxid oldatban átészteresítettük metil-alkohollal, majd az így kapott közel 75% metil-eleosztearátot (**2**) tartalmazó észter keveréket vittük metatézisbe. A metil-eleosztearát **HG-2** mellett végzett önmetatézisét elvégezve (7. ábra), majd kihidrogénezve főtermékként dekánt, metil-teradekanoátot és dimetil-oktadekándioátot kaptunk, miközben jelentős homológ képződést tapasztaltunk.

7. ábra: metil-eleostearát (2) önmetatézise



A 2 észter keresztmetatézisét hat ekvivalens *cisz*-stilbén (9) jelenlétében elvégezve, majd a termékelegyet redukálva (8. ábra) jó (>95%) konverzió mellett kiváló termeléssel kaptunk metil-10-fenildekanoátot (13) és alkilbenzol homológokat, azonban a várt 1,4-difenilbutánt (14) hozzávetőleg 35%-ban keletkezett. A pontos termelések meghatározását kvantitatív ¹³C-NMR-méréssel végeztük.

8. ábra: Metil-eleostearát (2) keresztmetatézise *cisz*-sztilbénnel (9)



3. Összefoglalás

Munkánk során kísérletet tettünk különböző konjugált triének metatézisére. Sikerrel vittük metatézisbe a megújuló alapanyagnak tekinthető metil-eleostearátot (2), megmutatva hogy a benne található *sp*² szenek, mint építőelemek, más nem-konjugált alkének (9) kettőskötéseinek bővítésére alkalmasak (11).

- [1] Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R.; *Nature* **2007** (450) 243–251.
- [2] Grubbs, R. H.; O’Leary, D. J.; *Handbook of Metathesis, Volume 2: Applications in Organic Synthesis* **2015**.
- [3] Lazzari, M.; Chiantore, O.; *Polymer Degradation and Stability* **1999** (65) 303–313.
- [4] Gunstone, F. D.; *Vegetable Oils in Food Technology: Composition, Properties and Uses, Second Edition* **2011**.
- [5] Balla, Á.; Al-Hashimi, M.; Hlil, A.; Bazzi, H. S.; Tuba, R.; *ChemCatChem* **2016** (8) 2865–2875.
- [6] Gorman, C. B.; Ginsburg, E. J.; Grubbs, R. H.; *Journal of the American Chemical Society* **1993** (115) 1397–1409.

KÖRNYEZETI KÉMIA II. SZEKCIÓ

NITROGÉN-OXIDOK EMISSZIÓJÁNAK CSÖKKENTÉSÉRE ALKALMAZOTT deNO_x KATALIZÁTOROK VIZSGÁLATA

Ifju Zsófia¹, Juzsakova Tatjana¹

¹*Környezetmérnöki Intézet, Pannon Egyetem, Veszprém,*

Bevezetés

Az utóbbi években egyre nagyobb hangsúlyt fektettek a környezettudatos élet/politika kérdésre, megvalósítására. Az évek során szigorú szabályozások születtek (ÜHG kibocsátása, Kyoto protokoll) a légszennyező anyagok kibocsátását illetően.

Elsődleges légszennyező anyagoknak a NO, NO₂ és N₂O tekinthető. A légtérben való megjelenésük komoly problémákhoz vezethet, mint a fotokémiai szmog, vagy a troposzférikus ózon kialakulására. Ezen problémák és környezetvédelmi törvények támogatják a tisztább, környezetbarát, hulladékmentes (zero waste) technológiák kutatását és fejlesztését.

A Kyotói- és a Göteborgi Jegyzőkönyv pontos szabályozásai az NO_x illetve N₂O kibocsátást illetően új lehetőségeket teremtettek a nitrogén-oxidok, beleértve az N₂O emissziójának csökkentése irányába, az úgynevezett deNO_x technológiák fejlesztésében, kutatásában.^[1,2]

Kutatómunka célja

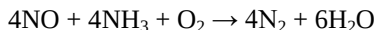
Kutatómunkánk során a szelektív katalitikus redukciós folyamatokat (SCR, selective catalytic reduction) vizsgáltuk ammónia, mint redukáló gáz jelenlétében. A kísérleti munka során két katalizátor hatékonyságát hasonlítottuk össze azonos műveleti paraméterek között. A tanulmányozott katalizátorok a V₂O₅/TiO₂ fém-oxid, valamint egy új típusú, vas-zeolit (Fe-ZSM-5 EnviCat). Az EnviCat katalizátor azon típusát vizsgáltuk, amely elsősorban N₂O mentesítésére használható, azonban a tanulmányozás kiterjedt arra, hogy milyen hatékonysággal alkalmazható nitrogén-oxidok (NO és NO₂) mentesítésre.

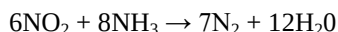
A kutatás célja a két katalizátor (V₂O₅/TiO₂ és Fe-ZSM-5 EnviCat) tulajdonságainak pontosabb megismerése, valamint a műveleti paraméterek (reakcióhőmérséklet, NO_x:NH₃ arány) hatásának vizsgálata a katalitikus átalakulásra és egy optimális hőmérsékletintervallum megadása, ahol állandó aktivitással rendelkeznek. Összegezve pedig egy javaslatlatterv készítése a hatékonyság javítása céljából.

Kísérleti rész

Kutatásunk során morfológiai és anyagszerkezeti vizsgálatot végeztünk mindkét katalizátoron és azok új (még a katalitikus folyamatban nem használt) és a katalitikus folyamatban már használt formáján. Az alkalmazott reakcióhőmérséklet 200-450°C és az NH₃/NO_x arány 0,9, 1,2, 1,6 valamint 2,2 volt. A kísérlet során redukálógázként adagolt ammónia és a hígításra szolgáló levegő mennyiségét rotaméter segítségével állítottuk. A levegő mennyiségét minden vizsgálat során 1066 Ndm³/h térfogatáramon tartottuk. Az átlagosan belépő NO_x koncentráció minden esetben 4800ppm volt. Az ideálisan alkalmazható ammónia mennyiségét pedig számításokkal határoztuk meg.

Az általunk vizsgált SCR reakció fő reakcióegyenletei a következők:



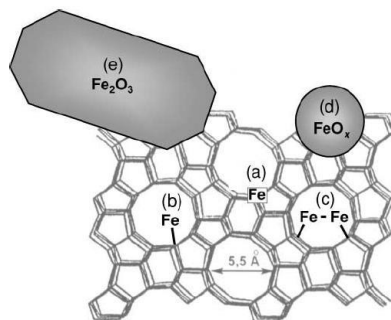


Eredmények, értékelés

Az iparban is elterjedten alkalmazott $\text{V}_2\text{O}_5/\text{TiO}_2$ katalizátor 10wt% vanádium-pentaoxidot tartalmaz, titán-dioxid hordozón és ~3mm szemcseméretű golyókból áll. (Titán-dioxidnak fő kristályalkotója anatóz . Az anatóz nagyobb fajlagos felülettel rendelkezik mint a rutil. Ezért az anatóz forma katalitikus szempontból kedvezőbb katalizátor hordozónak.)

A másik vizsgált kereskedelmi katalizátor az EnviCat- N_2O (Fe-ZSM-5), melyben a vas különböző formái irodalmi adatok alapján lettek azonosítva. Ilyen formák az izolált ionok (a), kationok (b), vaskomplexek (c) vas-oxid nanorészecskék(d) és nagyobb méretű vas-oxidok (e). (1. ábra) A katalizátorban Si/Al=31,3 és a Fe tömegszázalékos mennyisége 0,67 wt%, melyet először gőzzel aktiválnak. Az Fe-ZSM-5 ~3-10 mm hosszúságú hengeres katalizátor.^[3,4]

1. ábra. Az Fe-ZSM-5 katalizátorban detektált különböző vas formák bemutatása: (a) izolált ionok, (b) kationok, (c) vaskomplexek, (d) vas-oxid nanorészecskék és (e) nagyobb méretű vas-oxidok^[3]

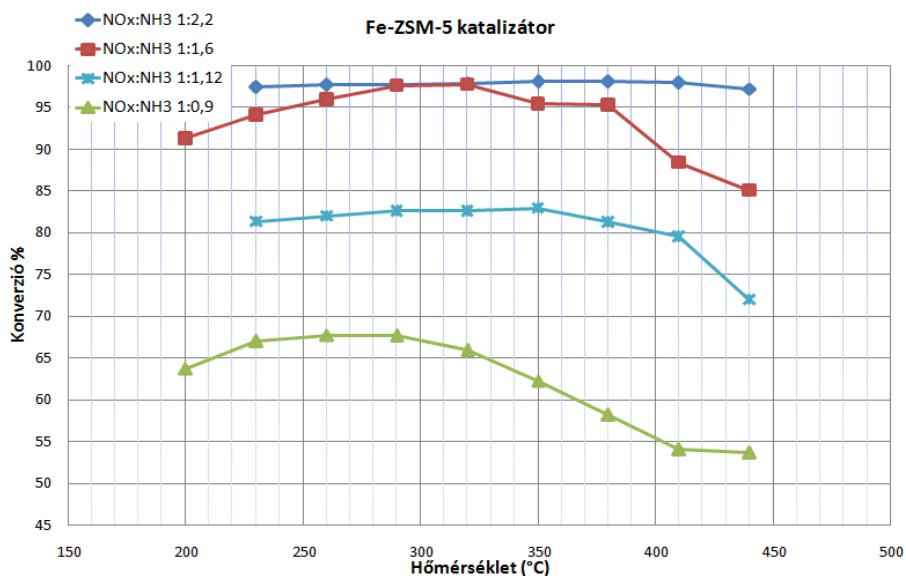


A kísérleteket 1-2,15 $\text{NH}_3:\text{O}_2$ aránnyal végeztük, a sztöchiometriai arányhoz képest tehát 1,45-szörös oxigénfelesleggel dolgoztuk. Ha a gázban lévő redukáló anyag (NH_3) nagyobb arányban van, mint az oxidáló, akkor nem szelektív katalitikus redukció (NSCR) játszódhat le. Azonban ha az oxigént alkalmazzuk fölös mennyiségben, mint ami a redukáló komponensek oxidációjához kell, akkor a reakció csak szelektív katalizátoron valósul meg. Így az általunk biztosított reakciókörülmények a szelektív katalitikus redukció lejátszódásának kedveznek.^[5]

A vizsgálatok során meghatároztuk a két katalizátor ($\text{V}_2\text{O}_5/\text{TiO}_2$ és Fe-ZSM-5) optimális reakcióhőmérsékleteit. A méréseket 200-450°C-on teszteltük. Az eredmények alapján a $\text{V}_2\text{O}_5/\text{TiO}_2$ katalizátornál 250-320°C, a Fe-ZSM-5-nél 260-350°C, azaz mindkettő egy viszonylag tág intervallumban rendelkezik állandó aktivitással. Az adatok alapján megállapítottuk, hogy a Fe-ZSM-5 katalizátor hatékonyabb, már alacsony hőmérsékleten (250°C) is nagyobb denoxálási hatásfokot értünk el az alkalmazásával, mint a $\text{V}_2\text{O}_5/\text{TiO}_2$ -al. Azonban mindkét katalizátor vizsgálata során 200-230°C-on nagy mennyiségű nitrátnitrát lerakódást tapasztaltunk, így nem ajánlott ebben a hőmérséklet intervallumban a működtetésük.

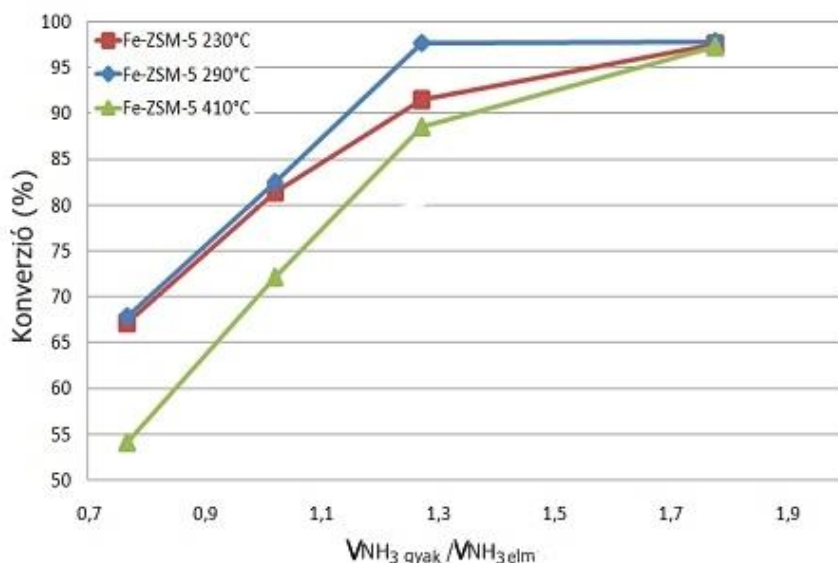
A Fe-ZSM-5 katalizátor optimális hőmérséklet intervalluma 260-350°C közé tehető, tehát ebben a tartományban célszerű alkalmazni, mert ennél magasabb hőmérsékleten az átalakulási fok csökken. Az elért konverzió értékek közel sztöchiometrikus $\text{NH}_3:\text{NO}_x$ 1:1,2 arány esetén 80-83%, ammónia felesleggel (1:1,6) pedig akár 95-98%-os érték is elérhető. (2. ábra)

2. ábra. A mért NO_x konverzió változása a SCR reakció során különböző $\text{NO}_x:\text{NH}_3$ arány alkalmazása mellett Fe-ZSM-5 katalizátoron



A mérések során az ajánlott $\text{NH}_{3\text{gyak}}/\text{NH}_{3\text{elm}}$ arány körülbelül 0,4-1,2, az általunk vizsgált arányok 0,8-1,8. A kísérletek során megállapítottuk, hogy az $\text{NH}_{3\text{gyak}}/\text{NH}_{3\text{elm}}$ 1:1,3 arány mellett optimális, az így alkalmazott ammónia térfogatáramnál nagyobb mennyiség alkalmazása nem indokolt, mivel a konverzió nem növekszik tovább.

3. ábra. A denoxálási hatások változása Fe-ZSM-5 katalizátoron



Az $NH_{3\text{gyak}}/NH_{3\text{elm}}$ mérési adatokat az Fe-ZSM-5 katalizátor esetében három hőmérsékleti értéken ábrázoltuk. Az első hőmérsékletérték 230°C, ami az optimális hőmérséklet alatt található, második 290°C, amely a legcélszerűbben alkalmazható hőmérséklettartományba esik, és a harmadik 410°C, ami már az optimális intervallum felett van, mivel az ajánlott 260-350°C (1. ábra). Az eredmények alapján megállapítottuk, hogy Fe-ZSM-5 katalizátorral 1:1,3-as arány esetén érhető el a legnagyobb denoxálási hatásfok (97-98%). (3. ábra)

A két katalizátor mintán morfológiai vizsgálatokat végeztünk. A nitrogén adszorpciós mérési eredmények alapján megállapítottuk, hogy az ipari Fe-ZSM-5 új katalizátor fajlagos felülete (311 m²/g) körülbelül 8-szor nagyobb, mint a V₂O₅/TiO₂ új katalizátoré (39 m²/g). (1. táblázat) A fajlagos felület szempontjából kedvezőek a mikropórus tartományba eső pórusok jelenlétei (<2 nm). Az Fe-ZSM-5 katalizátornál a mérési adatok alapján a mikropórus felület lényegesen nagyobb (mind az új, mind a használt minták esetében) (194,7 m²/g) mint a V₂O₅/TiO₂-nál (2,4 m²/g). A mikropórustérfogat is hasonlóan alakult, az Fe-ZSM-5 új: 0,0905 cm³/g, és a V₂O₅/TiO₂ új: 0,0006 cm³/g. (1. táblázat)

1.táblázat. A deNO_x katalizátorokon mért nitrogén adszorpciós mérési eredmények

Minta megnevezése	BET fajlagos felület(m ² /g)	BJH fajlagos felület (m ² /g)	Mikropórus felület (m ² /g)	BJH pórustérfogat (cm ³ /g)	Mikro-pórustérfogat (cm ³ /g)	BJH pórusátmérő (nm)
V ₂ O ₅ /TiO ₂ új	39	47	2,0	0,21494	0,,00062	18,2
V ₂ O ₅ /TiO ₂ használt	35	42	2,4	0,21011	0,00080	20,0
Fe-ZSM-5új	311	111	194,7	0,173680	0,09050	6,3
Fe-ZSM-5 használt	312	103	195,2	0,17443	0,09127	6,7

Összegzés

Az elért eredmények alapján a két katalizátor vizsgálata és hatékonyságának növelése utáni kutatás, további műveleti paraméterek tesztelése még szükséges. Jelenlegi eredmények alapján, meghatároztam az optimális reakcióhőmérsékleti tartományokat, morfológiai adatokat és teszteltem az NO_x:NH₃ arány hatását a konverzióra.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet kívánunk mondani a GINOP-2.3.2-15-2016-00016 projekt anyagi támogatásáért.

- [1] K. Skalska, J. S. Miller, S. Ledakowicz: Trends in NO_x abatement: A review, In: Science of the Total Environment, 408. kötet, (2010.) old: 3976-3989.
- [2] Környezetvédelmi műszaki technológiák, Szerkesztők: G. Horváth, E. Domonkos, 2. kiadás, 6. kötet, Fejezet cím: Ipari technológiák és szennyezéseik, Veszprém, Pannon Egyetem Környezetmérnöki Intézet (2011) old. 171-188.
- [3] J. Pe'rez-Ramírez M. A. G. Hevia, Assessment of the low-temperature EnviNO_x® variant for catalytic N₂O abatement over steam-activated FeZSM-5, In: Applied Catalysis B: Environmental, 77. kötet (2008.) old: 248–254.
- [4] G. Mul, F. Kapteijn, J. A. Moulijn, A. R. Overweg, A. Doménech, A. Ribera, I.W. C. E. Arends J. Pe´rez-Ramírez: Physicochemical Characterization of Isomorphously Substituted FeZSM-5 during Activation, In: Journal of Catalysis, 207. kötet, (2002.) old: 113– 126
- [5] D. Kalló: Katalitikus eljárások a környezetvédelemben. Veszprém: Veszprém Egyetemi Kiadó (1999.) old: 111-123.

REAKCIÓKÖRÜLMÉNYEK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA MONURON HETEROGÉN FOTOKATALITIKUS ÓZONÓZÁSA SORÁN

Náfrádi Máté¹, Alapi Tünde¹, Schrantz Krisztina¹

¹SZTE, TTIK, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720 szeged, Dóm tér 7.

Összefoglalás

A nagyhatékonyságú oxidációs eljárások egyik igen intenzíven fejlődő területe a heterogén fotokatalízis. A heterogén fotokatalízis kombinálható ózonos kezeléssel, ebben az esetben fotokatalitikus ózonozásról beszélünk. A két módszer kombinációja bizonyos esetekben szinergizmust eredményez., mely megnyilvánulhat a kiindulási anyag átalakulási és/vagy mineralizációs sebességében és elsősorban az ózon igen hatékony elektron befogó szerepével, valamint a jelenlétében a TiO₂ felületén keletkező OH• nagyobb képződésének sebességével értelmeznek.

Vizsgálataink során a kumarin és monuron fotokatalitikus ózonozását vizsgáltuk. A kumarin oxidatív átalakulása során keletkező umbelliferon képződésének sebessége arányos a OH• képződésének sebességével. A monuront, mely egy fenil-urea típusú általános peszticid hatóanyag környezeti jelentősége, perzisztenciája és feltételezett endokrin hatása miatt választottuk modellvegyületnek. Vizsgáltuk a metanolnak, mint gyökfogónak, a NaF-nak, mint az adszorbcíót befolyásoló vegyületnek a hatását a monuron és a kumarin átalakulási sebességére és az umbelliferon képződési sebességére különböző pH-jú oldatokban/szuszenziókban.

Az ózonos kezelés és heterogén fotokatalízis egyaránt hatékony a monuron és a kumarin átalakulása során, azonban a két módszer kombinációja nem eredményezte a várt szinergizmust. A pH nem volt jelentős hatással a két vegyület átalakulási sebességére, ugyanakkor a metanol jelentősen csökkentette azt. A keletkező umbelliferon mennyisége fotokatalízis során két nagyságrenddel nagyobb volt, mint ózonos kezelés esetén, igazolva a OH• jelentőségét. Azonban fotokatalitikus ózonozás során az umbelliferon képződési sebessége kisebb volt, mint ózon nélkül, mely meglepő módon ellentmond a szakirodalomban található értelmezésnek, mely szerint az ózon jelenléte heterogén fotokatalízis során jelentősen megnöveli a OH• képződés sebességét.

Bevezetés

Napjainkban a víztisztítás egyik legnagyobb kihívását a biológiailag aktív, de a hagyományos biológiai-fizikai módszereken alapuló víztisztítási módszerekkel kellő hatékonysággal el nem távolítható szerves szennyezők jelentik. Egy lehetséges megoldást kínálnak a különböző nagyhatékonyságú oxidációs eljárások, melyek többsége reaktív gyökök képzésén alapul, melyek aztán a szerves szennyezők átalakítását iniciálják. Ezen gyökök közül a legfontosabb a hidroxilgyök (OH•). Következésképpen az egyes módszerek kombinálása is elsősorban a OH• képződési sebességének növelése révén fejti ki hatását. [1]

A heterogén fotokatalízis és ózonos kezelés kombinációja számos pozitív hatással járhat. Az O_3 közvetlenül is elreagálhat a szerves szennyezővel, azonban többnyire nagyobb jelentőséggel bír, hogy bomlása következtében jelentősen megnőhet az oldatban/szuszpenzióban a $OH\cdot$ képződésének sebessége. Az O_3 a TiO_2 felületén adszorbeálódva, hatékony elektronbefogóként gátolja a megvilágítás hatására a TiO_2 -ban keletkező elektron-lyuk pár rekombinálódását. Heterogén fotokatalízis során amennyiben az O_3 az elektronbefogó, csupán egy, míg O_2 esetén három e^- szükséges a $OH\cdot$ képződéséhez. [2]



Fotokatalitikus ózonozás során számos paraméter befolyásolhatja a módszer hatékonyságát. Az oldat pH-ja befolyásolja a katalizátorszemcsék aggregálódását, és a TiO_2 felületi töltését, ezáltal a felületen végbemenő reakciókat, beleértve az adszorpciót, mely a heterogén folyamatok során igen nagy jelentőséggel bír. A pH ugyanakkor hatással van az oldott O_3 homogén fázisbeli átalakulási sebességére is. [4,5] Mindezeknek megfelelően a fotokatalitikus ózonozás hatékonyságának jellemzése és vizsgálata során számos paraméter hatását célszerű vizsgálni, .

Felhasznált anyagok és analitikai módszerek

A mérések során 500 cm^3 monuron oldatot ($5,0 \times 10^{-4}\text{ mol dm}^{-3}$) illetve kumarin oldatot ($1,0 \times 10^{-4}\text{ mol dm}^{-3}$) alkalmaztunk. A használt UV fényforrás egy 300-400 nm között sugárzó fluoreszcens higanygőzlámpa volt, a reaktorban az oldatot perisztaltikus pumpa segítségével $375\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$ áramlási sebességgel keringettük, $25 \pm 1^\circ\text{C}$ hőmérsékleten termosztálva, O_2 buborékoltatás mellett. Az O_2/O_3 keveréket egy csendes elektromos kisülésen alapuló ózonizátorral állítottuk elő, mellyel az O_3 koncentrációja 5-20 mg dm^{-3} között volt állítható. A TiO_2 fotokatalizátort (Aeroxid P25®) $1,0\text{ mg dm}^{-3}$ töménységben alkalmaztuk. A katalizátort analízis előtt centrifugálással és szűréssel eltávolítottuk a szuszpenzióból. A pH beállítása $0,1\text{ mol dm}^{-3}$ HCl és NaOH oldattal történt, az ionerősség állandó értéken tartása érdekében NaCl-t adtunk az oldatokhoz ($5,0 \times 10^{-3}\text{ mol dm}^{-3}$). A mérés jellegétől függően metanolt és NaF-ot adtunk az oldathoz ($2,5 \times 10^{-2}\text{ mol dm}^{-3}$).

A monuron koncentrációját Agilent 8453 diódasoros spektrofotométerrel és HPLC/DAD (Merck-Hitachi L-7100 típusú pumpa, L-4250 UV-Vis detektor, Lichrospher 100 RP-18 oszlop, metanol:víz 5 60:40 eluens) készülékkel mértük. A kumarin koncentrációját spektrofotometrián, az umbelliferonét pedig fluorimetrián mértük Hitachi F4500-as spektrofluoriméterrel. 332 nm hullámhosszú gerjesztő fényt alkalmazva az emissziós maximum 456 nm-nél található.

Eredmények

Méréseink során az alkalmazott O_3/O_2 keverék O_3 koncentrációja 10 mg dm^{-3} volt, melyet gázfázisban spektrofotometrián mértünk. Az oldott O_3 koncentrációja a választott pH 3-9 tartományban közel állandó volt, pH 10 felett jelentősen csökkent az O_3 $OH\cdot$ által indított bomlása miatt.

A kumarin átalakulása során képződő umbelliferon képződési sebessége fotokatalitikus rendszerekben arányos a $OH\cdot$ képződési sebességével [6]. Ennek megfelelően megvizsgáltuk, hogy a pH milyen hatással van az umbelliferon képződési

sebességére ózonos kezelés, heterogén fotokatalízis és a két módszer kombinációja során a pH 3 – 9 tartományban. Ózonos kezelés és heterogén fotokatalízis során nem tapasztalható szignifikáns hatás. Heterogén fotokatalízis során pH = 3 esetén az umbelliferon képződési sebessége enyhén csökkent, igazolva, hogy a OH• keletkezésének a semleges és lúgos körülmények kedveznek. Fotokatalízis során jelentősen nagyobb volt az umbelliferon képződésének sebessége, mint ózonos kezelés során, amiből arra következtethetünk, hogy az általunk alkalmazott pH tartományban az ózomból a HO⁻ hatására keletkező HO• képződési sebessége elhanyagolható a heterogén fotokatalízis során való képződési sebességéhez képest. Fotokatalitikus ózonozás során a kumarin átalakulási sebessége jelentősen meghaladta a másik két eljárás során mért értéket, de szinergizmust nem tapasztaltunk. Az umbelliferon képződésének sebessége TiO₂ jelenlétében O₃ hatására meglepő módon erőteljesen lecsökkent. A pH változtatásának nem volt jelentős hatása a kumarin átalakulási sebességére, ugyanakkor számottevően befolyásolta az umbelliferon képződési sebességét. Feltételezzük, hogy ennek oka a kumarin és O₃ fotogenerált elektronokkal való reakciói közt fellépő kompetíció lehet..

1. táblázat A kumarin átalakulási sebessége (r_0^{kum}), az umbelliferon képződésének sebességével arányos érték (m_0^{umb}) és az umbelliferon által kibocsátott fluoreszcens fény intenzitásának maximális értéke (I_{max})

	pH	r_0^{kum} ($\times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3} \text{ s}^{-1}$)	m_0^{umb}	I_{max}
O ₃	3,0	30,9	0,18	83
	5,5	31,1	0,14	76
	9,0	31,6	0,15	74
TiO ₂ /UV	3,0	33,8	6,42	2034
	5,5	45,7	9,85	4298
	9,0	51,7	9,64	3540
TiO ₂ /UV/O ₃	3,0	57,6	4,56	1224
	5,5	59,8	2,50	738

Vizsgáltuk a pH hatását a monuron átalakulási sebességére is. Ózonos kezelés és fotokatalitikus ózonozás során a pH hatása nem volt szignifikáns a pH = 3-9 tartományban, heterogén fotokatalízis esetén pH = 3 esetén az átalakítás hatékonysága kismértékben csökkent, a kumarin esetében megfigyeltekhez hasonlóan. Hogy meghatározzuk az OH• jelentőségét a monuron átalakulásában, az oldathoz 50x feleslegben gyökfogóként metanolt adtunk. A metanol jelentősen lassította a monuron átalakulási sebességét, a monuron és metanol OH•-kel való reakciói közt fellépő kompetíció miatt. A metanol a legnagyobb mértékű hatást fotokatalitikus ózonozás során fejtette ki, ami igazolja a OH• jelentőségének és szerepének megnövekedését a kombinált eljárás esetén.

A NaF növeli a TiO₂ felületének hidrofobicitását, megváltoztatva a felület adszorpciós tulajdonságait, pozitív hatást kifejtve a rosszul adszorbeálódó anyagok átalakulására és gátolva a jól adszorbeálódó anyagok átalakulását. A NaF hozzáadása megnövelte a monuron átalakulási sebességét, különösen a kombinált módszer használata

esetén. Ennek oka lehet a monuron és az O₃ nagyobb mértékű adszorpciója NaF jelenlétében.

2. táblázat A monuron kezdeti átalakulási sebessége ($r_{0\text{mon}} \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3} \text{ s}^{-1}$) különböző módszerek alkalmazása során adalékanyag nélkül és $2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ metanol, illetve $2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ NaF jelenlétében különböző pH esteén

Eljárás	pH	Adalék nélkül	Metanol	NaF
O ₃	3	8,67	-	-
	5,5	9,50	4,75	-
	9	9,42	2,25	-
TiO ₂ /UV	3	8,92	3,58	9,08
	5,5	13,0	3,70	19,8
	9	13,0	4,08	20,0
TiO ₂ /O ₃ /UV	3	12,9	2,0	18,7
	5,5	14,8	3,33	29,3
	9	12,9	2,33	23,6

ÖSSZEFOGLALÁS

- Munkánk során vizsgáltuk a pH hatását a monuron és a kumarin átalakulási, valamint az umbelliferon képződési sebességére ózonos kezelés, heterogén fotokatalízis és fotokatalitikus ózonozás során.
- Mindhárom eljárás hatékony volt a kumarin és monuron bontásában, azonban fotokatalitikus ózonozás esetén nem volt megfigyelhető szinergizmus.
- A pH hatása a vizsgált tartományban nem volt jelentős az umbelliferon képződére.
- Az ózon jelenléte számottevően csökkentette az umbelliferon képződésének sebességét TiO₂-t tartalmazó szuszpenziók esetén, ugyanakkor az umbelliferon képződésének sebessége ebben az esetben jelentős pH függést mutatott.
- A monuron átalakulása során a metanol hatása bizonyította a OH• szignifikáns szerepét heterogén fotokatalízis és fotokatalitikus ózonozás során egyaránt.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munkát a Tét_15_IN-1-2016-0013 és az OTKA (NK 105802) pályázat támogatta.

Irodalomjegyzék

- [1] R. Bolton, K. G. Bircher, W. Tumas, C.A. Tolman, (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.*, **73** **2001**
- [2] F. Parrinoa, G.Camera-Rodab,*, V.Loddo, V.Augugliarao, L.Palmisano *Appl. Catal. B: Env.* **2015** 178 37–43

- [3] M. Mehrjouei, S. Müller, D. Möller: *Chemical Engineering Journal* **2015** 263, 209–219
- [4] F. J. Beltran, A. Aguinaco, A. Rey, J. F. Garcia-Araya *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012** 51 4533–4544.
- [5] Bhatkhande, D.S., Pangarkar, V.G., Beenackers, A.A., *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2002** 77, 102–116.
- [6] H. Czili, A. Horvath *Appl. Catal. B: Environ.* **2008** 81 295–302

Ti-Mo VEGYES-OXID–SZÉN KOMPOZIT HORDOZÓS Pt ELEKTROKATALIZÁTOR CO-TOLERÁNS VISELKEDÉSÉNEK VIZSGÁLATA

Vass Ádám¹, Borbáth Irina¹, Bakos István¹, Pászti Zoltán¹, Tompos András¹

¹MTA Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet,
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

Bevezetés. A polimer elektrolit membrános tüzelőanyag-elemek (PEMFC) anód oldali katalizátoraival szemben továbbra is fontos követelmény a szén-monoxid-tűrő képesség, legyen szó akár hidrogénnel, akár metanollal működő típusról. Természetesen elvárás a hosszú távú használatot lehetővé tevő tartósság is.

Jelenleg a legjobb CO-tűrő képességgel rendelkező – kereskedelmi forgalomban kapható – elektrokatalizátornak a szénhordozós platina-ruténium katalizátorokat tekintik. Az előnyös katalitikus tulajdonságok ellenére a ruténium viszonylag magas ára és könnyű kioldódása miatt ez a katalizátor sem tökéletes megoldás.

A szén elektrokatalizátor hordozóként még mindig a legelterjedtebb alacsony ára, jó elektromos vezetőképessége és az aktív fém megfelelő diszperzióját biztosító nagy fajlagos felülete miatt. Hátrányos tulajdonságai, például, hogy a gyors terhelésváltozás hatására fellépő korrózió következményeként csökkenhet a katalitikus aktivitás, korlátozzák a PEM tüzelőanyag-elemek további fejlődését.

Korábban már előállítottunk és vizsgáltunk Mo adalékot tartalmazó, $Ti_xMo_{1-x}O_2$ vegyes-oxid – aktív szén kompozit katalizátor-hordozókat.^[1-3] A kompozit hordozón kialakított elektrokatalizátor stabilitását és aktivitását a Ti-Mo vegyes-oxid szerkezet létrehozása biztosítja, a megfelelő vezetőképességet és nagy fajlagos felületet pedig a vegyes-oxid–szén kompozit kialakításával értük el. A jelen munkánk során vizsgált elektrokatalizátor hordozójaként használt $Ti_{0,8}Mo_{0,2}O_2$ -C vegyes-oxid–szén kompozit anyagot is a korábban már alkalmazott módosított szől-gél eljárással állítottuk elő szobahőmérsékleten, amit egy magas hőmérsékletű hőkezelés követett. Az elkészült kompozit hordozóra 20 m/m % platinát vittünk fel a már kipróbált *in-situ* redukciós módszerrel $NaBH_4$ és etilenglikol segítségével.

A jelen munkában az előállított és anyagtudományi valamint elektrokémiai módszerekkel is tanulmányozott katalizátor elektrokatalitikus viselkedését kutató további vizsgálatokat végeztünk, összehasonlítva kereskedelmi forgalomban kapható Pt/C (Quintech, 20 m/m% Pt aktív szén hordozón) és PtRu/C (Quintech, 20 m/m% Pt és 10 m/m% Ru aktív szén hordozón) elektrokatalizátorokkal.

Mérési eredmények és értékelésük. Korábbi munkánk eredményei alapján megállapítottuk, hogy az általunk előállított $Pt/Ti_xMo_{1-x}O_2$ -C jó CO-tűrő képességet mutat összehasonlítva a Pt/C és a PtRu/C katalizátorokkal.^[3] Folytatásként ezen anyagok katalitikus aktivitását, valamint tartósságát vizsgáltuk, amihez stabilitás vizsgálattal egybekötött Ar- és H_2 -öblítéses CO_{ads} -stripping voltammetriás méréseket, valamint H_2 -öblítéses CO_{ads} -stripping voltammetriás méréssel egybekötött, forgó korong elektródon végzett hidrogén oxidációs méréseket végeztünk.

Az elektrokémiai méréseket szobahőmérsékleten háromelektródos cellában valósítottuk meg, az elektrolit 0,5 M H_2SO_4 volt, referencia elektródként hidrogénelektrodot, segédelektrodként platinaelektrodot alkalmaztunk. A munkaelektrod

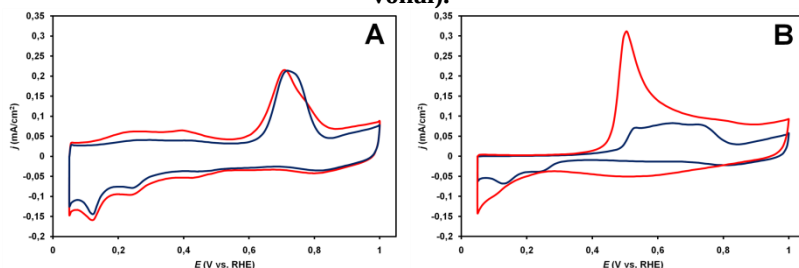
üvegszén elektródra tintaként (5 mg katalizátor 4 ml H₂O + 1 ml izopropanol + 20 µl Nafionoldat elegyében szuszpendálva) rácseppentett, majd rászárított katalizátor volt (Pt: 10 µg/cm²).

Első lépésben a katalizátor mintákat a méréseket megelőzően 50 mV és 1000 mV potenciál közötti ciklikus polarizációval készítettük elő (10 ciklus, 100 mV/s sebességgel), Ar-nal gázmentesített elektrolit oldatban. Az előkészítés célja a katalizátorok tisztítása, egységes előkezelése mellett az volt, hogy az egyes mintáknak a ciklikus polarizáció során mért H_{upd} deszorpció csúcsokból meghatározhassuk az elektrokémialag aktív felületét.

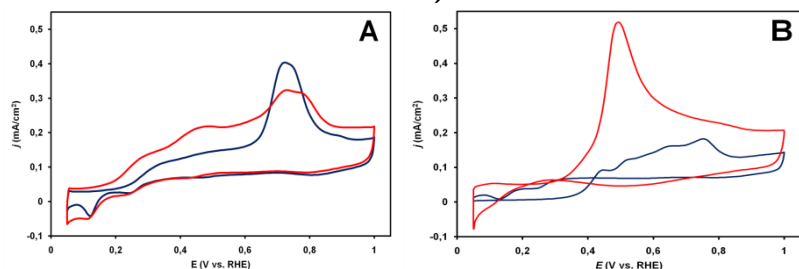
A stabilitás vizsgálattal egybekötött CO_{ads}-stripping voltammetriás méréseket a Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C és a PtRu/C katalizátorokon hajtottuk végre. Ezek a mérések három részből álltak: két CO_{ads}-stripping voltammetriás mérés (egy Ar öblítéses és egy H₂ öblítéses), ezt követte az 500 potenciál-ciklusból álló igénybevétel (fárasztás), majd újra CO_{ads}-stripping voltammetriás mérések.

A CO_{ads}-stripping voltammetriás mérések során először CO-val telítettük az elektrolitot, a beoldódó gáz adszorbeált a platina felületén, lefedve a katalitikusan aktív helyeket. Ezután Ar illetve H₂ segítségével eltávolítottuk az oldott, valamint a fizisorbeált CO-t. A gázokkal történő öblítés során a munkaelektrod potenciálját végig 50 mV-on tartottuk. Ezután 50 mV és 1000 mV között két potenciál ciklust vettünk fel 10 mV/s polarizációs sebességgel. Az 500 ciklusos fárasztást követő CO_{ads}-stripping voltammetriás mérések eredménye a katalizátor CO toleranciájának a stabilitásvizsgálat során bekövetkezett változásairól tájékoztat.

1. ábra Ar-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás mérések eredményei. A: Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C; B: PtRu/C; stabilitás vizsgálat előtt (piros vonal) és után (kék vonal).

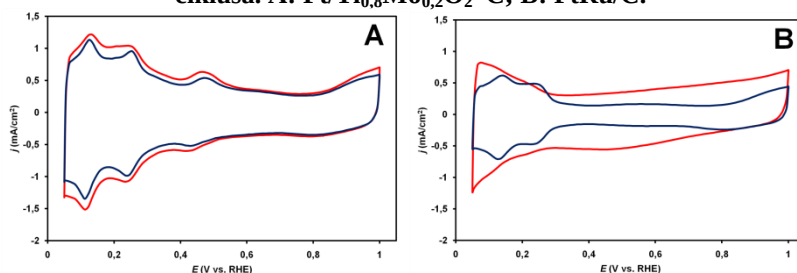


2. ábra H₂-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás mérések eredményei. A: Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C; B: PtRu/C; stabilitás vizsgálat előtt (piros vonal) és után (kék vonal).



Az 1. és 2. ábrán láthatóak a Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C és PtRu/C katalizátorok Ar- és H₂-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás méréseinek eredményei a stabilitás vizsgálat előtt és után. Jól látható, hogy mindkét katalizátor esetében különbség van a friss és a fárasztott mintán kapott eredmények között, a PtRu/C katalizátor esetében azonban ez a különbség jelentősebb. A katalizátor felülete nagymértékben megváltozott az 500 ciklus során, a ruténium egy jelentős része leoldódott és a katalizátor nagy mértékben elvesztette szén-monoxid-tűrő képességét. Ez megjelenik a stabilitási vizsgálat elején és végén rögzített ciklikus voltammetriás mérések összehasonlításakor is (3. Ábra).

3. ábra Az Ar- valamint H₂-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás mérésekhez kapcsolódó 500 ciklusos stabilitás vizsgálat első (piros vonal) és ötszázadik (kék vonal) ciklusa. A: Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C; B: PtRu/C.



Azért, hogy a katalizátorok CO- és H₂ oxidációs aktivitásáról dinamikus körülmények között is képet kapjunk, egy H₂-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás méréssel egybekötött hidrogén oxidációs reakcióban is vizsgáltuk őket forgó korong elektródon, a fenti stabilitási vizsgálatkal kiegészítve.

Az elektrolit oldat és a munkaelektrod felületének telítése CO-val az előzőekben leírtakkal megegyezően történt. Ezt követte a hidrogén oxidációs reakció mérése forgó korong elektród segítségével. A forgatás sebessége minden esetben végig 625 rpm volt, folyamatos H₂ áramoltatás mellett.

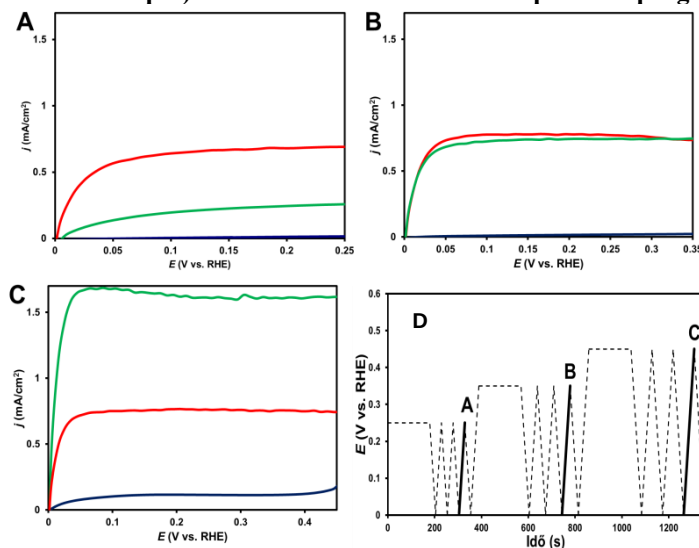
A munkaelektrod potenciálját 50 mV-ról 250 mV-ra polarizáltuk, ezen az értéken tartottuk 3 percig, majd visszapolarizáltuk 0 mV-ra. Ezután 3 ciklus következett 0 és 250 mV között. Ezt követően ugyanezt végrehajtottuk 0-350 mV majd 0-450 mV potenciál határok között. A 4. D ábrán látható a mérés potenciálprogramja. Ezt követően a statikus elektródon folytatott vizsgálatokhoz hasonlóan 500 ciklusos tartóssági tesztet hajtottunk végre. Ezután egy oldatcserét követően megismételtük a CO-val történő telítést és a hidrogén oxidációs reakció mérését.

Összehasonlításként Pt/C katalizátoron is elvégeztük a fenti kísérletet. A 4. A, B, C ábrákon jól látható, hogy ezen a katalizátoron nem tapasztalható hidrogén oxidációs aktivitás CO jelenlétében ilyen alacsony potenciálokon. Emiatt a fárasztási folyamatot és az azt követő második mérést nem hajtottuk végre.

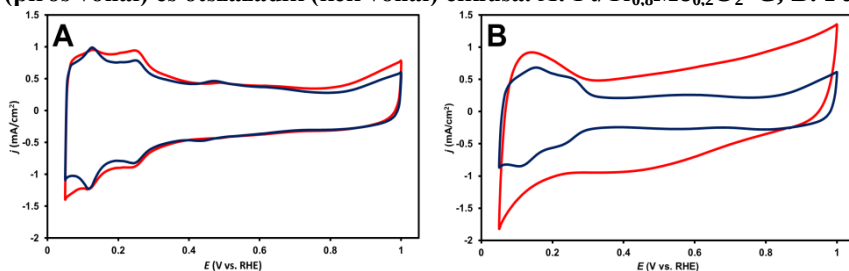
A mérési eredményekből kitűnik, hogy a CO adszorpció utáni 250 mV-ig történő polarizálást követő hidrogén oxidációs reakcióban a Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C katalizátor bizonyult aktívabbnak. Már ilyen alacsony potenciálon is végbemegy a platina felületén a CO oxidáció, és a szabad platina felületen megtörténhet a hidrogén oxidációja. Ez az úgynevezett CO-oxidációs „előcsúcs” jelenségének tulajdonítható, amely egyik magyarázata, hogy a molibdén jelenléte miatt a platinán gyengén kötött CO oxidálódik ebben a potenciál tartományban.^[4-6] A következő potenciál határig történő polarizáció

esetén a PtRu/C katalizátor a kompozit hordozós készítésével hasonló aktivitást mutat, majd 450 mV elérését követően jelentősen megnő az aktivitása. A kapott eredmények jó összhangban vannak az elvégzett Ar-, illetve H₂-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás mérések eredményeivel.

4. ábra Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C (piros), Pt/C (kék) és PtRu/C (zöld) katalizátorokon a CO adszorpció után végzett hidrogén oxidációs mérések eredményei (A, B, C, stabilitás vizsgálat előtti állapot) és a mérés során alkalmazott potenciálprogram (D).



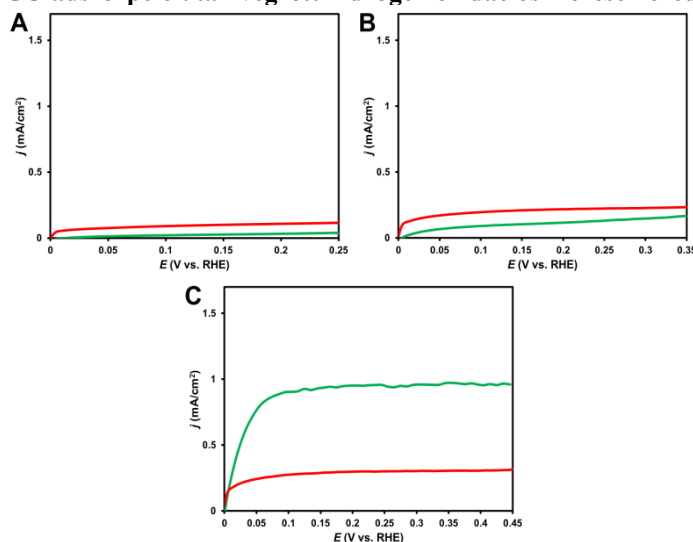
5. ábra A hidrogén oxidációs mérésekhez kapcsolódó 500 ciklusos stabilitás vizsgálat első (piros vonal) és ötszázadik (kék vonal) ciklusa. A: Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C; B: PtRu/C.



A stabilitási teszt során a korábbi hasonló méréssel egyező eredményt kaptunk (5. ábra). A PtRu/C ciklikus voltammogramjai alapján a ruténium nagy része kioldódott a mintából a fárasztás során.

A stabilitás vizsgálatot követő hidrogén oxidációs mérések eredményei azt mutatják, hogy mindkét mintának jelentősen romlott az aktivitása a kiindulási állapothoz képest, ugyanakkor a különböző potenciál határokhhoz tartozó értékek arányai nem változtak (6. ábra). Alacsony potenciálon továbbra is a Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C katalizátoron volt mérhető nagyobb oxidációs áram, és ez ebben az esetben is csak 450 mV-nál fordult meg.

6. ábra Pt/Ti_{0,8}Mo_{0,2}O₂-C (piros) és PtRu/C (zöld) katalizátoron a stabilitás vizsgálatot követő CO adszorpció után végzett hidrogén oxidációs mérések eredményei.



Összefoglalás. A mérési sorozat eredményeként azt találtuk, hogy a Ti-Mo vegyes-oxid-szén kompozit hordozós platina katalizátor kiváló szén-monoxid-tűrő képességet mutatott mind a statikus, mind a dinamikus körülmények között történt vizsgálatokban alacsony potenciál értéken, összehasonlítva kereskedelmi forgalomban kapható Pt/C és PtRu/C katalizátorokkal. Az Ar- és a H₂-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás mérések eredményeit kiegészítik a H₂-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás méréssel egybekötött, forgó korong elektródon végzett hidrogén oxidációs mérés eredményei. A stabilitás vizsgálatával információt kaptunk az előállított anyag tartósságáról. A saját készítésű katalizátor kisebb mértékű degradációt mutatott a ruténium tartalmúhoz képest, noha a katalitikus aktivitásuk aránya hasonló maradt.

Köszönetnyilvánítás. A szerzők köszönetüket fejezik ki a VEKOP-2.3.2-16-2017-00013 projekt és az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramoknak (OTKA K112034) keretében nyújtott anyagi támogatásért.

- [1] D. Gubán, A. Tompos, I. Bakos, Á. Vass, Z. Pászti, E. Gy. Szabó, I. E. Sajó, I. Borbáth; *International Journal of Hydrogen Energy*, **2017** (19) 13741-13753.
- [2] Á. Vass, A. Tompos, I. Bakos, I. Z. Pászti, E. Szabó, I. Sajó, I. Borbáth; *XXXIX. Kémiai Előadói Napok*, B. Bohner, A. Ádám, Z. Tímár, Sz. Ziegenheim (szerk.), Szeged: Magyar Kémikusok Egyesülete, **2016** 146-150.
- [3] Á. Vass, I. Borbáth, Z. Pászti, I. Bakos, I. Sajó, P. Németh, A. Tompos; *Reaction Kinetics Mechanism and Catalysis*, **2017** (121) 141-160.
- [4] G. Samjeske, H. Wang, T. Löffler, H. Baltruschat; *Electrochim Acta*, **2002** (47) 3681-3692.
- [5] O. Guillén-Villafuerte, G. García, J. L. Rodríguez, E. Pastor, R. Guil-López, E. Nieto, J. L. G. Fierro; *International Journal of Hydrogen Energy*, **2013** (38) 7811-7821.
- [6] R. A. M. Esfahani, S. K. Vankova, A. H. A. Monteverde Videla, S. Specchia; *Applied Catalysis B- Environmental*, **2017** (201) 419-429.

ANYAGTUDOMÁNY II. SZEKCIÓ

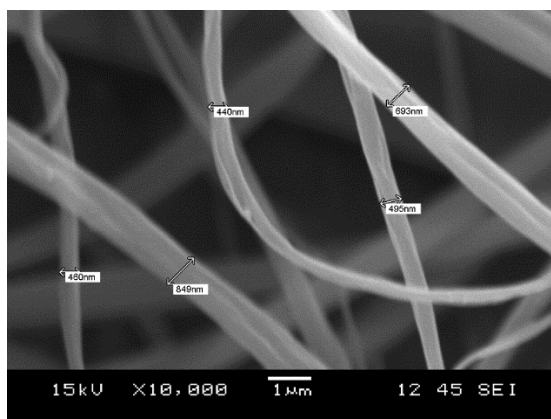
ITRAKONAZOL TARTALMÚ AMORF SZILÁRD DISZPERZIÓK FELDOLGOZÁSA

Galata Dorián László, Démuth Balázs, Nagy Zsombor Kristóf

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

Az utóbbi években az originális gyógyszerkutatással foglalkozó cégek egyre gyakrabban találják szembe magukat a kifejlesztett új hatóanyagok rossz vízoldhatóságából következő kihívásokkal. Ilyen hatóanyagok esetén megfelelő biohasznosulással rendelkező készítmény létrehozása csak különleges formulációs stratégiákkal lehetséges. Az egyik ilyen eljárás az amorf szilárd diszperziók képzése, amorf állapotban ugyanis jobb a hatóanyagok vízoldhatósága, mint kristályos állapotban. Amorf szilárd diszperziókat leggyakrabban porlasztva szárítással és ömledékeextrúzióval állítanak elő, munkám során viszont egy másik eljárást, az elektrosztatikus szálképzést alkalmaztam, ennek az eljárásnak az ilyen célú alkalmazását csak a közelmúltban ismerték fel. Az elektrosztatikus szálképzés lényege, hogy a hatóanyagot és a szilárd diszperzió mátrixaként alkalmazni kívánt polimert feloldjuk illékony szerves oldószerben, az oldatot pedig egy szórófejbe adagoljuk. A szórófej és a termék begyűjtésére szolgáló gyűjtőelektród között 20-40 kV feszültség van, ennek hatására a szórófejből kilépő folyadékból az oldószer elpárolog és a gyűjtőelektródra nanoszálalás amorf szilárd diszperzió formájában érkezik meg az anyag.^[1]

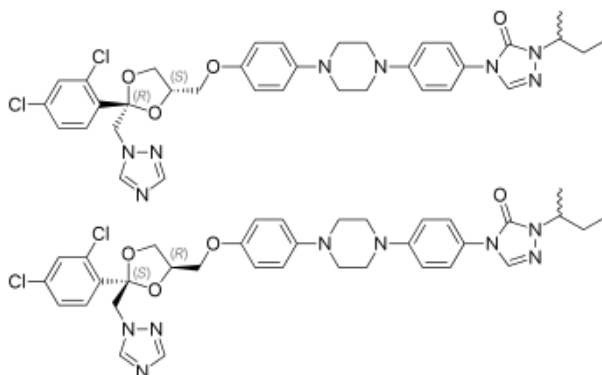
1. ábra Elektrosztatikus szálképzéssel előállított nanoszálalás amorf szilárd diszperzió pásztázó elektronmikroszkópiával készült felvétele



Az itraconazol egy szisztémikus hatású gombaölő hatóanyag,^[2] rendkívül rossz vízoldhatósága (7-es pH-n 1 ng/l, 1,2-es pH-n 4 µg/l)^[3] miatt ideális az amorf szilárd diszperziók vizsgálatára. Elektrosztatikus szálképzéssel előállított amorf szilárd diszperziójának két lehetséges mátrixpolimerje a hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC) és a poli(vinilpirrolidon)-vinil-acetát kopolimer (PVPVA).^[4-6] Munkám célja egy olyan tabletta kifejlesztése, amely itraconazol tartalmú amorf szilárd diszperzióból és a szükséges segédanyagokból áll, *in vitro* kioldódásvizsgálat során pedig legalább 95%-os kioldódást

képes elérni. A tablettákat excenteres tablettázó gépen préseltem, a berendezést kézzel működtettem.

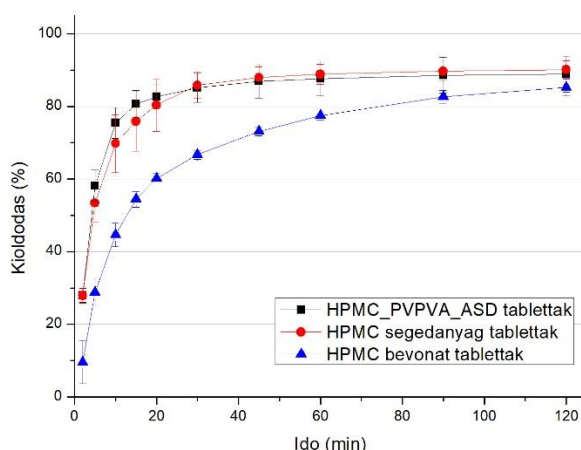
2. ábra Az itrakonazol szerkezete



A kitűzött cél elérése előtt a legfontosabb akadályt egy a kutatócsoportunk által a közelmúltban felfedezett jelenség jelenti. Tabletták *in vitro* kioldódása során az egyik leggyakrabban használt tablettázási segédanyag, a magnézium-sztearát, pontosabban a kioldóközeg savas pH-ján a belőle keletkező sztearinsav képes vízzoldhatatlan adduktokat képezni az itrakonazol molekulákkal, ezzel rontva az elérhető kioldódást. Szerencsére ha HPMC is van a rendszerben, akkor ez a jelenség csak sokkal gyengébben jelentkezik, ami arra utal, hogy a HPMC képes valamilyen védőhatást kifejteni. Ezt a védőhatást annak tulajdoníthatjuk, hogy a HPMC molekulák képesek H-kötést kialakítani az itrakonazzal, így azok már nem tudnak részt venni a rosszul oldódó addukt létrehozásában.

Munkám során először a HPMC és PVPVA alapú amorf szilárd diszperziókból és a megfelelő segédanyagokból préselt tabletták *in vitro* kioldódását hasonlítottam össze. A kapott eredmények szerint a HPMC alapú tabletták közel 100%-os kioldódást értek el, míg a PVPVA alapúak mindössze 72%-ot. Hogy ellenőrizsem a HPMC védőhatásáról tett feltételezést, megismételtem a PVPVA alapú tabletták kioldódásvizsgálatát, ezúttal viszont az *in vitro* kioldóközegben előre feloldottam 75 mg HPMC-t (ez megegyezik a HPMC alapú tablettákban található HPMC mennyiségével). Az eredmény alátámasztotta a feltételezést, több mint 88%-os kioldódást sikerült elérni, tehát a HPMC védőhatása létező jelenség. Az eddigiek alapján a HPMC alapú tabletták ideális választásnak tűnnek, viszont meg kell jegyezni, hogy a HPMC alapú amorf szilárd diszperziók öröklhetősége sokkal rosszabb, mint a PVPVA alapúaké, így ipari gyártásra csak a PVPVA alapú tabletták lennének alkalmasak.

3. ábra Különböző formában HPMC-t tartalmazó, PVPVA mátrixú amorf szilárd diszperzió alapú tabletták *in vitro* kioldódási profilja



A legjobb eredményeket úgy lehetne elérni, ha PVPVA mátrixú amorf szilárd diszperziót használunk, viszont valamilyen formában HPMC-t is adunk a rendszerhez, így mind a két polimer előnyös tulajdonságaival rendelkezni fog a rendszer, viszont nem jelentkezik a HPMC alapú amorf szilárd diszperziókra jellemző rossz feldolgozhatóság. Három ilyen lehetőséget próbáltam ki. Az első, hogy a HPMC-t egyszerű segédanyagként keverjük a tablettázásra használt porkeverékbe. A második, hogy a tablettákra HPMC alapú filmbevonatot viszünk fel. A harmadik lehetőség egy olyan amorf szilárd diszperzió előállítás, amelyik PVPVA-t és HPMC-t egyszerre tartalmaz mátrix polimerként. Az *in vitro* kioldódási eredmények a 3. ábrán láthatóak. A HPMC védőhatása mind a három esetben működik, mivel az elért kioldódás minden esetben lényegesen jobb, mint a HPMC nélküli tablettáknál. A HPMC-t segédanyagként tartalmazó, illetve a HPMC-PVPVA mátrixú amorf szilárd diszperzió alapú rendszerek 90%-hoz közeli kioldódást érnek el, és gyártásuk ipari körülmények között is elképzelhető.

Ha ragaszkodunk a közel 100%-os kioldódáshoz, akkor érdemes megpróbálni javítani a HPMC mátrixú amorf szilárd diszperziók feldolgozhatóságán. Ennek érdekében összehasonlítottam egy kalapácsos malmon őrölt és egy kompaktoron (szilárd granulálásra alkalmas berendezés) kétszer kompaktált HPMC alapú amorf szilárd diszperzió tablettázhatóságát a tablettázógép gépi üzemmódban való működtetésével. A kísérlet tanúsága szerint a kompaktoron feldolgozott anyag jobb gördülékenységgel rendelkezik, így egy megfelelő kényszertöltéssel ellátott tablettázó gépen alkalmas lehet folytonos tablettázásra.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a HPMC és a PVPVA előnyös tulajdonságait egyesítő formuláció alkalmazásával lehetséges 90% körüli kioldódást elérni. Ha 100%-os kioldódásra van szükségünk, akkor javítani kell a HPMC alapú amorf szilárd diszperzió feldolgozhatóságán, erre alkalmas lehet a kompaktálás.

- [1] Rutledge, G.C. and S.V. Fridrikh., *Advanced drug delivery reviews*, **2007**. 59(14): p. 1384-1391.
- [2] 1.Grant, S.M. and S.P. Clissold, *Drugs*, **1989**. 37(3): p. 310-344.
- [3] Bagavatula, H., et al., *Advances in Pharmacology and Pharmacy*, **2014**. 2(6): p. 85-95.
- [4] Verreck, G., et al, *Pharmaceutical research*, **2003**. 20(5): p. 810-817.
- [5] Nagy, Z.K., et al., *International journal of pharmaceutics*, **2015**. 480(1): p. 137-142.
- [6] Démuth, B., et al., *International journal of pharmaceutics*, **2016**. 498(1): p. 234-244.

FUNKCIONALIZÁLT SZILIKA NANORÉSZECSKÉK ALKALMAZÁSA SZELEKTÍV ENZIMRÖGZÍTÉSRE

**Nagy Flóra¹, Tasnádi Gábor^{2,3}, Weiser Diána¹, Melanie Hall², Kurt Faber²,
Poppe László¹**

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia
Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3. Magyarország

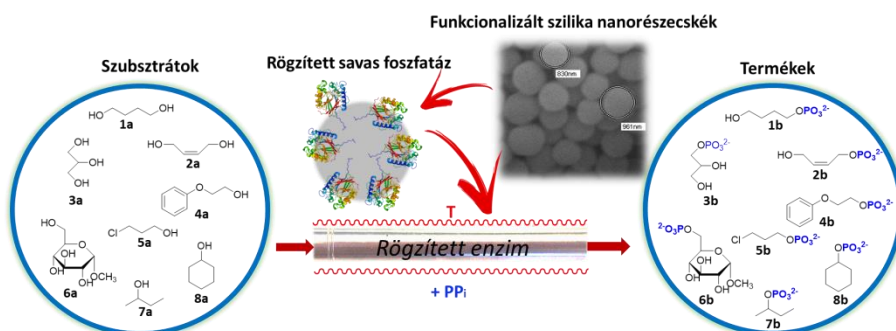
²University of Graz, Kémia Tanszék
8010 Graz, Heinrichstrasse 28, Ausztria

³Austrian Centre of Industrial Biotechnology, c/o

Munkánk során egy általános fehérjetisztítási és rögzítési módszert dolgoztunk ki, amely szelektivitása révén képes az adott enzimet magas biokatalitikus aktivitással rögzíteni. Hordozóként a felszínen található szabad aminosocsoportok egy részének kelátorrá^[1] (EDTA) alakításával nyert szilika nanorészecskéket^[2] alkalmaztunk, melyet a megfelelő fémionnal komplexáltunk. A fémion által szelektíven megkötött, His-jelet tartalmazó fehérje ezután a szabad aminosocsoportokon keresztül megfelelő keresztkötő ágens segítségével kovalensen rögzíthető a szilika nanorészecskékhez.

A technika ötvözi a szilika nanorészecskék nagy fajlagos felületének, az IMAC (Immobilized Metal Affinity Chromatography) technika szelektivitásának, valamint a biszepoxi keresztkötő ágensek stabilitásának előnyeit. Modell enzimként a *Shigella flexneri*-ből származó PhoN-Sf, valamint a *Salmonella typhimurium* LT2-ből származó PhoN-Se, oligohisztidin jelöléssel ellátott nonspecifikus savas foszfatázokat^[3, 4] alkalmaztuk. A rögzítést a nyers fermentációs lizátumból valósítottuk meg. Az újonnan fejlesztett szelektív hordozóra rögzített biokatalizátor kiemelkedő aktivitást mutatott a kereskedelmi forgalomban kapható hordozókhoz képest. Az rögzített enzimek kiemelkedő stabilitást mutattak alkoholok széles skálájánál katalizált transzfoszforilálási reakciók során.

1. ábra Az általunk fejlesztett immobilizált savas foszfatáz alkalmazása transzfoszforilálási reakciókban



- [1] C. Mateo, G. Fernández-Lorente, E. Cortés, J.L. Garcia, R. Fernández-Lafuente, J.M. Guisan; *Biotechnology and Bioengineering*, **2001** (76) 269-76.
- [2] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn; *Journal of Colloid and Interface Science*, **1968** (26) 62-69.
- [3] G. Tasnádi, M. Lukesch, M. Zechner, W. Jud, M. Hall, K. Ditrich, K. Baldenius, A. F. Hartog, R. Wever, K. Faber; *European Journal of Organic Chemistry*, **2016** (1) 45-50.
- [4] G. Tasnádi, M. Hall, K. Baldenius, K. Ditrich, K. Faber; *Journal of Biotechnology*, **2016** (233) 219-227.

MÉRETKONTROLLÁLT Ni NANORÉSZECSKÉK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE

Polyákovics Ádám¹, Ádám Adél¹, Szabados Márton¹, Musza Katalin¹, Peintler Gábor³, Sipos Pál², Pálinkó István¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.

²Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720 Szeged,
Dóm tér 7

³SZTE Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 6720 Szeged, Aradi Vértanúk tere 1

Munkánk során nikkelt nanorészecskéket állítottunk elő hidrazinos redukcióval etanolos, vízes és víz/etanolos közegben 25, 50 és 75 °C-on, 4 órási reakcióidővel. A reakciók során a kiindulási nikkelt-ellenion hatását is vizsgáltuk. A termékek szerkezetét röntgen diffraktometriás, pásztázó és transzmissziós elektronmikroszkópiás módszerekkel vizsgáltuk. A diffraktogramok alapján az első reflexiókból számítva meghatároztuk a részecskék átlagos méretét is. Azt találtuk, hogy a primer részecskék szívesen aggregálódnak.

Bevezetés

A nanotechnológia rohamos fejlődésének köszönhetően napjainkban, széles körben és rutinszerűen használjuk a nanorészecskéket. A nanotechnológia magában foglalja azokat a biológiai, fizikai és kémiai területeket, melyek fő célja nanoszerkezetű anyagi rendszerek szintézise, vizsgálata és nagyobb anyagi rendszerekbe való beépítése. A nanorészecskék képződési mechanizmusa két fő részből áll, magképződésből és növekedésből. A nanorészecskék olyan anyagok, amelyek legalább egydimenziós kiterjedésben 1 és 100 nm közé esnek. Ebben a tartományban általános jelenség, hogy a tömbfázisú elemekhez képest más fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkezik az anyag.^[1,2] A nagy fajlagos felületnek köszönhetően számos területen alkalmazzák őket, többek között kémiai reakciók katalizátoraként.

Munkánk során nikkelt nanorészecskék nukleációs folyamatait vizsgáltuk nikkelt-halogenideket alkalmazva kiindulási fémforrásként. A nanorészecskéket hidrazinos redukciós módszerrel állítottuk elő különféle hőmérsékleteken és oldószer elegyekben. Célunk volt megvizsgálni azt, hogy a nikkelt kation és a halogenid anion közötti kölcsönhatás erőssége milyen mértékben befolyásolja a részecskék képződését és szerkezetét.

Kísérleti rész

A kutatócsoportban alkalmazott receptek alapját Wu és társai^[3] által publikált cikk képezte kisebb módosításokkal. Kísérleteink során minden esetben készítettünk egy 0,111 M koncentrációjú nikkelt(II) törzsoldatot az adott nikkelt-halogenidből kiindulva 25 cm³ etanolban, vízben és a két oldószer 50-50%-os elegyében. A rendszerhez kálium-hidroxidot

és hidrazin monohidrátot adva négy órán át kevertettük az elegyeket. A reakciókat 25, 50 és 75°C-on is elvégeztük 4 órás reakcióidővel. A kálium-hidroxid mennyisége 1,57 g, a $[\text{Ni}^{2+}]:\text{N}_2\text{H}_4$ arány pedig 1:10-hez voltak. A nanorészecskéket szűrtük, desztillált vízzel és acetonnal mostuk, és inert atmoszféra alatt tároltuk. A keletkezett részecskék szerkezetét porröntgen diffraktométerrel (XRD), pásztázó (SEM) és transzmissziós elektronmikroszkópokkal (TEM) vizsgáltuk.

Eredmények és értékelésük

A röntgen krisztallográfiában több összefüggés is létezik, ami kapcsolatot teremt a részecskék mérete és a diffraktogram reflexiói között. A következő egyenlet:

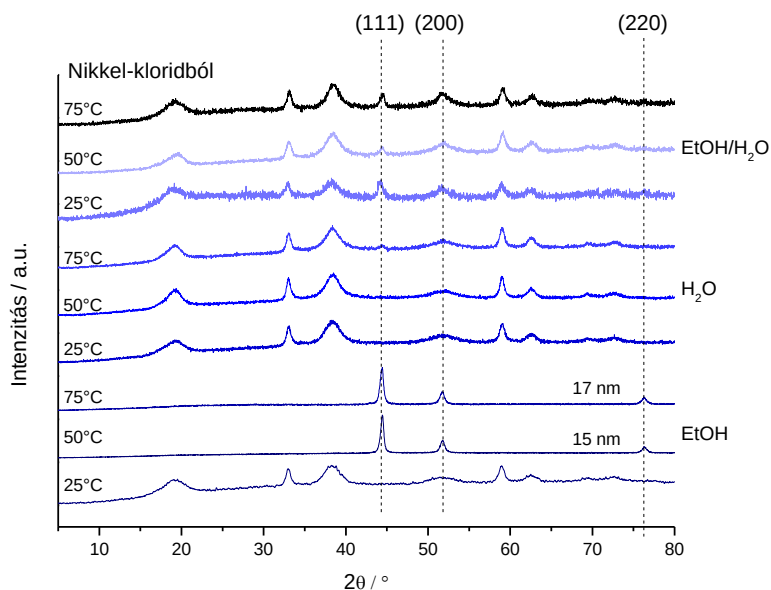
$$\tau = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}$$

Paul Scherrer után kapta a nevét, ahol τ az átlagos részecskeméret nm-ben, K az alakra jellemző konstans, λ a röntgensugárzás hullámhossza nm-ben, β a vonalkiszélesedés a reflexió félmagasságánál radiánban és θ a Bragg-szög fokban. Az átlagos részecskeméretet minden esetben az első és legintenzívebb reflexió alapján számoltuk.

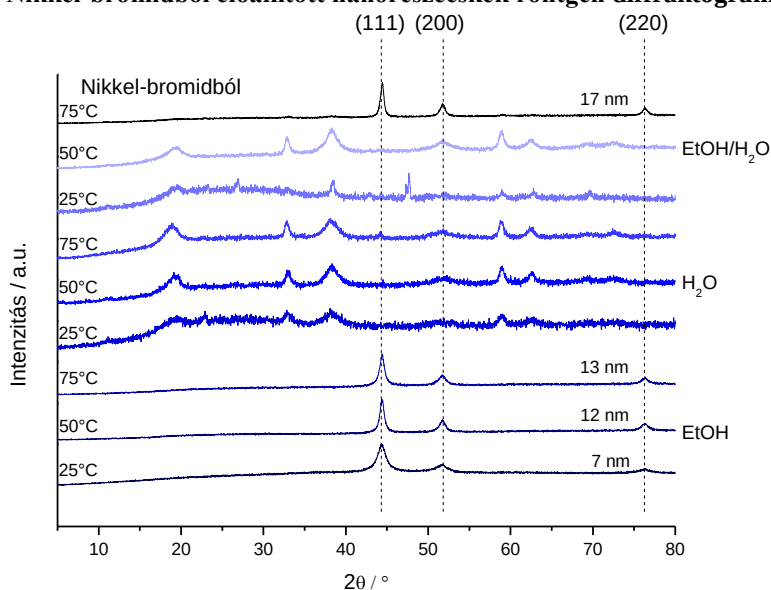
A keletkezett termékeket először röntgen diffraktometriával vizsgáltuk; ezeket az eredményeket az 1-3. ábrákon mutatjuk be. Az ábrákon az elemi nikkelle jellemző reflexiók (44,4 51,7 és 76,34 2 θ értéknél) jelennek meg, amennyiben sikeres volt a szintézis. A (111), (200) és (220) Miller indexű reflexiók a lapcentrált kockarácsba rendezett nikkell részecskéket jelzik. Az 1. ábrán az látható, hogy elemi nikkell csak tiszta etanolos közegben keletkezett, víz hatására nagy mennyiségben maradt redukálatlan nikkell-hidroxid a mintákban, sőt, csak vizes közegben fém Ni keletkezését nem is tapasztaltuk. Etanolt alkalmazva a hőmérséklet emelésével 15-17 nm tartományban tudtunk nikkell nanorészecskéket előállítani.

Hasonló eredményeket kaptunk nikkell-bromid fémforrás esetében is, vizes közegben nikkell-hidroxid melléktermék keletkezését tapasztaltuk. Azonban tiszta etanolos közegben már 25°C-on fokon is létrejöttek nanorészecskék, amint 75°C-on is víz-etanol elegyben. Az átlagos részecskeátmérők néhány nanométerrel kisebbnek adódtak a nikkell-kloridhoz képest. A legnagyobb részecskék a víz-etanol keverék esetén keletkeztek, átlagosan 17 nm méretben 75°C-on, amint azt nikkell-klorid esetén is tapasztaltuk.

1. ábra Nikkel-kloridból előállított nanorészecskék röntgen diffraktogramjai



2. ábra Nikkel-bromidból előállított nanorészecskék röntgen diffraktogramjai

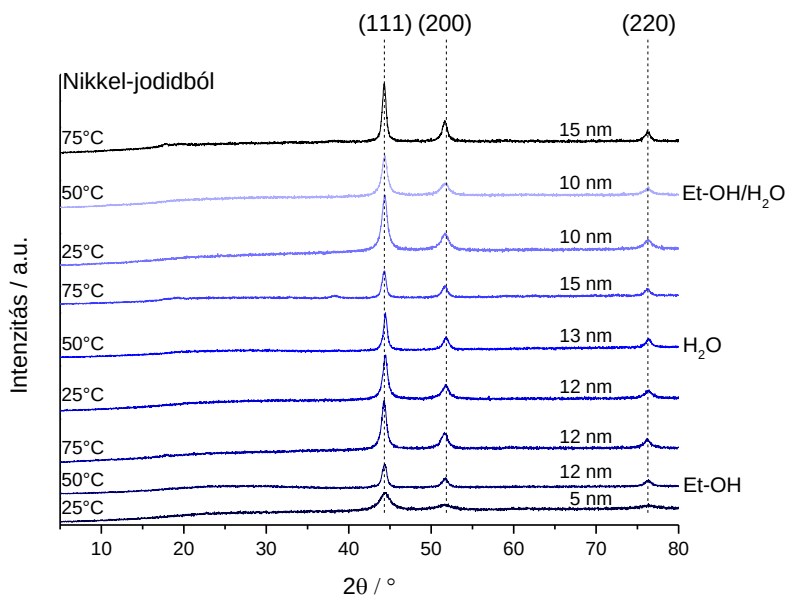


A 3. ábrán a nikkel-jodidból előállított nanorészecskék diffraktogramjai láthatók. Itt minden esetben sikerült nikkel nanorészecskéket szintetizálni; ez a nikkelionok és a jodid ionok közti gyengébb kölcsönhatás eredménye lehet. A klorid ionok képesek a legerősebb komplexet képezni a nikkellel, míg a bromo- és a jodokomplexek képződése rendre kedvezőtlenebb.

Hosszabb kevertetési időt (72 h) alkalmazva azonban sikerült a tiszta etanol és a víz-etanol közeg esetében is szobahőmérsékleten nikkell nanorészecskéket előállítanunk.

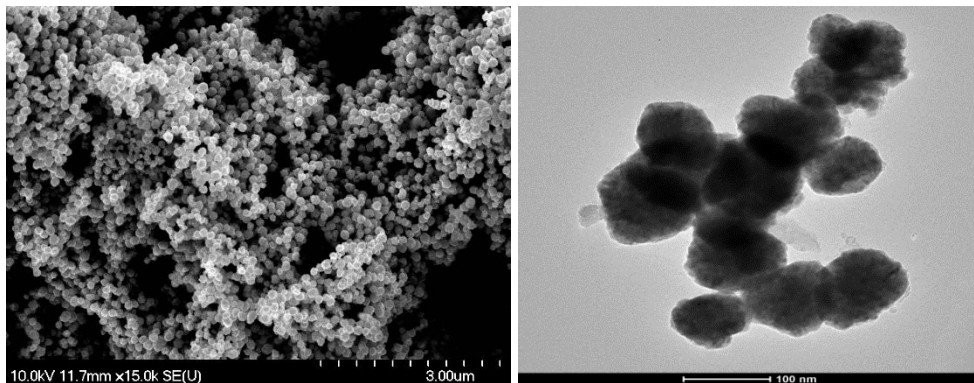
Az átlagos részecskeméretük mind a három nikkell só esetében a hőmérséklet emelésével növekedtek.

3. ábra Nikkell-jodidból előállított nanorészecskék röntgen diffraktogramjai



A SEM és TEM felvételek (4. ábra) a részecskék nagyfokú aggregációját mutatták, primer, 15 nm méretű elemek nem voltak láthatók. Az aggregátumok gömbszerű alakot vettek fel átlagosan az 50-200 nm átmérőjű tartományban.

4. ábra Nikkell-kloridból (50°C) szintetizált minták pásztázó és transzmissziós elektronmikroszkópos felvételei



Összefoglalás

Kísérleti megfigyeléseink szerint nikkel-kloridból indulva csupán két esetben játszódtott le sikeresen a reakció, míg nikkel-bromidot alkalmazva a sikeres reakciók száma négy volt és a részecskeméret is csökkent szobahőmérsékleten az előző sikeres reakciókhoz képest. Abban az esetben, ha nikkel-jodidot alkalmaztunk, minden hőmérsékleten és közegben sikeresen állítottunk elő nikkel nanorészecskéket.

A mikroszkópiás felvételeken jól látható, hogy a részecskék aggregálódtak, ennek elkerülése érdekében a jövőben felületaktív anyagok illetve ultrahangos besugárzás alkalmazásától várunk kedvező eredményeket.

Irodalomjegyzék

- [1] C. M. Welch and R. G. Compton, *Anal. Bioanal. Chem.*, 384 (2006) 601
- [2] M. I. Din and A. Rani, *Int. J. Anal. Chem.*, 1 (2016)
- [3] Z.G. Wu, M. Munoz, O. Montero, *Adv. Powd. Tech.*, 21 (2010) 165

ÚJ TÍPUSÚ NANOHIBRID-VIRÁGOK ELŐÁLLÍTÁSA, ÉS AZOK ALKALMAZÁSA KINETIKUS REZOLVÁLÁSBAN

Szokol Bianka¹, Nagy Flóra¹, Nagy József¹, Poppe László^{1,2,3}

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 3. 1111, Budapest, Hungary*

²*Babeş-Bolyai University of Cluj-Napoca, Kémiai és Vegyészmérnöki Tanszék, Arany János 11, 400028 Kolozsvár, Románia*

³*Synbiocat Kft. Szilasliget utca 3. 1172 Budapest*

Bevezetés

a. Az α -aminosavak szerepe

Az α -aminosavaknak és azok származékainak kiemelt szerepe van a gyógyszeriparban. Felhasználják többek között antibiotikumként^[1], vérnyomáscsökkentőként^[2], epilepszia-ellenes szerként^[3], és Parkinson-kórellen.^[4] A peptidkémiaiban^[5] is szívesen alkalmaznak újabb és újabb nem-természetes aminosavakat, mivel ezek beágyazása természetes és mesterséges polimerekbe olyan egyedi tulajdonságokat adhat, mint például a vezetőképesség, termikus stabilitás, fém-ion felismerő képesség, lumineszcencia.^[6]

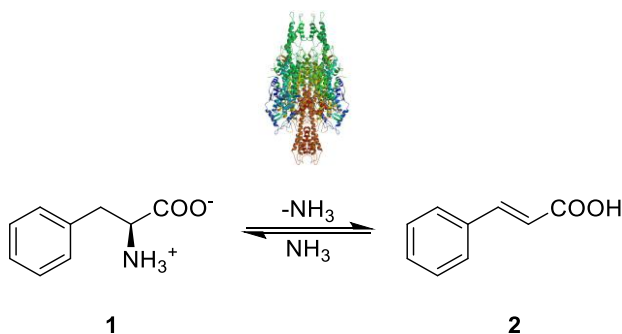
b. Az enzimekről

Az enzimek olyan globuláris fehérjék, amelyek az élő sejtekben lejátszódó biokémiai folyamatok aktiválási energiáit csökkentik, ezáltal lehetővé teszik, hogy azok a megfelelő sebességgel mehessenek végbe.^[7] A biokatalízisnek számos ismert előnye van. A reakciókat enyhe körülmények között lehet kivitelezni (szobahőmérséklet, semleges pH, légköri nyomás), környezetbarát oldószereket igényel, mint például víz, vagy vizes-alkoholos közeg. Kémiaiilag változatos, szubsztrát-, regio- és sztereospecifikus reakciók megvalósítása is lehetséges nagy hatékonysággal.^[8] A natív enzimek esetében több hátrány is ismert, így például az enzimek érzékenyek a külső behatásokra, szűk hőmérséklet, pH, és oldószertartományban működnek optimálisan. Érzékenyek a szennyező anyagokra, nem visszaforgathatók, és jóval drágábbak a hagyományos kémiai katalizátorokhoz képest.

Az enzimek rögzítésével számos hátrány kiküszöbölhető. Így például a készítmények stabilabbá tehetők, illetve tűrőképességük a reakciókörülményekkel szemben növelhető. 2012-ben véletlenül fedezték fel a nanohibrid-virágokat^[9], egy olyan új enzimrögzítésre alkalmas technikát, amellyel egy lépésben állíthatók elő igen nagy aktivitással rendelkező készítmények, köszönhetően a módszer során kialakított nagy fajlagos felület miatt^[10-13].

Koukol és Conn fedezte fel 1961-ben a fenilalanin–ammónia-liáz enzimet (Pal/EC 4.3.1.5), mely az L-fenilalanin reverzibilis átalakulását katalizálja transz-fahéjsavvá. A Pal alkalmazása azóta az iparban, valamint klinikai-, és biotechnológiai területen jelentősen megnőtt.^[14]

1. ábra: A fenilalanin-ammónia-liáz működése



Kutatás célja

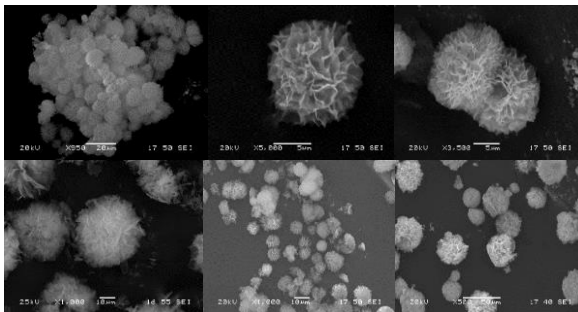
Jelenlegi kutatásunkban célunk volt *Petroselinum crispumból* kinyert fenilalanin-ammónia-liáz enzim felhasználásával olyan új nanovirágokat létrehozni, amelyeket nemcsak szakaszos, hanem átfolyásos reaktorban is meg lehet valósítani kinetikus rezolválást. Ehhez felületmódosított szilika nanorészecskéket használtunk, így tovább növelve a biokatalizátor aktivitását.

Eredményeink

Az irodalomban elsősorban réz(II)-ionok felhasználásával hoznak létre nanovirágokat. Kutatócsoportunkban teszteltük, hogy milyen méretű és porozitásúvirág alakú szerkezetet lehet elérni különböző kétértékű fémionok alkalmazásával.

Jiandong Cui és munkatársai^[15] 2016-ban publikált protokollja alapján állítottunk elő 6 különböző fémionnal *PcPal*-nanovirágokat (**2. ábra**), melyek aktivitását az **1. ábrán** is látható reakcióban racém α -fenilalaninnal teszteltük.

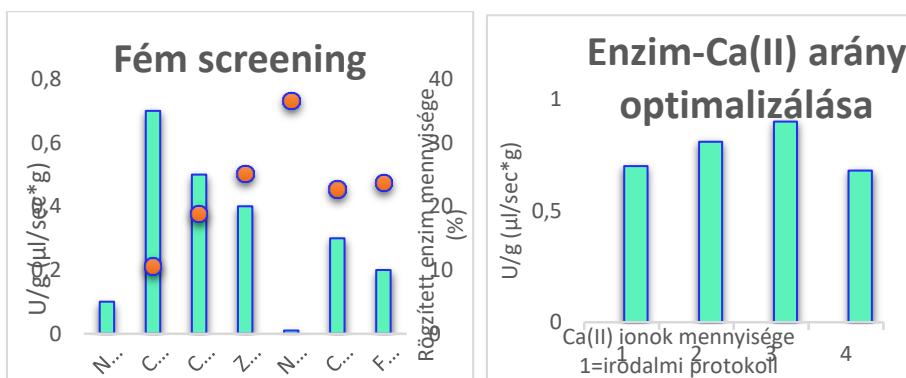
2. ábra Páztázó elektron mikroszkóppal készített felvételek a különböző fémionokkal előállított nanovirágokról (balról jobbra és fentről lefele irányban) a) Ca^{2+} b) Co^{2+} c) Zn^{2+} d) Ni^{2+} e) Cu^{2+} f) Fe^{2+} ionok



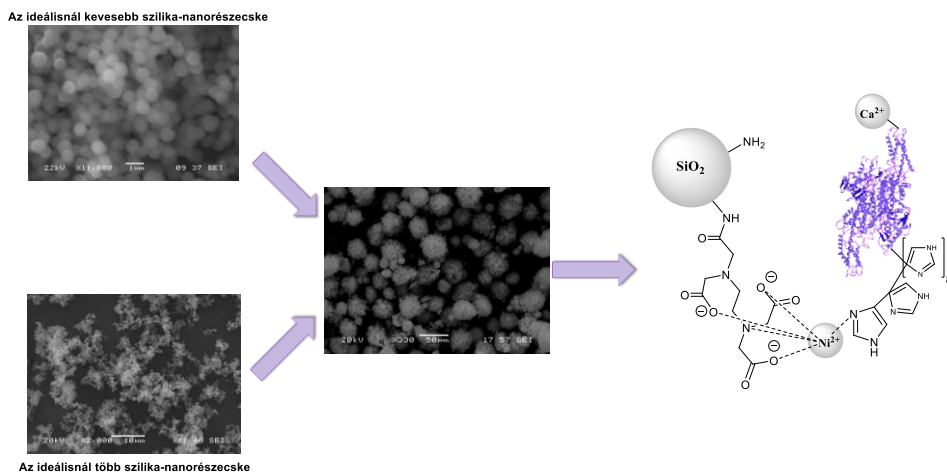
Megállapítottuk, hogy *PcPal* esetében kalcium(II)-ionokkal érhető el a legjobb aktivitású biokatalizátorok, amelyet nem feltétlenül a megkötött enzim mennyisége okoz (**1. diagram**). Az enzim immobilizálás hatékonyságát szerettük volna tovább növelni, ezért

optimalizáltuk az enzim és a kalcium(II)-ionok mennyiségét. Az eredeti protokollhoz képest többszörösére (felére, harmadára és negyedre) csökkentettük az enzim mennyiségét. Ez, vélhetően a még kedvezőbb enzimszerkezet kialakulásának következtében nemhogy nem csökkentette, hanem még jelentősen növelte is a nanorészecskékkel stabilizált - nanohibrid virágok aktivitását. Így a továbbiakban a kísérleteket harmadannyi enzimmel végeztük.

4. diagram: Megfelelő fémion kiválasztása az immobilizált PcPal aktivitási tesztje alapján, illetve az enzim-Ca(II) arány optimalizálása



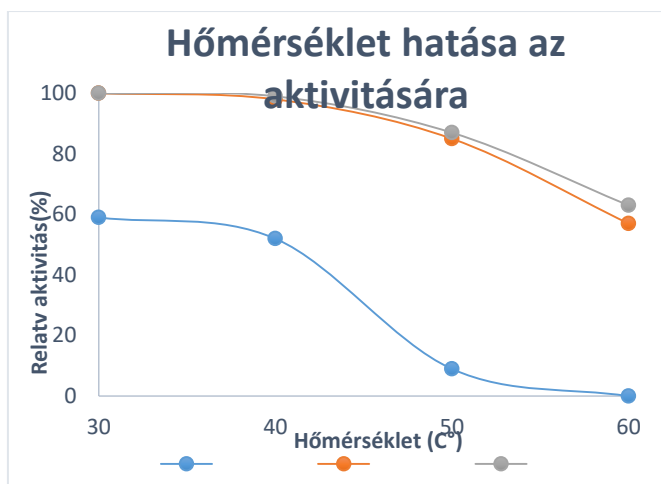
3. ábra: Felületmódosított szilika nanorészecskék beépítése a nanovirágokba



A folyamatos rendszerek alkalmazása technológiai és gazdaságossági szempontok miatt az utóbbi években egyre nagyobb teret nyert. Hosszútávon szerettünk volna olyan mechanikailag is stabilabb biokatalizátort kialakítani, amelyeket oszlopba tölthetünk, és átfolyós reaktorban alkalmazhatunk. Ehhez felületmódosított szilika-nanorészecskéket építettünk be, mely a stabilitáson túl egyenletesebb, szabályosabb méretű nanovirágokat

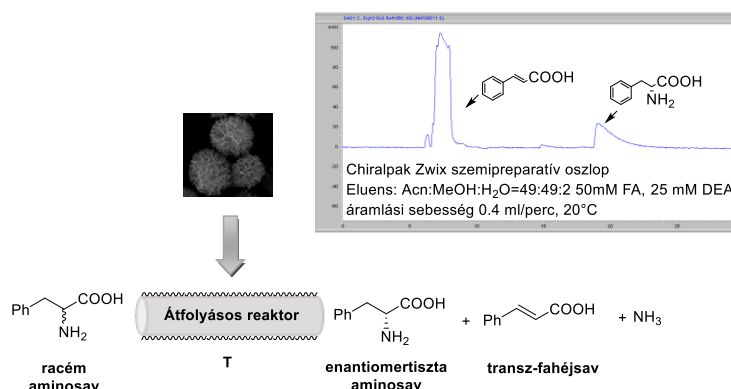
eredményezett az eddig elért magas aktivitás mellett (**3. ábra**). A szilika nanorészecskéket Stöber módszere alapján állítottuk elő, majd az amino csoportokkal valamint ezek egy részét etilén-diamin-tetraecetsavval (EDTA) funkcionalizáltuk. Utolsó lépésben Ni(II)-ionokkal komplexáltuk a részecskéket, így 950 nm -1 μm átmérővel rendelkező monodiszperz részecskéket kaptunk, amelyek alkalmasak a PcPal oligohisztidinnel jelölt részével is koordinálódni. Az enzimrögzítés egyik célja, hogy szélesebb hőmérséklettartományban is funkcionáló, hőmérséklettel szemben is ellenállóbbá tegyük az enzimeket. A kicsapással létrehozott részecskék esetén általánosan elfogadott vélemény, hogy nem lehet elérni hőstabil készítményeket, azok a natív enzimhez hasonlóan gyorsan veszítik el aktivitásukat a hőmérséklet kismértékű növelése esetén is. Végeztünk méréseket, hogy megállapítsuk, milyen a tűrőképessége az általunk létrehozott készítmények 30-60°C közötti hőmérsékleten. A natív enzim a vártan megfelelően drasztikusan gyorsan veszített eredményességéből 3 óra alatt már 30°C-on is, ezzel szemben a hibrid nanovirágok stabilabbnak bizonyultak, még a viszonylag magas 60°C-on is (**2. diagram**).

5. diagram: Hőmérséklet hatása az aktivitására (3 óra alatt)



A készítmények a kísérlet folyamán 24 órán megtartották aktivitásukat és enantiomer szelektivitásukat, melyet HPLC mérésekkel támasztottunk alá (**4. ábra**).

4. ábra: Kísérlet átfolyósos reaktorban



Irodalomjegyzék

- [1] R. A. Hughes, C. J. Moody, *Angewandte Chemie*, **2007**, (46), 7930-7954.
- [2] J.W. Cooper, M. H. Freeman, L. Ch. Cook, A. H. Burfield, *Pharmacy Practice*, **2007**, (22), 483-489.
- [3] H. S. Kohn, P. LeGall, J. D. Conley, D. W. Robertson, J. D. Leander, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1991**, (34), 2444-2452.
- [4] K. G. Lloyd, L. Davidson, O. Hornykiewicz, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **1975**, (195), 453-464
- [5] J. J. Nestor, J. R. Horner, J. Bonnie, L. Ho, T. L. Jones, G. H. McRae, G. I. Vickery *Journal of Medicinal Chemistry*, **1984**, (27), 320-327.
- [6] S. P. G. Costa, E. Oliveira, C. Lodeiro, M. Manuela M. Raposo, *Tetrahedron Letters*, **2008**, (49), 5258-5261.
- [7] S. Jemli, D. Ayadi-Zouari, H. Ben Hlima, S. Bejar, *Crit. Reviews in Biotechnology* **2016**, (36) 246–258.
- [8] H. Renata, Z.J. Wang, F.H. Arnold, *Angewandte Chemie*, **2015**, (54), 3351–3367.
- [9] J. Ge, J. Lei, R.N. Zare, *Nature Nanotechnology*, 2012, (7), 428–432.
- [10] R.C. Rodrigues, C. Ortiz, Á. Berenguer-Murcia, R. Torres, R. Fernández-Lafuente, *Chemical Society Reviews*, **2013**, (42), 6290–6307.
- [11] W. Putzbach, N.J. Ronkainen, *Sensors*, **2013**, (13), 4811–4840.
- [12] A.A. Homaei, R. Sariri, F. Vianello, R. Stevanato, *Journal of Chemical Biology*. **2013**, (6) 185–205.
- [13] T. Jesionowski, J. Zdarta, B. Krajewska, *Adsorption*. **2014**, (20) 801–821.
- [14] S.L. Lovelock, N.J. Turner, *Bioorganic Medicinal Chemistry* **2014**, (22), 5555–5557.
- [15] J. Cui, Y. Zhao, R. Liu, C. Zhong, S. Jia, *Nat. Publ. Gr.* **2016** (1), 1–13.

MESTERSÉGESEN LÉTREHOZOTT HIBAHELYEK VIZSGÁLATA AGYAGÁSVÁNY STRUKTÚRÁKON

**Zsirka Balázs¹, Vágvölgyi Veronika², Gyórfi Katalin¹,
Horváth Erzsébet¹, Kristóf János²**

¹*1. Pannon Egyetem, Környezetmérnöki Intézet*

8200 Veszprém, Egyetem u. 10

²*2. Pannon Egyetem, Analitikai Kémia Intézeti Tanszék*

8200 Veszprém, Egyetem u. 10

A korszerű környezeti/kárelhárítási technológiákban igény mutatkozik az olcsó, természetes eredetű katalizátorok használatára. Ezen a területen az agyagásványok kedvező alternatívát kínálhatnak, katalitikus aktivitásuk jellemzően a gibbsit típusú alumínium oktaéderek és azok hibahelyeinek jelenlétével hozható összefüggésbe. A lelőhelyüktől függően különböző mértékű és típusú ásványos- és fém-szennyezések jelenléte további előnyöket kínálhat.

A kaolinit és halloysit 1:1 típusú agyagásványok, amelyeket Si^{4+} központú tetraéderes (T) és Al^{3+} központú oktaéderes (O) rétegek alkotnak. A természetes kristályszerkezetű anyagokból többlépcsős csereinterkalációs felületmódosítási eljárással exfoliált TO nanorétegek hozhatók létre. A kiindulási- és a nanostruktúrák potenciális fotokatalizátorként alkalmazhatók ^[1-2], szerkezetükben mechanokémiai aktiválással és/vagy hőkezeléssel hibahelyek alakíthatók ki ^[3-4], amelyek kedvezően használhatók modell gibbsit réteggént a szerkezeti változások vizsgálatában. A hibahelyek és az oxigén hiányos centrumok kialakításának vizsgálata a katalitikus felhasználás szempontjából kíváncsú. Az eredmények más Al-O-OH rendszerek kialakítása/tervezése során is felhasználhatók lehetnek (pl. $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$).

Munkánk során egy magas vastartalmú magyarországi kaolinitből és egy nagy tisztaságú törökországi halloysitből exfoliált nanostruktúrákat állítottunk elő. Mechanokémiai aktiválással mesterséges hibahelyeket hoztunk létre, a felületi tulajdonságokra gyakorolt hatásukat nagyműszeres analitikai módszerekkel vizsgáltuk. Az exfoliáció sikerességét főként XRD és TEM felvételek alapján követtük nyomon. Az alumínium koordináció változását ²⁷Al-MAS-NMR módszerrel, a szerkezeti változásokat termoanalitikai (TG/DTG) és FTIR-ATR technikákkal vizsgáltuk. A fajlagos felület változásait nitrogén adszorpciós módszerrel (BET, BJH), míg az exfoliált halloysit felületi sav/bázis jellegét felületi titrálassal határoztuk meg. Az eredményeink hozzájárulhatnak az 1:1 típusú agyagásványokon alapuló, természetes katalizátorok fejlesztési törekvéseihez.

- [1] D. Kibanova, M. Trejo, H. Destaillets, J. Cervini-Silva: *Catalysis Communications*, **2011** (12), 698–702.
- [2] P. Szabó, B. Zsirka, D. Fertig, E. Horváth, T. Csizmadia, J. Kristóf: *Catalysis Today*, **2017** (287), 37–44.
- [3] E. Horváth, R.L. Frost, É. Makó, J. Kristóf, T. Cseh: *Thermochimica Acta*, **2003**, (404), 227–234.
- [4] B. Zsirka, A. Táborosi, P. Szabó, R.K. Szilágyi, E. Horváth, T. Juzsakova, D. Fertig, J. Kristóf: *Langmuir*, **2017** (33), 3534–3547.

A 2017. ÉVI KÉMIAI ELŐADÓI NAPOKAT TÁMOGATTÁK:

MTA Szegedi Akadémiai Bizottság



Magyar Kémikusok Egyesülete



Magyar Kémikusok Egyesülete
Csongrád Megyei Csoport

SZTE Természettudományi és
Informatikai Kar

