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

XLI.

KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

Előadás összefoglalók

Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza

Szeged, 2018. október 15-17.

Szerkesztették:

Ádám Anna Adél,

Kocsis Marianna

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

Ziegenheim Szilveszter

SZTE TTIK Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Lektorálta:

Dr. Pálinkó István*, egyetemi tanár*

a Magyar Kémikusok Egyesületének főtitkára

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

ISBN 978-963-9970-95-3

A MAGYAR KÉMIKUSOK EGYESÜLETE

ÁLTAL NÍVÓDÍJJAL KITÜNTETETT

DIPLOMADOLGOZATOK

A 2018. ÉVBEN

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Barczikai Dóra Noémi: *Kationos redox-érzékeny poliaminosavszármazékok szintézise*

Golcs Ádám: *Akridino-koronaéter típusú molekuláris szenzorok, szelektorok és transzporterek szintézise és alkalmazása*

Szabó Áron: *Nagynyomású hatcsatornás reaktorrendszer tervezése*

Varga Bence: *Dialkil-aril- és tirarilfoszfin-oxidok rezolválása TADDOL- és borkősavszármazékokkal*

Debreceni Egyetem

Kiss Árpád: *Mikrofluidikai lángatomemissziós spektrométer kifejlesztése*

Eötvös Lóránd Tudományegyetem

Balogh Zoltán László: *Funkcionalizált dihidropiridin és dihidropirimidin származékok szintézise és szerkezetvizsgálata*

Lomoschitz Andrea: *NMR studies on the self-inuced recognition of enantiomers*

Vörös-Palya Dóra: *Nagytérfogatú injektálás kapcsolása kétdimentiós gázkromatográfiával*

Pannon Egyetem

Góger Szabolcs: *A HO + HBr → H_2O + Br reakció kinetikájának és dinamikájának vizsgálata elméleti kémiai módszerekkel*

Szi-Ferenc László: *Királis palladaciklusok előállítása és katalitikus vizsgálata*

Szegedi Tudományegyetem

Csuvik Oszkár: *Homológ kinurénsav-származékok szintézise és továbbalakításai*

Győri Tibor: *Potenciális energia felületek automatizált fejlesztése, alkalmazás a $CH_3Br + F^-$ reakcióra*

Hajdu Bálint: *Cinkujj fehérjék módosítása – alkalmazási lehetőségek*

ÁTTEKINTŐ PROGRAM

XLI. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

2018. október 15–17.

2018. október 15. hétfő

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, díszterem

08.30 – 10.00 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 – 10.45 **Szabó Mária**, *PhD hallgató*

10.45 – 11.45 Plenáris előadás

Előadó: **Dr. Kaizer József**, *egyetemi tanár*

Pannon Egyetem, Kémia Intézet

11.45 - 13.00 Szünet

13.00 – 14.00 **Nívódíjas előadások szekciója I.**

Elnök: **Dr. Hannus István**, *emeritus professzor*

14.00 - 14.15 Szünet

14.15 – 15.30 **Nívódíjas előadások szekciója II.**

*Elnök***: Dr. Hannus István**, *emeritus professzor*

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

13.00 – 15.00 **Szerves Kémia I.**

*Elnök***: Dr. Mernyák Erzsébet**, *egyetemi adjunktus*

19.00 – **Fogadás**

Helyszín: **Milleniumi Kávéház és Klub**

6720 Szeged, Dugonics tér 12.

2018. október 16. kedd

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

08.00 – 9.15 **Biokémia**

Elnök: **Dr. Gyurcsik Béla**, *egyetemi docens*

09.15 - 9.30 Szünet

09.30 – 10.30 **Szervetlen és analitikai kémia**

Elnök: **Dr. Galbács Gábor**, *egyetemi tanár*

10.30 - 10.45 Szünet

10.45 – 11.45 **Fizikai kémia I.**

Elnök: **Dr. Tóth Ágota**, *egyetemi tanár*

11.45 - 13.15 Szünet

13.15 – 14.45 **Szerves kémia II.**

Elnök: **Dr. Pálinkó István**, *egyetemi tanár*

14.45 - 15.15 Szünet

15.15 – 17.00 **Anyagtudomány**

Elnök: **Dr. Szilágyi István**, *egyetemi adjunktus*

2018. október 17. szerda

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, díszterem

08.00 – 09.15 **Fizikai kémia II.**

Elnök: **Dr. Czakó Gábor**, *egyetemi adjunktus*

09.15 - 9.30 Szünet

09.30 – 11.30 **Szerves kémia III.**

Elnök: **Dr. Kovács Lajos**, *tudományos főmunkatárs*

11.30 - 12.30 Szünet

12.30 – 13.30 **Környezeti kémia**

Elnök: **Vidákné Dr. Tóth Ildikó**, *tudományos munkatárs*

13.30 - 13.45 Szünet

13.45 – 15.30 **Szerves kémia IV.**

Elnök: **Dr. Wölfling János**, *egyetemi tanár*

RÉSZLETES PROGRAM

2018. október 15. hétfő

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, díszterem

08.30 – 10.00 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 – 10.45 **Szabó Mária**, *PhD hallgató*

Debreceni Egyetem

Fiatal Kémikusok Fóruma

10.45 – 11.45 Plenáris előadás

Vastartalmú oxidoreduktáz enzimek szintetikus modelljei

Előadó: **Dr. Kaizer József**, *egyetemi tanár*

Pannon Egyetem, Kémia Intézet

11.45 - 13.00 Szünet

13.00 – 14.00 **Nívódíjas előadások szekciója I.**

Elnök: **Dr. Hannus István**, *emeritus professzor*

13.00 – 13.15 Potenciálisenergia-felületek fejlesztésének automatizálása

Előadó: Győri Tibor

13.15 – 13.30 Mikrofluidikai lángatomemissziós spektrométer fejlesztése

Előadó: Kiss Árpád

13.30 – 13.45 Nagynyomású hatcsatornás reaktorrendszer tervezés

Előadó: Szabó Áron

13.45 – 14.00 Dialkil-arilfoszfin-oxidok rezolválása TADDOL-származékokkal

Előadó: Varga Bence

14.00 - 14.15 Szünet

14.15 – 15.30 **Nívódíjas előadások szekciója II.**

*Elnök***: Dr. Hannus István**, *emeritus professzor*

14.15 – 14.30 Kationos redox-érzékeny poliaminosav származékok szintézise

Előadó: Barczikai Dóra Noémi

14.30 – 14.45 Homológ kinurénsav-származékok szintézise és továbbalakításai

Előadó: Csuvik Oszkár

14.45 – 15.00 A HO + HBr → H2O + Br reakció kinetikájának és dinamikájának vizsgálata elméleti kémiai módszerekkel

Előadó: Góger Szabolcs

15.00 – 15.15 N-heterociklus egységet tartalmazó koronaéterek előállítása és alkalmazása szintetikus membránokban

Előadó: Golcs Ádám

15.15 – 15.30 Nagytérfogatú injektálás kapcsolása kétdimenziós gázkromatográfiával

Előadó: Vörös-Palya Dóra

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

13.00 – 15.00 **Szerves Kémia I.**

Elnök: **Dr. Mernyák Erzsébet**, *egyetemi adjunktus*

13.00 – 13.15 Új, aszimmetrikus (tio)négyzetamid típusú organokatalizátorok előállítása és alkalmazása enantioszelektív reakciókban

Előadó: Dargó Gyula

13.15 – 13.30 Poli(glicid-metakrilát) hordozóhoz rögzített cinkonaalkaloid-alapú organokatalizátorok előállítása és alkalmazása

Előadó: Fehér Zsuzsanna

13.30 – 13.45 Cinkonaalkaloid alapú organokatalizátorok szintézise és alkalmazása enantioszelektív szintézisekben

Előadó: Kozma Petra

13.45 – 14.00 Az 5-szubsztituált indolszármazékok potencális bioaktív származékainak szintézise enantioszelektív Michael-reakcióval

Előadó: Tóth Blanka

14.00 – 14.15 Visszaforgatható cinkona alkaloid organokatalizátorok szintézise és alkalmazása aszimmetrikus Michael-reakciókban

Előadó: Zeller Bálint

14.15 – 14.30 Új, várhatóan daganatellenes hatású vindolin-triazol és krizin-triazol hibridek szintézise

Előadó: Rieder Alexandra

14.30 – 14.45 Nitrilek szelektív, heterogén katalitikus hidrogénezése primer aminokká

Előadó: Lévay Krisztina

14.45 – 15.00 Pd-katalizált C-P kapcsolások a 13 alfa-ösztron sorban

Előadó: Jójárt Rebeka

19.00 - Fogadás

Helyszín: **Milleniumi Kávéház és Klub**

6720 Szeged, Dugonics tér 12.

2018. október 16. kedd

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 110. terem

08.00 – 09.15 **Biokémia**

Elnök: **Dr. Gyurcsik Béla**, *egyetemi docens*

08.00 – 08.15 Analitikai módszerfejlesztés humán plazmamembrán transzmembrán fehérjék topológiai vizsgálatára

Előadó: Müller Anna

08.15 – 08.30 Mikobaktériumok DNS-hibajavító folyamatainak vizsgálata

Előadó: Molnár Dániel

08.30 – 08.45 Mikobakteriális dNTP készlet meghatározása különböző stresszhatások esetén

Előadó: Trombitás Tamás

08.45 – 09.00 Fémion kiválasztása komplexképzéssel rögzített biokatalizátorhoz

Előadó: Kovács Norbert Krisztián

09.00 – 09.15 A C45-ZF-N85 mesterséges cinkujj-nukleáz specifikusságának optimalizálása

Előadó: Hermann Enikő

09.15 - 9.30 Szünet

09.30 - 10.30 **Szervetlen és analitikai kémia**

Elnök: **Dr. Galbács Gábor**, *egyetemi tanár*

09.30 – 09.45 Foszfor-ilidek stablitásának és izomerizációjának vizsgálata számításos kémiai módszerekkel

Előadó: Teski Tamara

09.45 – 10.00 CRP assay fejlesztése papír hordozón

Előadó: Jurányi Eszter Petra

10.00 – 10.15 Közvetlen módszer fejlesztése e-/O2•- mennyiségi meghatározására

Előadó: Zsirkáné Fónagy Orsolya

10.15 – 10.30 Merevített vázszerkezetű ligandumok Mn(II)-komplexei: oldategyensúly és disszociációs kinetika

Előadó: Garda Zoltán

10.30 - 10.45 Szünet

10.45 – 11.45 **Fizikai kémia I.**

Elnök: **Dr. Tóth Ágota**, *egyetemi tanár*

10.45 – 11.00 Perjodátionok stabilitása vizes közegben

Előadó: Valkai László

11.00 – 11.15 Izoterm reakciók modellezése zártkörű irányítás tervezésével

Előadó: Virágh Eszter

11.15 – 11.30 A F^- + CH_3I reakció dinamikájának és mikroszolvatációjának elméleti vizsgálata

Előadó: Olasz Balázs

11.30 – 11.45 Az OH^-, SH^- és CN^- metil-halogenidekkel történő S_N2 reakciók potencionálisenergia-felületeinek nagypontosságú kvantumkémiai vizsgálata

Előadó: Tasi Domonkos Attila

11.45 - 13.15 Szünet

13.15 – 14.45 **Szerves kémia II.**

Elnök: **Dr. Pálinkó István**, *egyetemi tanár*

13.30 – 13.45 Mágneses nanorészecskékhez rögzített porfirin alapú biomimetikus oxidáló rendszer fejlesztése és optimálása

Előadó: Decsi Balázs

13.30 – 13.45 Szénhidrát alapú ammónium sók szintézise és alkalmazása

Előadó: Nemcsok Tamás

13.45 – 14.00 Tienopirrolizinonok előállítása és reakcióinak vizsgálata

Előadó: Szarka Gerda Tamara

14.00 – 14.15 Glükozil- és N-acetil-glükózaminil- transzferáz inhibitorok

szintézise tioladdíciós reakcióval

Előadó: Debreczeni Nóra

14.15 – 14.30 Cikloalkadiének szelektív funkcionalizálásai nitril-oxidok 1,3 dipoláros cikloaddíciójával

Előadó: Benke Zsanett Amália

14.30 – 14.45 Boroizokinolinok és alkalmazásuk

Előadó: Sóvári Dénes

14.45 - 15.15 Szünet

15.15 – 17.00 **Anyagtudomány**

Elnök: **Dr. Szilágyi István**, *egyetemi adjunktus*

15.15 – 15.30 PLA és PLGA nanorészecskék szerkezetének és kapszulázási hatékonyságnak vizsgálata
Előadó: Varga Norbert

15.30 – 15.45 Prolinát interkalálása réteges kettős hidroxidokba
Előadó: Dudás Csilla

15.45 – 16.00 Vastartalmú kaolinit felületmódosítása és alkalmazhatósága modell vízszennyező eltávolításában
Előadó: Győrfi Katalin

16.00 – 16.15 Ca_2Al réteges kettős hidroxid nanoreaktorként történő felhasználása levulinsavval történő oxidációs reakcióban
Előadó: Timár Zita

16.15 – 16.30 $Ni(OH)_2$ hidrazinos redukciójával előállított Ni nanorészecskék jellemzése és katalitikus aktivitása
Előadó: Lantos Szilvia

16.30 – 16.45 Új lipáz nanobiokatalizátorok előállítása és vizsgálata szelektív biotranszformációban
Előadó: Tóth Regina Eszter

16.45 – 17.00 Immobilization and bioimprinting of lipases in polyaspartamide nanofibres
Előadó: Szabó Anna

2018. október 17. szerda

Helyszín: Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, díszterem

08.00 – 09.15 **Fizikai kémia II.**

Elnök: **Dr. Czakó Gábor**, *egyetemi adjunktus*

08.00 – 08.15 Iminek autokatalitikus hidrolízise

Előadó: Lantos Emese

08.15 – 08.30 Diffúzióvezérelt kadmium-hidroxid csapadékmintázat vizsgálata

Előadó: Papp Paszkál

08.30 – 08.45 Csapadékmintázatok mágneses térben

Előadó: Takács Dóra

08.45 – 09.00 Áramlásvezérelt csapadékképződés vékony folyadékrétegben

Előadó: Balog Edina

09.00 – 09.15 Induction period determination of fast precipitation reactions

Előadó: Zahorán Réka

09.15 - 9.30 Szünet

09.30 – 11.30 **Szerves kémia III.**

Elnök: **Dr. Kovács Lajos**, *tudományos főmunkatárs*

09.30 – 09.45 P-oldalláncot tartalmazó N-heterociklusok előállítása multikomponensű reakciókkal

Előadó: Tóth Nóra

09.45 – 10.00 α-Aminofoszfonát-származékok szintézise Kabachnik-Fieldsreakcióval

Előadó: Tajti Ádám

10.00 – 10.15 Diszubsztituált piridinek Ullmann-típusú kapcsolása konvencionális és fotokémiai módszerekkel

Előadó: Dávid Anna

10.15 – 10.30 Potenciálisan rákellenes hatású komplexképző (tio)szemikarbazon ligandumok szintézise

Előadó: Kiss Márton Attila

10.30 – 10.45 Janus-kináz inhibitorok szerkezet alapú optimálása

Előadó: Egyed Attila

10.45 – 11.00 Janus-kináz inhibitorok szintézise

Előadó: Pável Zsófia

11.00 – 11.15 Nem-természetes heteroaromás aminosavak előállítása, vizsgálata enzimkatalitikus reakciókban

Előadó: Szokol Bianka

11.15 – 11.30 Kemoszelektív izonitril alapú átalakítások

Előadó: Traj Péter

11.30 - 12.30 Szünet

12.30 – 13.30 **Környezeti kémia**

Elnök: **Vidákné Dr. Tóth Ildikó**, *tudományos munkatárs*

12.30 – 12.45 AgO_x/TiO_2 katalizátorok viselkedése glicerin fotokatalitikus reformálási reakciójában: a ko-katalizátorok hatása

Előadó: Vass Ádám

12.45 – 13.00 N-klór-α-alanin és szubsztituált származékainak képződés- és bomláskinetikája

Előadó: Simon Fruzsina

13.00 – 13.15 A klorition–hipoklórossav redoxireakció

Előadó: Szabó Mária

13.15 – 13.30 A molibdén hatása a platina elektrokatalizátorok szén-monoxid oxidációs tulajdonságára

Előadó: Vass Ádám

13.30 - 13.45 Szünet

13.45 – 15.30 **Szerves kémia IV.**

Elnök: **Dr. Wölfling János**, *egyetemi tanár*

13.45 – 14.00 Amaryllidaceae alkaloid dioxepino analogonok intermedierjeinek szintézise vanillinból

Előadó: Németh Norbert

14.00 – 14.15 Antineoplasztikus hatású fenantridon alkaloid analogonok szintézise 1,4-dihidroxiantrakinonból

Előadó: Lévai Balázs

14.15 – 14.30 Multikomponensű reakciók T3P® alkalmazásával

Előadó: Varga Valentina

14.30 – 14.45 α-Hidroxifoszfonátok előállítása és továbbalakítása bioaktív vegyületekké

Előadó: Rádai Zita

14.45 – 15.00 Királis ligandumok szintézise optikailag aktív, természetes vegyületek felhasználásával

Előadó: Major Máté Miklós

15.00 – 15.15 Én-reduktázok kovalens rögzítése és alkalmazása kofaktor regenerálás megvalósításával

Előadó: Barna Bence

15.15 – 15.30 Cisz-4-aminociklohexanol származékok reduktív gyűrűnyitásos módszerrel történő diasztereoszelektív előállítása áramlásos kémiai rendszerben

Előadó: Szabó Balázs

PLENÁRIS ELŐADÁS

VASTARTAMÚ OXIDOREDUKTÁZ ENZIMEK SZINTETIKUS MODELLJEI: SZERKEZET, REAKTIVITÁS, KATALÍZIS

Kaizer József

Pannon Egyetem, Kémia Intézet

Napjainkban egyre nagyobb figyelmet fordítanak az ún. nemhém-fehérje-alapú enzimek izolására, tanulmányozására. Ide sorolható például a monovas-tartalmú klavaminát, az izo-penicillin *N*-szintáz, a fenil-alanin hidroxiláz, az ACC-oxidáz, és a taurin dioxigenáz. Ezen enzimek közös jellemzője, hogy az általuk katalizált folyamatokhoz dioxigént használnak, amely aktiválását $Fe^{IV}O$-intermedierek keletkezésén keresztül értelmezik. A főként C–H, N–H-aktiválással és oxigéntranszferrel járó folyamatok a fenti reaktív szerkezetekhez rendelhetőek. A kétmagvú enzimek csoportjába tartozik a ribonukleotid reduktáz, a deoxihipuszin hidroxiláz és az oldható metán-monooxigenáz. Ezen enzimek esetében a dioxigén aktiválása $Fe^{III}(\mu\text{-}O_2)Fe^{III}$ intermedieren keresztül írható le, amelyből az oxidációért felelős $Fe^{III}(\mu\text{-}O)Fe^{IV}O$ és $Fe^{IV}(\mu\text{-}O)_2Fe^{IV}$ részecskék képződnek.

A fenti enzimek szintetikus modelljeiként $Fe^{IV}O$[1-5] és $Fe^{III}(\mu\text{-}O_2)Fe^{III}$ komplexeket[6-10] állítottunk elő, amelyek szerkezetének meghatározása ESI-MS, ^{57}Fe-Mössbauer, rRaman és EXAFS mérések alapján történt. A modellezni kívánt enzimfolyamatok elemi lépéseként vizsgáltuk reaktivitásukat X–H-aktiválással (X = O, N, C) és O-transzferrel járó folyamatokban.[3-5] Kinetikai mérések eredményeként javaslatot tettünk az oxidációs reakciók mechanizmusára, valamint vizsgáltuk a ligandumok hatását az adott intermedierek különféle szubsztrátumokkal (alkoholok, fenolok, szénhidrogének, aminosavak, szulfidok) szemben mutatott reaktivitására. Az eredmények birtokában nagyhatékonyságú és nagyszelektivitású katalitikus rendszereket dolgoztunk ki.[11-13]

[1] J. Kaizer; E. J. Klinker; N. J. Oh; J.-U. Rohde; W. J. Song; A. Stubna; J. Kim; E. Münck; W. Nam; L. Que, Jr.: *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 472 (2004).
[2] E. J. Klinker; J. Kaizer; W. W. Brennessel; N. L. Woodrum; C. J. Cramer; L. Que, Jr.: *Angew. Chem. Int. Ed*., **44**, 3690 (2005).
[3] T. K. Paiene; M. Costas; J. Kaizer; L. Que, Jr.: *J. Biol. Inorg. Chem.*, **11**, 272 (2006).
[4] D. Lakk-Bogáth; R. Csonka; G. Speier; M. Réglier; A. J. Simaan; J.-V. Naubron; M. Giorgi; K. Lázár; J. Kaizer: *Inorg. Chem.*, **55**, 10090 (2016).
[5] R. Turcas; D. Lakk-Bogáth; G. Speier; J. Kaizer: *Dalton Trans.*, 3248 (2018).
[6] S. V. Kryatov; S. Taktak; I. V. Korendovych; E. V. Rybak-Akimova; J. Kaizer; S. Torelli; X. Shan; S. Mandal; V. Macmurdo; A. M. Payeras; L. Que, Jr.: *Inorg. Chem.*, **44**, 85 (2005).
[7] A. T. Fiedler; X. P. Shan; M. P. Mehn; J. Kaizer;, S. Torelli;, J. R. Frisch; M. Kodera; L. Que, Jr.: *J. Phys. Chem. A*, **112**, 13037 (2008).
[8] M. A. Cranswick; K. K. Meier; X. P. Shan; A. Stubna; J. Kaizer; M. P. Mehn; E. Munck; L. Que, Jr.: *Inorg. Chem.*, **51**, 10 417 (2012).
[9] J. S. Pap; A. Draksharapu; M. Giorgi; W. R. Browne; J. Kaizer; G. Speier: *Chem. Commun.*, **50**, 1326 (2014).
[10] M I Szávuly; M Surducan; E Nagy; M Surányi; G Speier; R Silaghi-Dumitrescu; J Kaizer: *Dalton Trans.*, 14709 (2016).
[11] J. S. Pap; M. A. Cranswick; É. Balogh-Hergovich; G. Baráth; M. Giorgi; G. T. Rohde; J. Kaizer; G. Speier; L. Que, Jr.: *Eur. J. Inorg. Chem.*, 3858 (2013).
[12] D. Lakk-Bogáth; G. Speier; J. Kaizer: *New J. Chem.*, **39**, 8245 (2015).
[13] D. Lakk-Bogáth; G. Speier; M. Surducan; R. Silaghi-Dumitrescu; A. J. Simaan; B. Faure; J. Kaizer: *RSC. Advances*, **5**, 2075 (2015).

NÍVÓDÍJAS ELŐADÁSOK SZEKCIÓJA I.

POTENCIÁLISENERGIA-FELÜLETEK FEJLESZTÉSÉNEK AUTOMATIZÁLÁSA

Győri Tibor[1], Czakó Gábor[1]

[1]Szegedi Tudományegyetem, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, Elméleti Reakciódinamika Kutatócsoport

Az elemi reakciók, atomok és molekulák reaktív ütközése hosszú ideje fontos koncepció a reakciókinetikában és a reakciómechanizmusok feltárásában, azonban ezek közvetlen szimulációja csak az elmúlt 15-20 évben kezdett megvalósíthatóvá válni. A számítógépek teljesítményének növekedése mellett, a terület fejlődést komolyan elősegítették az analitikus potenciálisenergia-felületek (továbbiakban PES, *potential energy surface*) illesztésében elért áttörések,[1-2] amelyek használatával lehetségessé vált kémiailag érdekes rendszerek hatékony szimulációja és új reakciómechanizmusok felfedezése.[3]

A reakciódinamika során egy rendszerben a végbemenő reakciókat az atommagok mozgásának szimulációjával tanulmányozzuk. Ez történhet a magmozgás Schrödinger-egyenletének megoldásával (kvantumdinamika), vagy pedig a klasszikus fizika szabályai szerinti mozgásegyenletek segítségével. Az elektronok Schrödinger-egyenletének megoldásával tetszőleges molekuláris geometria mellett megkapható a rendszer potenciális-energiája, ezen energiák alkotják a potenciálisenergia-(hiper)felületet. Ez a potenciál irányítja a magok mozgását mind a molekulán belül, mind egy kémiai reakció során.

Mindkét esetben nagy számú eltérő geometriához tartozó potenciálisenergia-értékre van szükség. Amennyiben az energiát minden esetben az elektronok Schrödinger-egyenletének megoldásával kapjuk, direkt dinamikáról beszélünk. Ez a módszer általános és rugalmas ugyan, de nagy hátránya, hogy a kvantumkémiai módszerek tetemes számításigénye miatt még modern számítógépek használata mellett is igen lassú.

Ennek következtében csak alacsony pontosságú közelítések használatára van lehetőség, és még így is csak erősen korlátozott számú ütközés futtatható le belátható időn belül. Ez ahhoz vezet, hogy a direkt dinamika eredményei nem csak a Schrödinger-egyenlet pontatlan megoldásából származó szisztematikus hibákkal lesznek terheltek, hanem a dinamika kezdeti feltételei (reaktánsok orientációja, rezgések fázisa, stb.) által alkotott tér korlátozott mintavételezéséből adódó véletlen hibákkal is.

A direkt dinamika egyik alternatívája egy analitikus PES elkészítése, amikor néhány tízezer megfelelően kiválasztott geometriánál számolt *ab initio* energiát illesztünk néhány ezer paraméterrel,[1] majd a dinamikai számításokhoz szükséges energiákat és energia gradienseket kvantumkémiai számítások helyett az illesztett PES segítségével számítjuk. Ezzel a módszerrel lehetőség nyílik több millió ütközés szimulációjára és az illesztéshez használt geometriák alacsony száma miatt jóval pontosabb kvantumkémiai módszerek használhatóak.

Ez azonban egy új problémát hoz magával, ugyanis a PES használatával számolt energiaértékek illesztési hibával terheltek. Az illesztési hibák becslése nem egyszerű: az illesztéshez használt geometriáknál ugyan triviálisan meghatározható az illesztési hiba, azonban ez nem ad megbízható információt a más geometriáknál előforduló illesztési hibákról. Mivel egy adott geometria melletti illesztési hiba meghatározásához a pontos energiaérték kiszámítása szükséges, ezért a PES minőségének közvetlen tesztelése csak korlátozott számú geometriánál lehetséges, tipikusan ez az ismert stacionárius pontokra, a PES 1 dimenziós metszeteire, reakciódinamikai szimulációkból kiragadott geometria-sorozatokra és hasonló szúrópróbaszerű ellenőrzésekre korlátozódik.

Az elkészített PES minősége erősen függ az illesztéshez használt geometriáktól, és ha az N atom által alkotott rendszer leírásához szükséges 3N-6 dimenziós tér bizonyos régiói nem kerülnek megfelelően mintavételezésre, akkor azokban a régiókban akár igen nagy is lehet az illesztési hiba. A konfigurációs tér egyenletes mintavételezése nem járható út, ugyanis a hozzá szükséges geometriák száma a dimenziók számával exponenciálisan növekszik, ezért ha a cél egy globális, a rendszer minden termodinamikailag lehetséges reakcióját helyesen leíró PES fejlesztése, akkor a használt geometriák kiválasztása nem triviális. Tovább komplikálja a helyzetet, hogy az illesztéshez célszerű a lehető legkevesebb geometriát felhasználni, ugyanis minél kevesebb geometriánál kell kvantumkémiai számításokat végezni, annál pontosabb közelítések használatára van lehetőség az elektronok Schrödinger-egyenletének megoldása során.

Összetett reakciókra képes rendszerek esetén a geometriák kiválasztására jelenleg használt módszerek nem mindig adnak kielégítő eredményeket, a PES helyességének vizsgálata és szükség esetén javítása pedig jelentős emberi munkát igényel.

Ezeknek a problémáknak a megoldására elkészítettem egy automatizált PES fejlesztő programcsomagot, amely a PES fejlesztés legfőbb műveleteit képes automatizálni. A programcsomag képes önállóan elvégezni a PES illesztését, trajektóriákat futtatni, a PES javításához legnagyobb eséllyel hozzájáruló geometriákat kiválogatni, a Molpro kvantumkémiai programot futtatni és az így kapott energiaértékekkel a PES minőségét iteratívan javítani.

Működőképességének demonstrációjaként elkészítettem a $CH_3Br + F^-$ rendszer első ismert PES-ét és ezen PES használatával a kváziklasszikus-trajektória módszerrel reakciódinamikai számolásokat végeztem.

Az eredmények alapján az automatizáltan fejlesztett PES a rendszert széles energiatartományban helyesen leírja, az összes vizsgált stacionárius pontban, a stacionárius pontok környezetében elkészített 1 dimenziós potenciálgörbék többségében a megcélzott 1 kcal/mol alatt maradt az illesztési hiba, a reakciódinamikai eredmények pedig összhangban vannak az analóg reakciók eredményei alapján vártakkal.

A programcsomag moduláris és könnyen adaptálható más rendszerek PES-ének fejlesztéshez, használatával számos új rendszeren tervezünk kutatásokat végezni.

[1] B. J. Braams, J. M. Bowman; *International Reviews in Physical Chemistry*, **2009** (28) 577-606
[2] Z. Xie, J. M. Bowman; *Journal of Chemical Theory and Computation*, **2010** (6) 26-34
[3] I. Szabó, G. Czakó; *Nature Communications*, **2015** (6) 5972

MIKROFLUIDIKAI LÁNGATOMEMISSZIÓS SPEKTROMÉTER KIFEJLESZTÉSE

Kiss Árpád[1], Gáspár Attila[1]

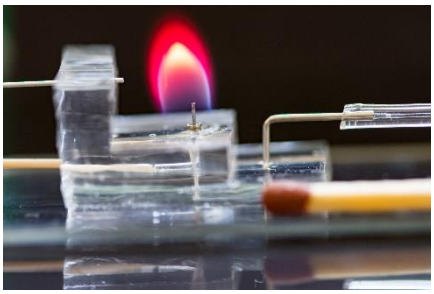
[1]Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem
4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

A mérőrendszerek miniatürizálása az analitikai kutatások egyik fontos területévé vált az utóbbi évtizedek során. A méretek csökkentése számos előnnyel jár a hagyományos analitikai módszerekkel szemben, ilyen a kevés minta, reagens és oldószerigény, hordozhatóság, olcsó és gyors párhuzamos mérések könnyű elvégezhetősége. A mikrofluidikai rendszerek alkalmazásával nagy mértékű miniatürizáció érhető el, gyakran néhány négyzetcentiméteres mikrocsipeket hoznak létre. Számos analitikai rendszert vagy laboratóriumi műveletet miniatürizáltak már (lab-on-a-chip), mint pl. szenzorokat, kromatográfiás és elektroforetikus rendszereket[1], vagy enzim reaktorokat[2], ahol pedig a rendszerek méretei nem csökkenthetőek eléggé (pl. mágneses magrezonancia (NMR), tömegspektrometria (MS), stb.) mikroflidikai csipeket lehet on-line kapcsolni a készülékekhez (például mintaelőkészítés céljából).

A mikrofluidikai csipek alkalmazása az atomspektroszkópiát azonban még alig érte el. Bár néhány cikk megjelent már elemszelektív meghatározáshoz használt miniatürizált plazmákról[3-4], mégsem váltak széleskörűen elterjedté. Csupán egyetlen cikk jelent meg korábban, ahol atomfluoreszcens spektrometriát hajtottak végre mikrocsiphez kapcsolva[5] vagy atomabszorpciót mikrofluidikai szilárd fázisú extrakciót követően[6]. Azonban ezekben a munkákban az atomizációt nem a mikrocsipben/mikrocsipen hajtották végre, hanem attól elkülönülve. Grafitkemencét vagy lángot alkalmazó technikák még egyáltalán nem lettek kialakítva mikrocsipekben.

Munkánk során egy miniatürizált mikrofluidikai lángatomemissziós spektrométert[7] fejlesztettünk ki. Egy PDMS alapú mikrocsipet alakítottunk ki, amiben egy hétköznapi öngyújtó lángja szolgáltatta az atomizációs teret. Egyszerűen miniatürizálható mintabeviteli módszerként thermosprayt integráltunk a rendszerünkben.

1. ábra Miniatürizált lángatomemissziós mikrofluidikai rendszer



Megvizsgáltuk a rendszerünk működését befolyásoló paramétereket, illetve a különböző atomizációs folyamatokat. Két különböző atomizációs effektust tapasztaltunk. Kis mintatérfogat esetében thermospray effektus következik be, megfelelően nagy mintatérfogat esetében pedig egy kombinált, thermospray/elpárologtatásos jelenséget tapasztaltunk. A kifejlesztett analitikai rendszerünket reálminták vizsgálatának is alávetettük. Az alkalmazott láng hőmérséklete csupán alkálifémek vizsgálatát teszi lehetővé. Az elérhető kimutatási határ koncentrációban kifejezve lényegesen rosszabb, abszolút anyagmennyiségben viszont jobb a hagyományos lángemissziós módszerekhez képest, köszönhetően a parányi injektált mintatérfogatoknak ($0{,}5 - 2$ µl).

Köszönetnyilvánítás: Kutatásainkat a Magyar Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA: K111932) és az Európai Regionális Fejlődési Alap (GINOP 2.3.2-15-2016-00008 ÉS 2.3.3-15-2016-00004) támogatta.

[1] J. P. J. Kutter, *Chromatography A*, **2012** (1221) 72-82.
[2] A. Kecskemeti, A. Gaspar, *Talanta*, **2018** (180) 211-228.
[3] O. B. Minayeva, J. A. J Hopwood, *Analytical Atomic Spectrometry*, **2003** (18) 856-863.
[4] M. Miclea, K. Kunze, J. Franzke; K. Niemax, *Spectrochimica Acta Part B*, **2002** (57) 1585-1592.
[5] F. Li, D. D. Wang, X. P. Yan, J. M. Lin, R. G. Su, *Electrophoresis*, **2005** (26) 2261-2268.
[6] A. Nagy, E. Baranyai, A. Gaspar, *Microchemical Journal*, **2014** (114) 216-222.
[7] A. Kiss, A. Gaspar, *Analytical Chemistry*, **2018** (90) 5995-6000.

NAGYNYOMÁSÚ HATCSATORNÁS REAKTORRENDSZER TERVEZÉSE

Szabó Áron[1], Bothné Fehér Kinga[1], Szijjártó Gábor Pál[2]

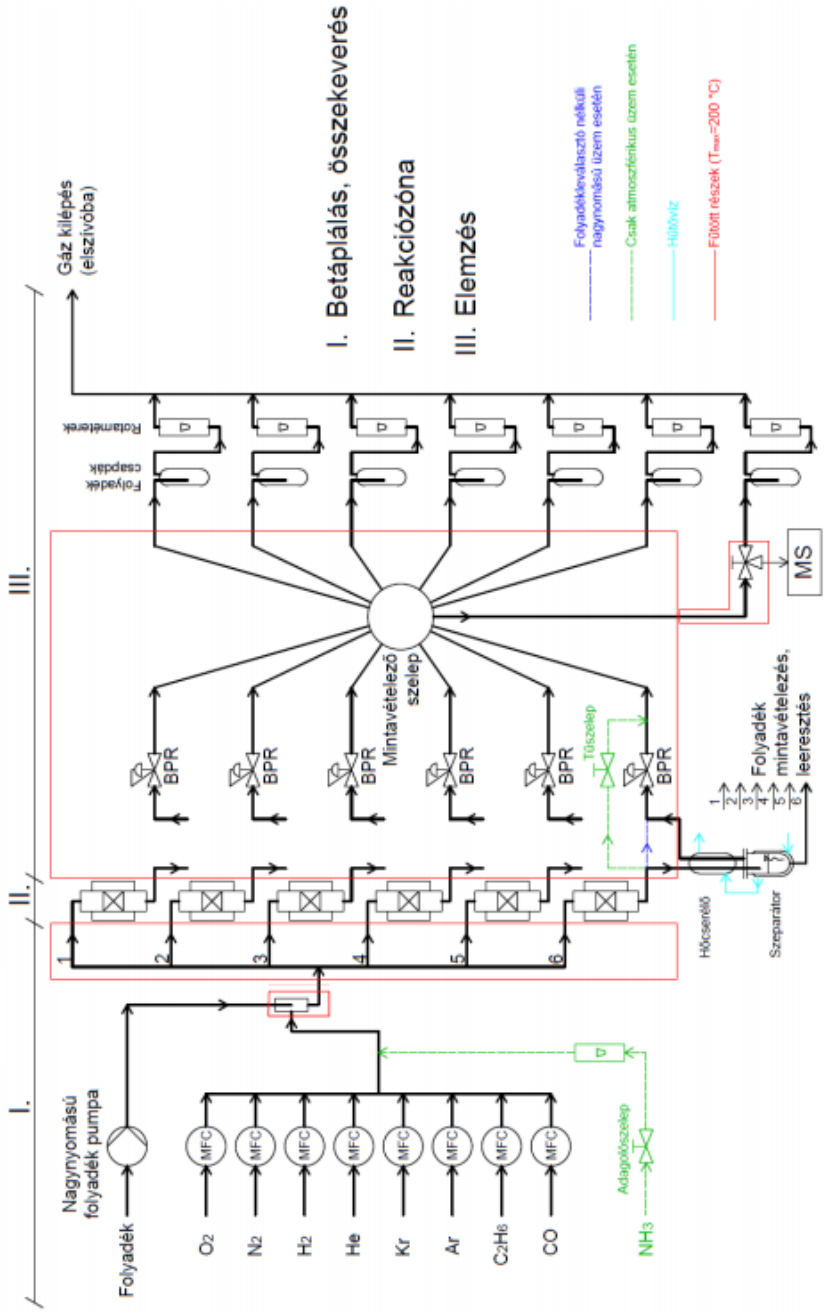
[1]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Gépészmérnöki Kar, Épületgépészeti és Gépészeti Eljárástechnika Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
[2]MTA Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

A vegyipari folyamatok többsége katalizátor segítségével játszódik le.[1] A reakciók konverziójának és szelektivitásának javítása, valamint, ezzel összefüggésben a katalizátorok élettartamának növelése, és működési mechanizmusuk megértése kulcsfontosságú. A cél a kapcsolódó kutatás és fejlesztés hatékonyságának növelése. Ezt szolgálja a sokcsatornás reaktorokkal végezhető nagyáteresztő kísérleti technika alkalmazása, amely lehetővé teszi a katalizátorok párhuzamos vizsgálatát, jelentősen megnövelve a tesztelhető minták számát és lecsökkentve a mérések idejét.[2] A nagyáteresztő kísérleti technika szűrőként fogható fel, mely a hagyományos kísérleti módszereknél jóval nagyobb hatékonyságot biztosít azáltal, hogy a jó összetételek és módosítók gyorsabban beazonosíthatók.

A tervezett reaktorrendszer felépítését az 1. ábra szemlélteti. A készülékben egy közös gázbemenet lát el 6 db párhuzamosan kötött reaktort. A reaktorok mindegyike egy-egy külön csőkemencében foglal helyet, amelyek hőmérséklete egymástól függetlenül szabályozható. A reaktorokból a termékek üzemmódtól függően a folyadékleválasztó rendszeren keresztül, vagy azt megkerülve jutnak az átáramlásos 6-állású szelepre, amely a megfelelő csatornáról a termékeket a detektorhoz (tömegspektrométer) juttatja.

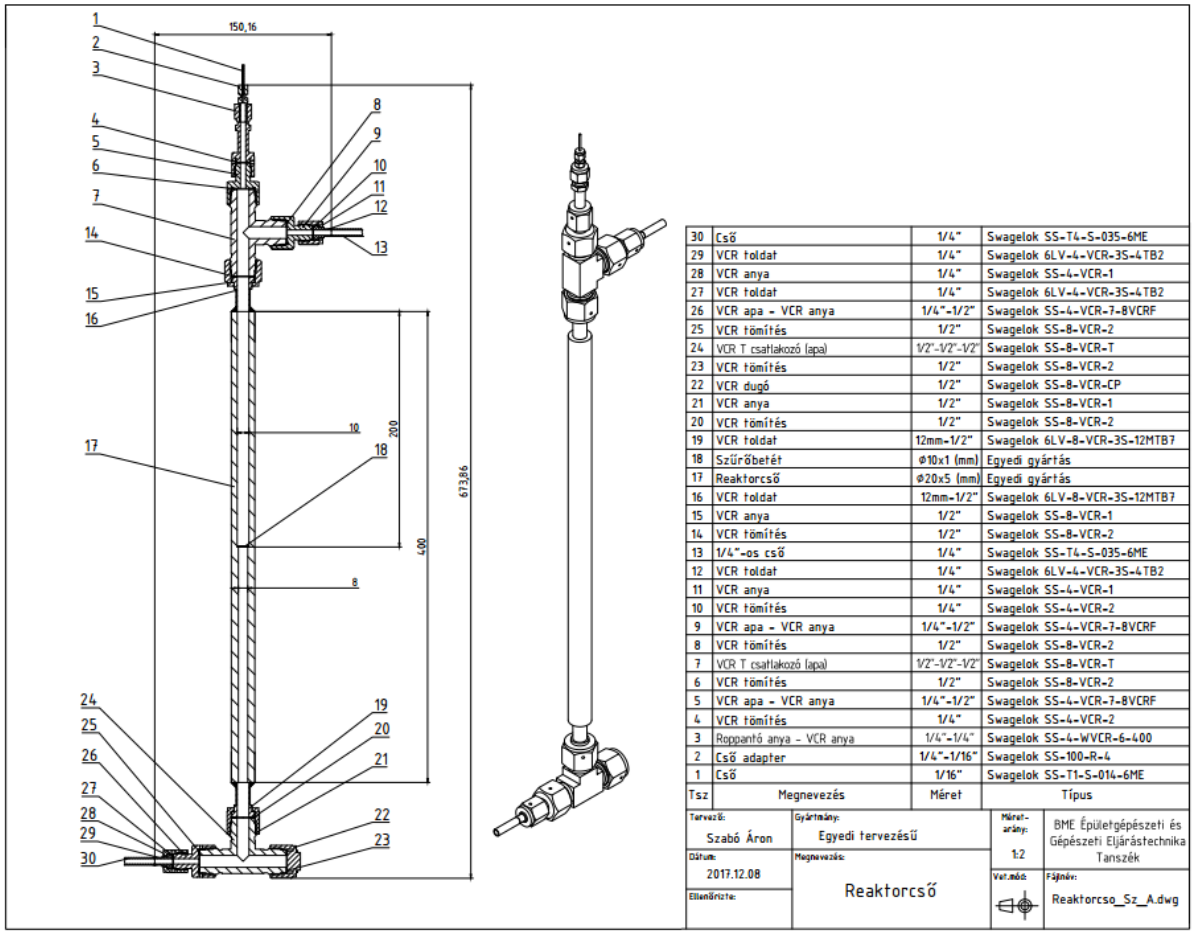
A főbb paraméterek: $T_{üzemi}$ = 25-800 °C; p = 1-100 bar; F = 20-200 ml/perc/reaktor; m_{minta} = 0,1-10 g. A költséghatékonyság érdekében többcélú berendezést terveztem; a készülék alkalmas hidrogénezésre, oxidatív és nem oxidatív dehidrogénezésre, reformálási reakciókra, Fischer-Tropsch szintézisre, valamint ammóniás nitridálásra is. Folyadék betáplálás lehetséges. A berendezés az ellenálló szerkezeti anyagoknak köszönhetően mérgező, illetve korrozív reagensekkel is biztonságosan üzemeltethető és szélsőséges reakciókörülmények között is stabil működésre képes; az alábbi üzemmódokban alkalmazható: i., Csatornánként különböző mintaösszetétellel, bemért tömeggel és hőmérséklettel történő mérés lehetséges, illetve az itt felsoroltak bármilyen kombinációja. ii., A készülék nagy nyomáson (p_{max}=100 bar, T_{max}=600°C), valamint atmoszférikus üzemmódban is működhet. Ez utóbbinál lehetőség van kvarcüveg reaktorok beszerelésére; ekkor T_{max}=800°C. iii., Lehetőség van kaszkád üzemmódra. A reaktorok sorba köthetők; csatornánként különböző mintaösszetétel, bemért tömeg, hőmérséklet és nyomás is lehetséges. iv., A berendezés reaktorként, illetve minta előkezelőként is működhet. v., A készülék nagy méreténél fogva félüzemi mérések, illetve preparálások végrehajtására is alkalmas.

1. ábra A reaktorrendszer felépítésének sematikus bemutatása



A dolgozat mellékleteként elkészített P&ID ábra bemutatja a berendezés teljes műszerezett csőkapcsolási tervét. A kiválasztott részegységeket (a nagynyomású üzemmódhoz tartozó acél csőreaktor, valamint a folyadékleválasztó rendszer szedőedénye) a szilárdságtani méretezést követően félnézet-félmetszeti műhelyrajzként ábrázoltam. A folyadékleválasztó rendszer 3D ábrája szintén szerepel a dolgozatban. Az acél csőreaktor, valamint a gáz-folyadék szeparátor műhelyrajza az 1., illetve a 2. ábrán látható. A számításokat a „Nem fűtött nyomástartó edények” szabványsorozat (MSZ EN 13445) alapján végeztem.[3-7]

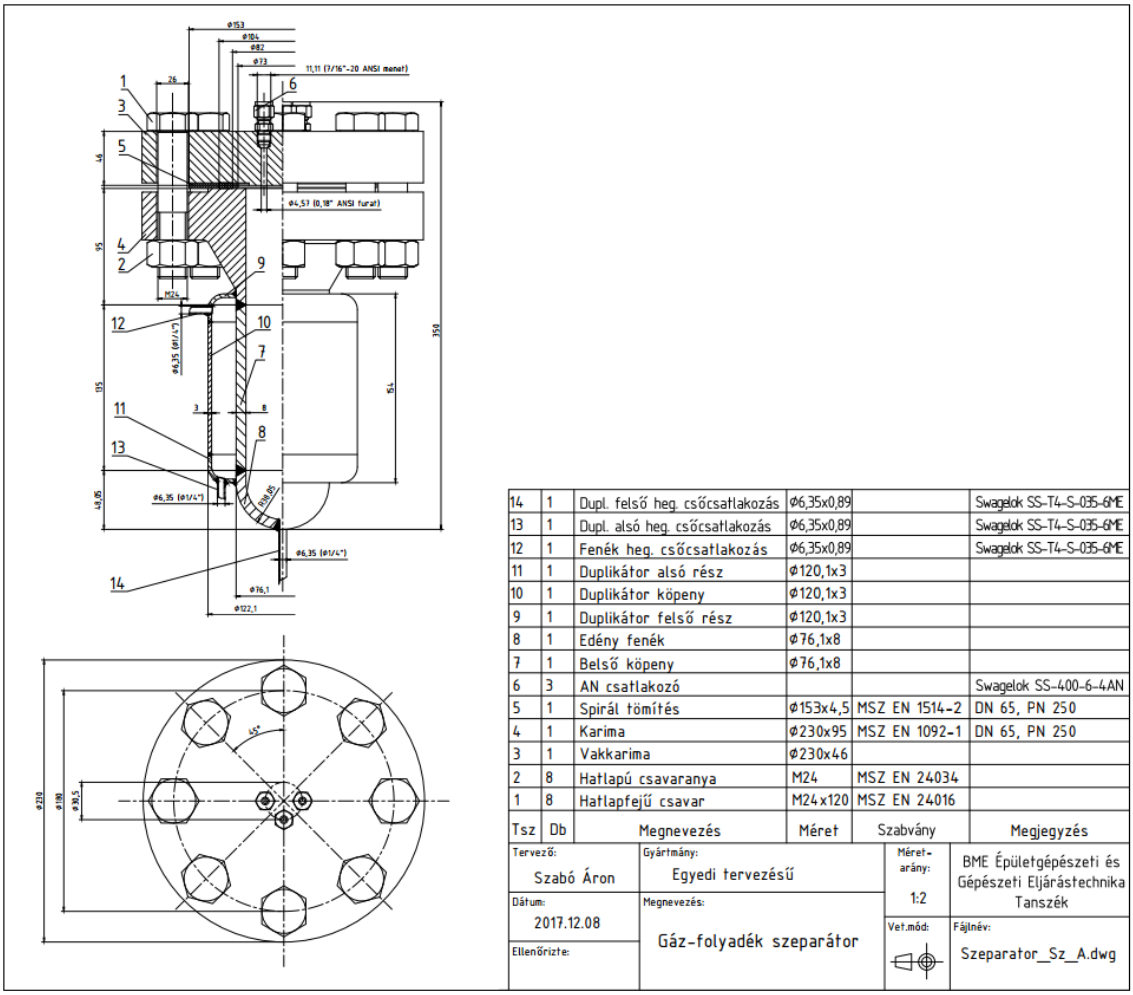
2. ábra A reaktorrendszer nagynyomású üzemmódjához tervezett acél csőreaktor



Tsz	Megnevezés	Méret	Típus
30	Cső	1/4"	Swagelok SS-T4-S-035-6ME
29	VCR toldat	1/4"	Swagelok 6LV-4-VCR-3S-4TB2
28	VCR anya	1/4"	Swagelok SS-4-VCR-1
27	VCR toldat	1/4"	Swagelok 6LV-4-VCR-3S-4TB2
26	VCR apa - VCR anya	1/4"-1/2"	Swagelok SS-4-VCR-7-8VCRF
25	VCR tömítés	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-2
24	VCR T csatlakozó (apa)	1/2"-1/2"-1/2"	Swagelok SS-8-VCR-T
23	VCR tömítés	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-2
22	VCR dugó	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-CP
21	VCR anya	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-1
20	VCR tömítés	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-2
19	VCR toldat	12mm-1/2"	Swagelok 6LV-8-VCR-3S-12MTB7
18	Szűrőbetét	ø10x1 (mm)	Egyedi gyártás
17	Reaktorcső	ø20x5 (mm)	Egyedi gyártás
16	VCR toldat	12mm-1/2"	Swagelok 6LV-8-VCR-3S-12MTB7
15	VCR anya	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-1
14	VCR tömítés	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-2
13	1/4"-os cső	1/4"	Swagelok SS-T4-S-035-6ME
12	VCR toldat	1/4"	Swagelok 6LV-4-VCR-3S-4TB2
11	VCR anya	1/4"	Swagelok SS-4-VCR-1
10	VCR tömítés	1/4"	Swagelok SS-4-VCR-2
9	VCR apa - VCR anya	1/4"-1/2"	Swagelok SS-4-VCR-7-8VCRF
8	VCR tömítés	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-2
7	VCR T csatlakozó (apa)	1/2"-1/2"-1/2"	Swagelok SS-8-VCR-T
6	VCR tömítés	1/2"	Swagelok SS-8-VCR-2
5	VCR apa - VCR anya	1/4"-1/2"	Swagelok SS-4-VCR-7-8VCRF
4	VCR tömítés	1/4"	Swagelok SS-4-VCR-2
3	Roppantó anya - VCR anya	1/4"-1/4"	Swagelok SS-4-WVCR-6-400
2	Cső adapter	1/4"-1/16"	Swagelok SS-100-R-4
1	Cső	1/16"	Swagelok SS-T1-S-014-6ME

Tervező: Szabó Áron	Gyártmány: Egyedi tervezésű	Méret-arány: 1:2	BME Épületgépészeti és Gépészeti Eljárástechnika Tanszék
Dátum: 2017.12.08	Megnevezés: Reaktorcső	Ver.mód:	Fájlnév: Reaktorcso_Sz_A.dwg
Ellenőrizte:			

3. ábra A reaktorrendszer nagynyomású üzemmódjához tervezett gáz-folyadék szeparátor



Tsz	Db	Megnevezés	Méret	Szabvány	Megjegyzés
14	1	Dupl. felső heg. csőcsatlakozás	Ø6,35x0,89		Swagelok SS-T4-S-035-6ME
13	1	Dupl. alsó heg. csőcsatlakozás	Ø6,35x0,89		Swagelok SS-T4-S-035-6ME
12	1	Fenék heg. csőcsatlakozás	Ø6,35x0,89		Swagelok SS-T4-S-035-6ME
11	1	Duplikátor alsó rész	Ø120,1x3		
10	1	Duplikátor köpeny	Ø120,1x3		
9	1	Duplikátor felső rész	Ø120,1x3		
8	1	Edény fenék	Ø76,1x8		
7	1	Belső köpeny	Ø76,1x8		
6	3	AN csatlakozó			Swagelok SS-400-6-4AN
5	1	Spirál tömítés	Ø153x4,5	MSZ EN 1514-2	DN 65, PN 250
4	1	Karima	Ø230x95	MSZ EN 1092-1	DN 65, PN 250
3	1	Vakkarima	Ø230x46		
2	8	Hatlapú csavaranya	M24	MSZ EN 24034	
1	8	Hatlapfejű csavar	M24x120	MSZ EN 24016	

Tervező: Szabó Áron
Gyártmány: Egyedi tervezésű
Méret-arány: 1:2
BME Épületgépészeti és Gépészeti Eljárástechnika Tanszék
Dátum: 2017.12.08
Megnevezés: Gáz-folyadék szeparátor
Vet.mód:
Fájlnév: Szeparator_Sz_A.dwg
Ellenőrizte:

Az 1. táblázat részegységekre lebontva összefoglalja a reaktorrendszer költségeit. A felsoroltak közül a kiválasztott csőszerelvények a magas ár mellett a legösszetettebb tétel, amely 45 különböző típusú csővezetéki elemet tartalmaz; a dolgozatban külön alfejezetként szerepel. Minden ide tartozó terméket a Swagelok gyártó kínálatából választottam.[8] A készülék teljes költsége a gazdasági számítások alapján kb. 46,2 millió Ft. Az összeg hiteles ipari árajánlatokon alapul, amelyhez egy tényleges megvalósítás esetén még hozzáadódik a mérnöki óradíj, az összeállítás költségei, illetve egyéb felmerülő költségek.

1. táblázat A reaktorrendszer költségei főbb részegységekre lebontva

Részegység	Gyártó/Forgalmazó	Ár [Ft]
Gázellátó rendszer (gázpalackok, reduktorok)	Messer Hungarogáz Kft.	1 490 210
MFC rendszer (MFC-k, vezérlőegységek, kábelek)	Equflow East Europe Kft.	5 203 224
Analitikai eszközök (tömegspektrométer rendszer)	Magnificat Vacuum Kft.	7 581 459
Gáz elosztás és mintavételezés (gázosztó, gázgyűjtő, 6 állású mintavételező szelep)	Novo-Lab Kft.	1 212 820
Elő és utófűtés (fűtőkábelek, termoelemek, kompenzációs vezetékek, szilárd test relé, kijelző)	Jakar Electronics	93 942
Informatikai rendszer (szoftver, hardver, kábelek, fejlesztés)	Meditor Kft.	3 500 000

Csövek, csőszerelvények	Swagelok/Nordival Srl.	8 803 565
Kemence rendszer (Kemencék, elektronikus vezérlőrendszer)	Kalória Hőtechnika Kft.	13 000 000
Üveg reaktorcsövek	BME Üvegtechnika	60 000
Acél reaktorcsövek	H-ION Kft.	90 000
Nyomásvezérlők, vezérlőpanelek	H-ION Kft.	420 000
Nagynyomású folyadékpumpa	CP-Analitika Kft.	4 738 320
	Összesen:	**46 193 540**

A berendezés minden részletre kiterjedő dokumentációja sokszorosan meghaladná egy diplomamunka kereteit. Ennek megfelelően dolgozatomban elsődlegesen arra törekedtem, hogy a készülék felépítését, működését, illetve legfontosabb egységeit bemutassam, oly módon, hogy amennyiben sor kerül a valós kivitelezésre, munkám ehhez támpontként tudjon szolgálni.

[1] G. C. Bond, *Heterogén katalízis, Elvek és alkalmazások*, Budapest: Műszaki könyvkiadó, **1990.**
[2] J. Peréz-Ramirez, R. Berger, G. Mul, F. Kaptein, J. A. Mouljun, *Catalysis Today*, **2000** (60) 93-109.
[3] MSZ EN 13445-1:**2017**, Nem fűtött nyomástartó edények. 1. rész: Általános követelmények.
[4] MSZ EN 13445-2:**2014**, Nem fűtött nyomástartó edények. 2. rész: Szerkezeti anyagok.
[5] MSZ EN 13445-3:**2014**, Nem fűtött nyomástartó edények. 3. rész: Tervezés.
[6] MSZ EN 13445-4:**2017**, Nem fűtött nyomástartó edények. 4. rész: Gyártás.
[7] MSZ EN 13445-5:**2014**, Nem fűtött nyomástartó edények. 5. rész: Ellenőrzés és vizsgálatok.
[8] https://www.swagelok.com/downloads/webcatalogs/en

DIALKIL-ARILFOSZFIN-OXIDOK REZOLVÁLÁSA TADDOL-SZÁRMAZÉKOKKAL

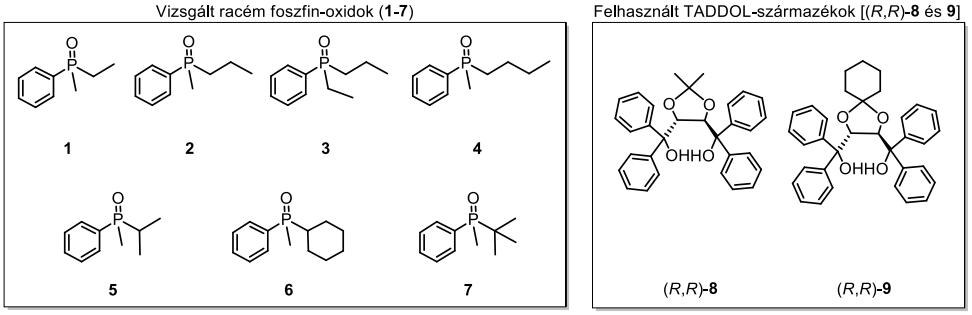
Varga Bence[1], Fogassy Elemér[1], Keglevich György[1], Bagi Péter[1]

[1]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3.

Az enantiomertiszta *P*-királis vegyületek egyik legfontosabb felhasználási területe, hogy a *P*(III)-vegyületek átmenetifém-komplexeit homogén katalitikus reakciók katalizátoraként alkalmazzák, de egyre jobban terjed az enantioszelektív organokatalitikus felhasználás is.[1-3] A természetben a *P*-királis vegyületek nem találhatók meg optikailag aktív formában, így ezek enantiomerjei csak aszimmetrikus szintézissel vagy rezolválással állíthatók elő.[2]

Munkánk során arra kérdésre kerestük a választ, hogy a korábban a kutatócsoportban heterociklusos foszfin-oxidok rezolválására kidolgozott eljárás kiterjeszthető-e aciklusos foszfin-oxidokra.[4]

1. ábra A vizsgált racém foszfin-oxidok (1-7) és a felhasznált TADDOL-származékok [(*R,R*)-8 és 9).



Korábban egy diaril-alkilfoszfin-oxidra már eredményesen kiterjesztették az említett rezolválási eljárásokat.[5] A mostani kutatómunka során elsősorban dialkil-arilfoszfin-oxidok (**1**-**7**) enantiomerjeinek elválasztását tűztük ki célul. A megfelelő racém vegyületek (**1**-**7**) szintézise után a fenil-metil-propilfoszfin-oxidot (**2**) választottuk modellvegyületnek a rezolválási kísérleteinkhez. A foszfin-oxid (**2**) rezolválását TADDOL-származékokkal [(*R,R*)-**8** és **9**] vizsgáltuk különböző oldószerekben. Megállapítottuk, hogy A legeredményesebbnek a spiro-TADDOL-lal [(*R,R*)-**9**] vízben végzet rezolválás bizonyult. Ezt követően a tiszta enantiomer előállítása céljából vizsgáltuk a rezolválási paraméterek hatását (kristályosítási idő, hőmérséklet, oldószermennyiség, diasztereomer komplex tisztítása). Az optimált rezolválási körülményekkel sikeresen állítottuk elő az (*R*)-fenil-metil-propilfoszfin-oxidot [(*R*)-**2**] 98%-os enantiomertisztasággal és 0,63-as rezolválhatósággal (1. táblázat, 2. kísérlet).

Következő lépésként vizsgálni kívántuk, hogy a kidolgozott eljárás kiterjeszthető-e további dialkil-aril-származékokra (**1** és **3**-**7**). Ezért először az alkilláncok hosszának a hatását vizsgáltuk rezolválás eredményességére. Megállapítottuk, hogy az alkilláncok hosszának a csökkenésével alacsonyabb eredményeket értünk el (1. táblázat, 1. kísérlet). Azonban az eljárást sikeresen terjesztettük ki további két foszfin-oxidra (**3** és **4**),
és így állítottuk elő az (*R*)-etil-propil-származékot [(*R*)-**3**] és az (*R*)-butil-metil-származékot [(*R*)-**4**] 95% és 97% enantiomertisztasággal és 0,51 és 0,49-es rezolválhatósággal (1. táblázat, 3. és 4. kísérlet).

Ezt követően az alkilláncok elágazásának a hatását kívántuk vizsgálni. Megállapítottuk, hogy a vizsgált három elágazó alkilláncot tartalmazó foszfin-oxid (**5**-**7**) esetén a víz oldószerként nem alkalmazható. Toluol és hexán oldószerkeverékét alkalmazva sikeresen állítottuk elő az (*R*)-metil-*i*-propil-származékot [(*R*)-**5**] és az (*R*)-*c*-hexil-metil-származékot [(*R*)-**6**] 87% és 94%-os enantiomertisztasággal és 0,31 és 0,25-ös rezoválhatósággal. Továbbá megállapítottuk, hogy a *t*-butil-fenil-metilfoszfin-oxidra (**7**) a kidolgozott eljárás nem terjeszthető ki, molekula nagyobb mérete miatt (1. táblázat, 5-7. kísérlet).

1. táblázat Dialkil-arilfoszfin-oxidok (1-7) rezolválása spiro-TADDOL [(*R*,*R*)-9]

Kísérlet	Foszfin-oxidok	Oldószer[a]	Diasztereomer komplex[b]	Termelés[c,f] (%)	*ee*[d,f] (%)	S[e,f] (-)
1.	etil-fenil-metil (**1**)	5×toluol 5×hexán	(**1**)·spiro-TADDOL	(135) **56**	(11) **31**	(0,15) **0,18**
2.	fenil-metil-propil (**2**)	15×víz	(**2**)·spiro-TADDOL$_2$	(88) **65**	(87) **98**	(0,77) **0,63**
3.	etil-fenil-propil (**3**)	15×víz	(**3**)·spiro-TADDOL$_2$	(91) **54**	(62) **95**	(0,56) **0,51**
4.	butil-fenil-metil (**4**)	15×víz	(**4**)·spiro-TADDOL$_2$	(95) **51**	(84) **97**	(0,80) **0,49**
5.	fenil-metil-*i*-propil (**5**)	5×toluol 10×hexán	(**5**)·spiro-TADDOL	(55) **36**	(61) **87**	(0,34) **0,31**
6.	fenil-*c*-hexil-metil (**6**)	5×toluol 10×hexán	(**6**)·spiro-TADDOL	(45) **27**	(70) **94**	(0,31) **0,25**
7.	*t*-butil-fenil-metil (**7**)	-	nincs komplex	-	-	-

[a] A kristályosításhoz és átkristályosításokhoz használt oldószer [ml oldószer/g rezolválószer].
[b] A foszfin-oxidok (**1**-**7**) és a rezolválószer arányát ^{1}H NMR spektroszkópiával határoztuk meg.
[c] A termelést a racém vegyület mennyiségének felére, az adott enantiomer teljes mennyiségére vonatkoztatva adtam meg.
[d] Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC segítségével történt.
[e] A rezolválhatóságot a következő képlet alapján számítottuk ki [S = (Termelés (%)/100)×(ee (%)/100)].
[f] Az első kristályosítás után kapott eredmények zárójelben találhatók, az átkristályosítás(ok) utáni eredményeket félkövér betűtípussal szedtem.

Munkám összefoglalásaként elmondható, hogy a korábban heterociklusos foszfin-oxidokra kidolgozott eljárást sikeresen terjesztettük ki először a fenil-metil-propilfoszfin-oxidra (**2**). Ez követően az oldalláncok hosszának és az elágazások hatásának vizsgálata során megállítottuk, hogy a *t*-butil-fenil-metilfoszfin-oxidra (**7**) a molekula nagyobb mérete következtében már nem terjeszthető ki, továbbá az etil-fenil-metilfoszfin-oxid (**1**) esetén az enantiomereket részlegesen sikerült elválasztani. Azonban az eljárást két nem elágazó láncú származék (**3** és **4**) esetén sikerült kiterjeszteni, és víz alkalmazásával 95-97% közötti enantiomertisztaságot, 0,49-0,51-as rezolválhatóságot tudtunk elérni. Végül megállapítottuk, hogy további két elágazó láncú dialkil-arilfoszfin-oxid (**5** és **6**) esetén a vízben nem lehet az enantiomereket elválasztani, azonban toluol hexán oldószerelegyben sikeresen állítottuk elő az(*R*)-metil-*i*-propil-származékot [(*R*)-**5**] és az (*R*)-*c*-hexil-metil-származékot [(*R*)-**6**] 87% és 94%-os enantiomertisztasággal és 0,31 és 0,25-ös rezoválhatósággal.

[1] M. Dutartre, J. Bayardon, S. Jugé; *Chemical Society Reviews*, **2016** (45) 5771-5794.
[2] A. Grabulosa; *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge **2010**.
[3] T. Werner; *Advenced Synthesis & Catalysis*, **2009** (351) 1469-1481.
[4] P. Bagi, V. Ujj, M. Czugler, E. Fogassy, G. Keglevich; *Dalton Transactions*, **2016** (45) 1823-1842.
[5] P. Bagi, B. Varga, A, Szilágyi, K. Karaghiosoff, M. Czugleg, E. Fogassy, G. Keglevich; *Chirality* **2018** (30) 509-522.

NÍVÓDÍJAS ELŐADÁSOK SZEKCIÓJA II.

KATIONOS REDOX-ÉRZÉKENY POLIAMINOSAV SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE

Barczikai Dóra Noémi[1], Dr. Gyarmati Benjámin[2], Dr. Szilágyi András[2]

[1] Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Nanokémiai Kutatócsoport, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
E-mail: barczikai.dora@gmail.com
[2] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Lágy Anyagok Kutatócsoport, H-1111 Budapest, Budafoki út 8
E-mail: softmatter@mail.bme.hu

A 21. századra bekövetkező tudományos fejlődésnek köszönhetően mára elképzelhetőnek mutatkozik betegségek gének szintjén történő gyógyítása. A génterápia középpontjában a hibás gén expressziójának megváltoztatása áll. A génterápia többféle megközelítést alkalmaz a hibás gén csendesítésére, illetve pótlására, melyekben közös, hogy sikerük attól függ, hogy a sejtek milyen hatékonyan tudják felvenni a bejuttatni tervezett nukleinsavat (RNS, DNS). A negatív töltéssel rendelkező nukleinsavak célsejtbe történő hatékony bejuttatásának eszköze sokáig a vírus alapú hordozók voltak, viszont – nagy hatékonyságuk ellenére – ezek a rendszerek számos veszélyt is rejtenek magukban, így egyre intenzívebb kutatás irányul a vírus alapú hordozók helyettesítésére. A kationos polimerek illetve polimer mátrixok alkalmasnak mutatkoznak erre a feladatra, ugyanis pozitív töltésüknek köszönhetően képesek elektrosztatikus kölcsönhatást kialakítani a nukleinsavakkal, továbbá a sejtek kettős foszfolipid rétegével is.[1].

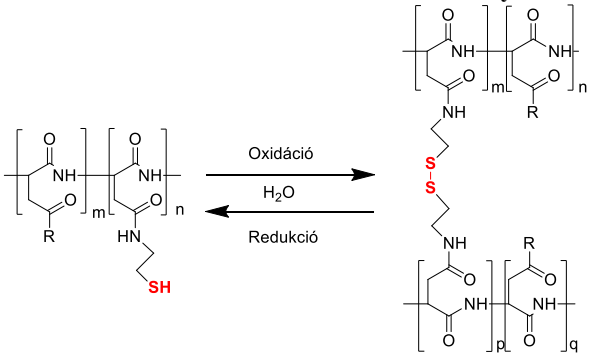
A kationos polimerek legtöbb esetben egyben pH-érzékeny polimerek is, azaz bizonyos tulajdonságaik a környezet kémhatásának függvényében változnak. A reszponzív polimerek egy adott környezeti paraméter kismértékű megváltozására is egyes tulajdonságaik nagymértékű megváltoztatásával reagálnak. Reszponzív polimerek gyógyászati célú felhasználása régóta a kutatások középpontjában áll, ugyanis segítségükkel, a terápiás hatóanyag szelektív leadásának köszönhetően, növelhető a terápia hatékonysága és csökkenthetőek a nemkívánatos mellékhatások [2].

A sejtszintű hatóanyag-leadás terén egyre inkább előtérbe kerül a redox-reszponzív polimerek alkalmazása, a sejtek extra-, illetve intracelluláris terében uralkodó eltérő redoxpotenciál miatt, amely különbség várhatóan felhasználható redukció-indukált hatóanyag-leadás megvalósítására [3,4].

Az élő szervezetbe kerülő rendszereknek teljesíteniük kell a biokompatibilitás és biológiai lebonthatóság kritériumait is. A nagy folyadéktartalmú hidrogélek köszönhetően a szövetekhez hasonló mechanikai tulajdonságuknak és biológiai folyadékokkal szemben mutatott kis határfelületi feszültségüknek biokompatibilis rendszerek. Megfelelő polimer térhálósításával tehát biokompatibilis és egyben biológiailag lebontható hidrogélek hozhatóak létre. Számos mesterséges és természetes polimer alkalmazható erre a célra, mint például a Lágy Anyagok Kutatócsoport által is vizsgált, a poliaminosavak családjába tartozó poliaszparaginsav és ennek származékai, a poliaszpartamidok.

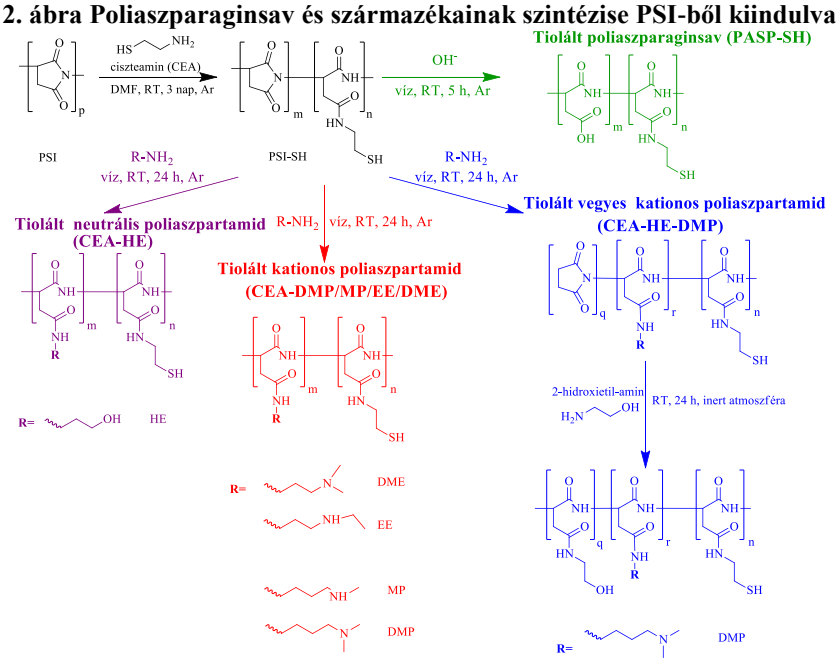
Ezen szempontokat figyelembe véve munkám során olyan kationos redox-érzékeny poliaminosav származékok szintézisével foglalkoztam, melyekből vizes közegű térhálósítással redoxpotenciál-függő hidrolitikai stabilitással rendelkező hidrogélek állíthatóak elő. A redox-érzékenységet a főláncra felvitt tiolcsoportok biztosítják. A tiolcsoportok oxidálószer hatására diszulfid hidakká alakulnak, így kialakítva a gélekre jellemző koherens háromdimenziós térhálós szerkezetet. A reakció reverzibilis, tehát a diszulfid hidak redukálószer jelenlétében felhasadnak, megszűnik a polimerláncokat összetartó kémiai kötés, a gél feloldódik. A gélek tehát egy meghatározott külső környezeti hatásra – a redoxpotenciál megváltozására - szerkezetük megváltoztatásával, ezáltal pedig a térháló felbomlásával felelnek.

1. ábra Reverzibilis oxidatív térhálósítás folyamata



Munkám első lépéseként jó konverzióval jellemezhető szintézismódszert dolgoztam ki kationos és neutrális tiolált poliaszpartamidok szintézisére poliszukcinimidből (PSI) kiindulva. mellyel lehetségessé vált tervezhető összetételű poliaminosav származékok előállítása. A polimerek szerkezetét ^{1}H NMR spektroszkópiával vizsgáltam, és a különböző diamin, illetve 2-hidroxietil-amin módosítóval készült tiolált polimerek összetételét kvantitatív módon is meghatároztam, mely bizonyította a várt szerkezet kialakulását.

2. ábra Poliaszparaginsav és származékainak szintézise PSI-ből kiindulva



A kapott poliaminosav származékokat vizes közegben térhálósítottam és jellemeztem a hidrogélek tulajdonságait és stabilitását. Feltérképeztem a tioltartalmú kationos hidrogélek degradációs mechanizmusait, és az azt befolyásoló tényezőket. Megállapítottam, hogy bizonyos amintartalmú poliaszparaginsav hidrogélek spontán degradációt mutatnak fiziológiás pH-n még oxidálószer jelenléte mellett is, melynek oka a főlánc hidrolitikus hasadása. A spontán degradáció bekövetkezésének feltétele a főlánctól két szénatomra elhelyezkedő amin oldalcsoport jelenléte.

A degradáció mechanizmusának és az azt meghatározó paraméterek (oldallánc minősége, aminmódosító kémiai minősége, oxidálószer mennyisége, polimerkoncentráció) ismeretében sikeresen hoztam létre jó hidrolitikai stabilitással, gyakorlati szempontból elfogadható gélesedési idővel, és ennek köszönhetően homogén szerkezettel rendelkező, amin- és hidroxil oldalcsoportot egyaránt tartalmazó tiolált poliaszpartamidot. Ezen redox-érzékeny kationos poliaszpartamidok a jövőben várhatóan alkalmasak lehetnek nanoméretű hatóanyag-hordozó mátrix szintézisére is.

[1] S.K. Samal, M. Dash, S. Van Vlierberghe, D.L. Kaplan, E. Chiellini, C. van Blitterswijk, L. Moroni, P. Dubruel K; *Chemical Society Reviews*, **2012 (**41) 7147-94.
[2] D. Roy, J. Cambre, B. Sumerlin; *Progress in Polymer Science*, **2010** (35) 278-301.
[3] R. Cheng, F. Feng, F. Meng, C. Deng, J. Feijen, Z. Zhong; *Journal of Controlled Release*, **2011** (152) 2-12.
[4] F. Meng, W.E. Hennink, Z. Zhong; *Biomaterials*, **2009** (30) 2180-2198.

HOMOLÓG KINURÉNSAV-SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE ÉS TOVÁBBALAKÍTÁSAI

Csuvik Oszkár, Fülöp Ferenc és Szatmári István

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet
6720 Szeged, Eötvös u. 6.

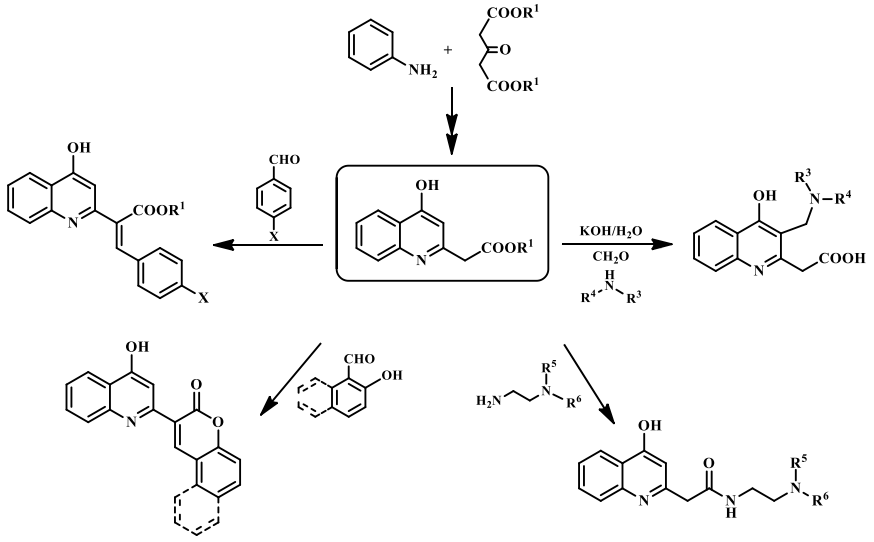
A kinurénsav-származékok szintézisére a módosított Conrad-Limpach eljárás az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer.[1] Az eljárás során megfelelő aceton-származékot alkalmazva kiindulási vegyületként, a kinolinváz 2-es szénatomja és a karboxil csoport közé plusz egy metilén csoportot építettünk ki. Az irodalomban ismert etil 2-(4-hidroxikinolin-2-il)acetát mellett a metilészter-származékot is előállítottuk.

Ezen észterekből kiindulva a 3-as helyzet szubsztituálását tűztük ki célul korábbi intézeti munka alapján.[2] A módosított Mannich-reakció során piperidin és benzaldehid alkalmazásával azonban nem a várt aminoalkilezés játszódott le, hanem egy kondenzációs reakció. Megvizsgáltuk a reakció kiterjeszthetőségét egyrészt *para*-szubsztituált (*p*-NO_2 illetve *p*-OMe) benzaldehidekkel, másrészt pedig 2-hidroxi aromás aldehidekkel. Előbbi esetben a megfelelő *para*-szubsztituált fenilakrilátokat, míg utóbbi esetben telítetlen lakton gyűrűt tartalmazó termékeket nyertünk.

A kinolinváz aminoalkilezését a szabad karbonsav funkcióval rendelkező homológ kinurénsavval, formaldehiddel és különböző gyűrűs aminokkal (pirrolidin, piperidin, benz[*c*]azepin) kíséreltük meg, mely esetekben sikerrel állítottuk elő a 3-szubsztituált származékokat.

Az amid oldallánc kiépítésére tett kísérleteink során 1-(2-aminoetil)-pirrolidint illetve *N,N*-dimetiletiléndiamint alkalmaztunk. A kiindulási észterek alkalmazásával a várt pirrolidiletil illetve *N,N*-dimetilaminoetil szubsztituált vegyületeket izoláltuk.

1. ábra 2-(4-hidroxikinolin-2-il)acetátok előállítása és továbbalakítási lehetőségei



Irodalomjegyzék

[1] A. G. Shilabin, L. Dzhekieva, P. Misra, B. Jayaram, R. F. Pratt; *Medicinal Chemistry Letters*, **2012** (9) 592-595.

[2] F. Fülöp, I. Szatmári, J. Toldi, L. Vécsei; **2017** WO2017149333

EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTÉRIUMA

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült

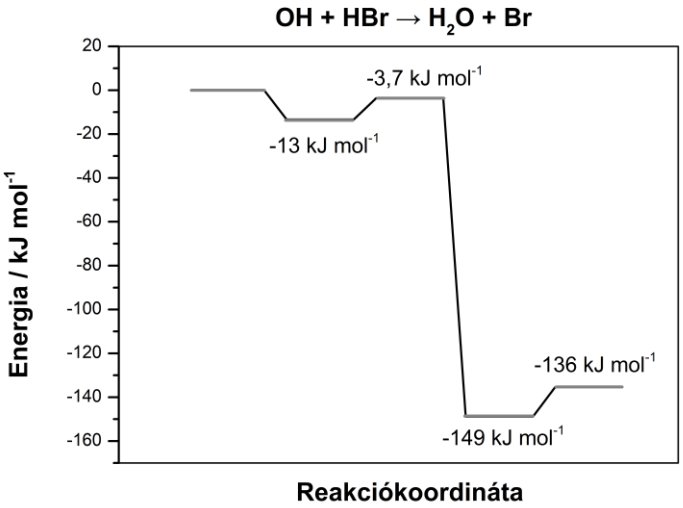
A HO + HBr → H_2O + Br REAKCIÓ KINETIKÁJÁNAK ÉS DINAMIKÁJÁNAK VIZSGÁLATA ELMÉLETI KÉMIAI MÓDSZEREKKEL

Góger Szabolcs[1,2], Lendvay György[1,3]

[1]Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
[2]Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A.
[3]Pannon Egyetem Mérnöki Kar, 8200 Veszprém Egyetem utca 10.

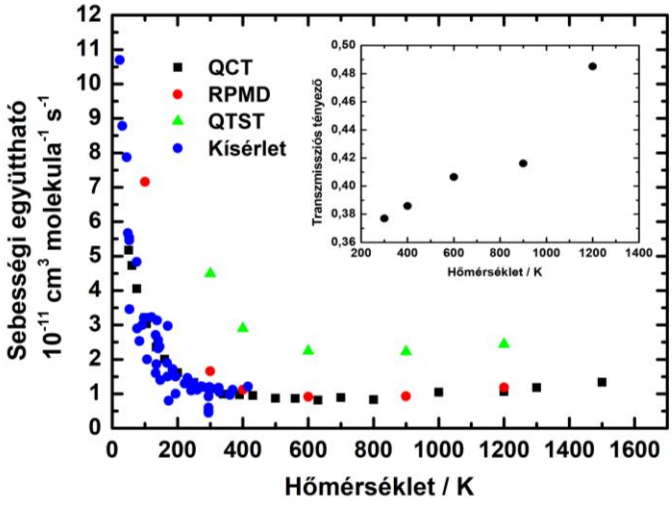
A hidrogén-bromid és a hidroxilgyök között lejátszódó reakció a légköri bróm speciációját meghatározó egyik legfontosabb folyamat. Égésgátlók, oltószerek is igen gyakran tartalmaznak brómvegyületeket, melyeknek égési mechanizmusában a vizsgált reakció szintén kulcslépés. A reakciósebességi együtthatót 400 K-nél alacsonyabb hőmérsékleteken több kutatócsoport is megmérte; eredményeiket az utóbbi években kváziklasszikus trajektóriaszámításokkal is alátámasztották. Ez a hőmérséklettartomány megfelelő az atmoszféra kémiájának leírására, ám a sebességi együttható értékét lánghőmérsékleten a mért adatok híján csak extrapolációval lehet meghatározni.

1. ábra. A reakció potenciálisenergia-felületének metszete[1].



Munkám célja, hogy a sebességi együtthatót elméleti módszerekkel meghatározzam. Három számítási módszert használtam: a konvencionális átmenetiállapot-elméletet (TST), a kváziklasszikus trajektóriamódszert (QCT) és a ring polimer molekuladinamika módszert (RPMD). Az előbbi kettő klasszikus mechanikán alapszik. A TST statisztikus, a QCT dinamikai módszer, míg az RPMD a statisztikus reakciósebességi elméletek egy kvantált megfogalmazása. Az RPMD módszer figyelembe veszi a kvantummechanikai hatásokat, míg a TST és a QCT ezt csak közelítő korrekcióként tudja megtenni. A QCT előnye, hogy lehetővé teszi a molekuláris ütközések időbeli lefutásának megfigyelését.

2. ábra. Az OH + HBr reakció sebességi együtthatója különböző módszerek szerint.



Mindhárom számítási módszer igen jól visszaadja a 400 K alatti kísérleti eredményeket, az aktiválási energia ebben a tartományban negatív. 600 K környékén a számítások alapján a sebességi együtthatónak minimuma van, felette a hőmérséklet emelésével a reakció gyorsul. Ezt a viselkedést a jelenlegi égéskémiai modellek nem tartalmazzák, így az azokban a használt paraméterek lánghőmérsékleten kvalitatívan rossz eredményt adnak. A számítások alapján 600 K feletti hőmérsékletekre új paramétereket javasoltam a módosított Arrhenius-egyenlet felírásához[2]:

$$k_6 = (9.86 \pm 2.38) \times 10^{-16} T^{1.23 \pm 0.03} \exp\left[\frac{(714 \pm 40)}{T}\right] \mathrm{cm^3 s^{-1}}$$

[1] A. G. S. de Oliveira-Filho, F. R. Ornellas, J. M. Bowman; *The Journal of Physical Chemistry Letters*, **2014** (5) 706-712.

[2] S. Góger, P. Szabó, G. Czakó, G. Lendvay; *Energy & Fuels* **2018** DOI: 10.1021/acs.energyfuels.8b00989

N-HETEROTRICIKLUS EGYSÉGET TARTALMAZÓ KORONAÉTEREK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA SZINTETIKUS MEMBRÁNOKBAN

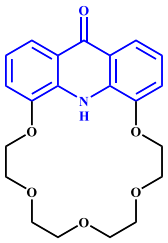
Golcs Ádám[1], Ádám Bálint Árpád[1], Kovács Korinna[1], Németh Tamás[1], Tóth Tünde[1,2], Huszthy Péter[1]

[1]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
[2]MTA Eenergiatudományi Kutatóközpont, 1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33.

Kutatómunkánk céljaként szerepelt új akridinszármazékot tartalmazó koronaéterek előállítása és jelképző, szelekciós, illetve transzportáló képességeik kihasználása szelektív molekuláris felismerésükön alapuló, elsősorban membránkötött alkalmazásaik során. A membránba való beépíthetőség alapvető feltétele a gazdavegyületek lipofilitása, mely sajátságot ez esetben a makrociklusok hosszú szénláncú alkilszubsztituensei biztosítják. Az akridinszármazékot tartalmazó koronaétereket előnyös tulajdonságaik széleskörűen alkalmazhatóvá teszik. A makrogyűrűbe épített heteroaromás egység fluoro- és kromogenitását kihasználva a gazdamolekulák optikai szenzorként alkalmazhatók környezetanalitikai alkalmazásokban, vagy éppen a makrociklusok szelektív, reverzibilis komplexképzési hajlamuk kapcsán alkalmasak lehetnek fémionok, vagy biogén vegyületek enantiomerjeinek molekuláris szinten zajló szelektálását, illetve detektálását célzó új eljárások fejlesztésére. Előadásom témája egyrészt ezen vegyületkörbe tartozó új, nagy szelektivitással bíró, potenciálisan nehézfémion szelektív akirális, illetve enantiomerszelektív optikailag aktív makrociklusok szintézise, valamint ezek alkalmazásorientált vizsgálata és új felhasználási lehetőségek kidolgozása. Az ionofor alapú felhasználások terén kutatómunkánk érinti a toxikus ólomiont, valamint biogén amin típusú vegyületek sztereoizomerjeinek szelektív megkülönböztetését célzó fázistranszport-folyamatokat, elektrokémiai- és optikai szenzorokat, valamint molekuláris szeparátorokat.

A kutatásunk alapjául szolgáló közlemények kimutatták az akridono-18-korona-6-éterek ólomion szelektivitását egyéb fémionokkal szemben[1,2], valamint vizsgálták a szelektív komplexképzésének szerkezeti sajátságait[3]. Szintetikus kiindulópontként megvalósítottuk az alapvegyület (**1. ábra**) alkilszubsztituált racém és enantiomertiszta analogonjait a membránban való rögzíthetőség céljából, valamint a poliéter-gyűrűn és heteroaromás egységen szintetikusan módosított egyéb analogonokat. Az alkalmazások kapcsán kiemelt szerepet kapott a koronaéterek kompetitív környezetben történő vizsgálata.

1. ábra A kutatómunka szintetikus kiindulópontját képező akridono-18-korona-6-éter

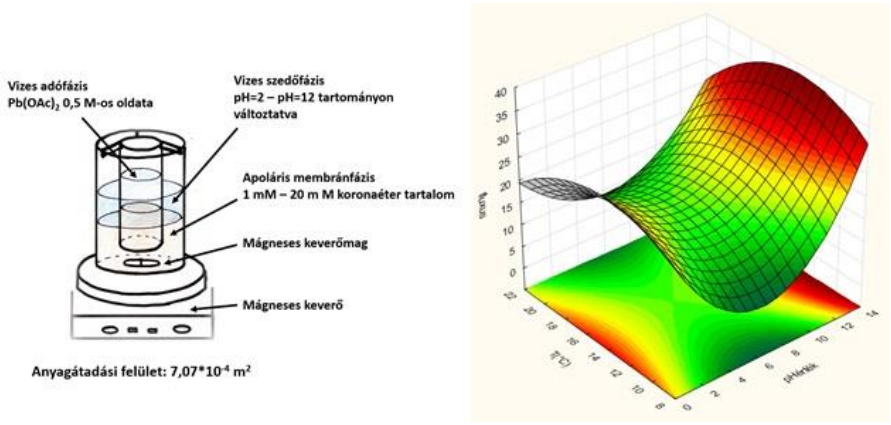


Eredmények összefoglalása

Preparatív szerves kémiai munkánk során előállítottunk és karakterizáltunk 29, a szakirodalomban eddig még nem közölt vegyületet, valamint optimalizáltuk további 5 új fenilakridino-származék szintézisét. Mindezek során megvalósítottuk több kedvező tulajdonsággal rendelkező lipofil, valamint enantiomertiszta származék szintézisét, illetve a korábban még nem publikált 20-korona-6-éter váztípussal rendelkező akridino-makrociklusok előállítását.

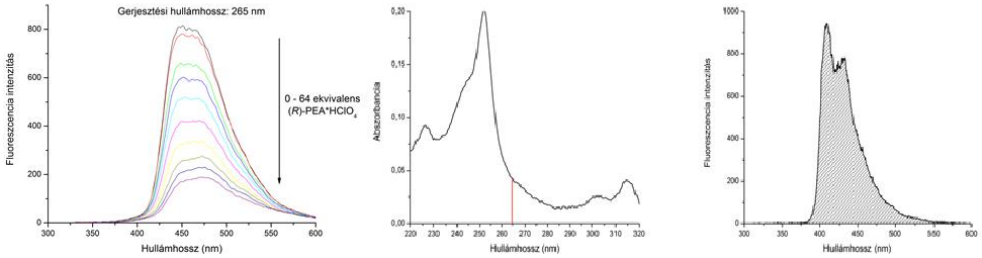
A membránba építhetőség és az ezen alapuló felhasználások feltételének megteremtése céljából decilláncot építettünk a makrociklus poliéter-gyűrűjébe. Az így kapott racém lipofil származék alkalmazható volt fázistranszport folyamatok szállító ligandumaként. A munka folytatásaként előállítottuk az alapvegyület didecil-szubsztituált mindkét enantiomertiszta származékát, melyek szelektív felismerőképességét szintén folyadékmembránokon keresztüli anyagátmenetek kapcsán vizsgáltuk (**2. ábra**). Utóbbi két származék kapcsán született tanulmányban részletesen vizsgáltuk az ionoforalapú passzív transzportok sajátságait, valamint a szakirodalomban elsőként tanulmányoztuk ezen folyamatok viselkedését multikomponens rendszerek hatására fellépő nagymértékű kompetíció esetén.

2. ábra Folyadékmembrán-transzport vizsgálatokhoz alkalmazott modellkészülék és a paraméter-optimalizálás során kapott burkológörbék egyike



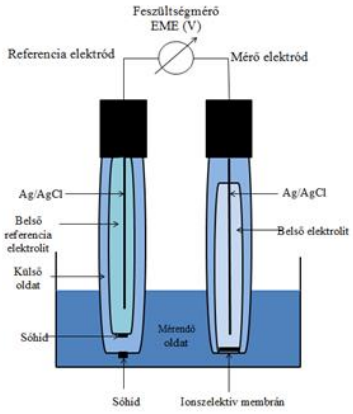
UV és fluoreszcencia-spektroszkópiai vizsgálataink során igyekeztünk ideális szerkezetet találni a gazdamolekulák optikai receptorokként történő hatékony felhasználásához. Ennek kapcsán meghatároztuk több akridino-koronaéter származék kvantumhatásfokát, valamint kitértünk az optikai jelképzést befolyásoló szerkezeti tulajdonságokra, különösen a lipofil származékok esetén (**3. ábra**).

3. ábra Gazdamolekulák komplexképzésének spektrofluorometriás vizsgálata és kvantumhatásfok meghatározása



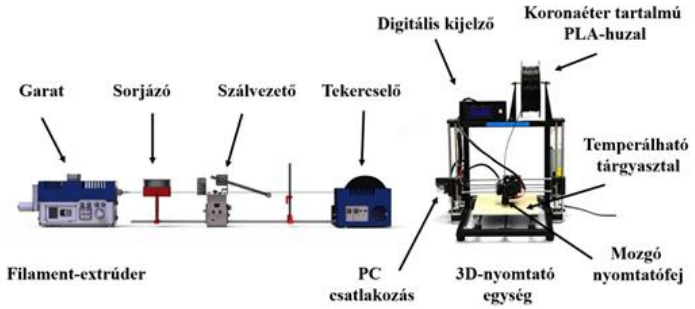
A felhasználási területeket szélesítve az általunk előállított szenzormolekulákat potenciometriás membránelektródba építve alkalmaztuk ólomion és biogén aminok enantiomerjeinek elektrokémiai detektálásához és kvantitatív analíziséhez (**4. ábra**). A készülék segítségével 10^{-2} és 10^{-4} M-os koncentrációtartományon belül 4-es és 7-es pH-értékek között lehetővé válik az ólomionok vizes közegben, akár többkomponensű mintákkal végzett szelektív mennyiségi és minőségi analízise a szakirodalomban kiemelkedőnek számító, mindösszesen 5 másodperces válaszidővel. A készülék működése a fenti koncentráció- és pH-tartományokon belül 5 %-os pontossággal matematikailag is prediktálható[4].

4. ábra Potenciometriás mérőcellába ültetett koronaéter tartalmú ionszelektív polimermembrán és az így előálló elektrokémiai mérőberendezés



Munkánk során kidolgoztunk egy eddig ismeretlen membránösszetételt és előállítási technológiát alkalmazó eljárást, mellyel új utat nyithatunk az ionszelektív membránok ipari sorozatgyártásához (**5. ábra**).

5. ábra Ionszelektív elektrokémiai polimermembránok kísérleti sorozatgyártása céljából alkalmazott 3D nyomtatási technológia sematikus vázlata



Elvégeztük továbbá egy alapvetően új membránkötött, plate alapú, ezáltal nagyhatékonyságú és robotizálható makrociklusok általi enantiomerszeparációs művelet kidolgozásának előkészítését (**6. ábra**).

6. ábra Plate alapú nagyhatékonyságú enantiomerszeparációs eljárás fejlesztése

Munkánk eredményeként meghatároztuk az adott alkalmazási módok tekintetében tapasztalataink alapján optimálisnak vélt makrociklus-szerkezeteket, illetve az ígéretesnek mutatkozó felhasználási területeket.

Irodalomjegyzék

[1] L. Szalay, V. Farkas, E. Vass, M. Hollósi, I. Móczár, Á. Pintér, P. Huszthy; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004** (15) 1487-1493.
[2] T. Németh, A. Kormos, T. Tóth, G. T. Balogh, P. Huszthy; *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, **2015** (146) 1291-1297.
[3] T. Németh, Á. Golcs, I. Leveles, T. Tóth, B. Vértessy G., P. Huszthy; *Structural Chemistry*, **2015** (26) 1467-1471.
[4] Á. Golcs, V. Horváth, P. Huszthy, T. Tóth; *Sensors*, **2018** (18) 1407-1420.

NAGYTÉRFOGATÚ INJEKTÁLÁS KAPCSOLÁSA KÉTDIMENZIÓS GÁZKROMATOGRÁFIÁVAL

Vörös-Palya Dóra[1], Eke Zsuzsanna[1]

[1]Elválasztástechnikai Kutató és Oktató Laboratórium, Eötvös Loránd Tudományegyetem, , 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A.

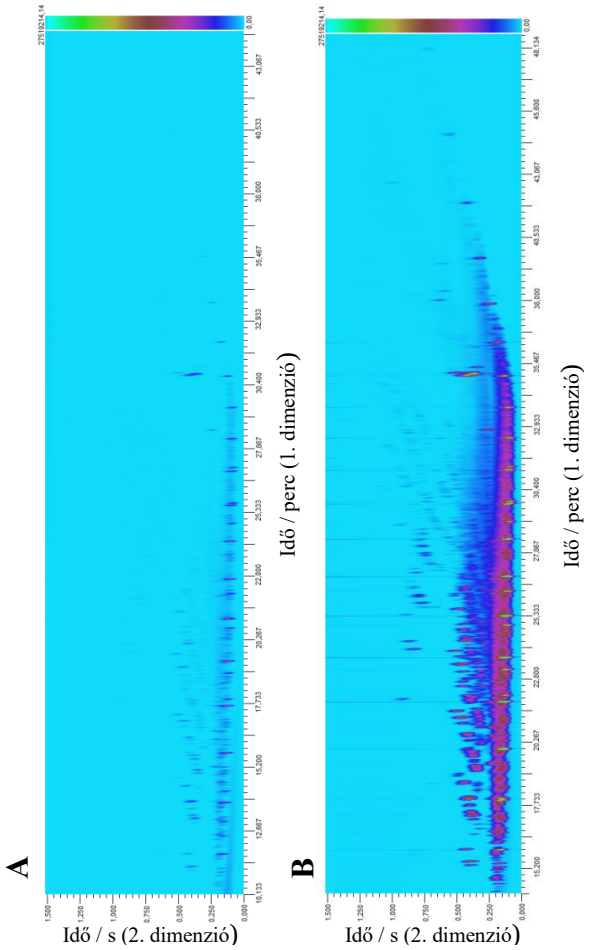
A modern analitikai kémia napjainkban több kihívással is szembenéz. Ezek közé tartozik az egyre összetettebb minták vizsgálata, az egyre kisebb kimutatási határok elérése, valamint a minta-előkészítés módszerek egyszerűsítése, automatizálása. Ezekre a problémákra jelenthet megoldást a komprehenzív kétdimenziós gázkromatográfia (GC×GC), valamint a nagytérfogatú injektálás (LVI). A két technika kapcsolása (LVI-GC×GC) hatékony módszernek bizonyulhat komplex minták nyomanalízisében. Ennek ellenére eddig mindössze néhány publikáció foglalkozott LVI-GC×GC kapcsolással, ezek közül is csak pár esetben injektáltak 10 mikroliternél nagyobb mintatérfogatot. Egy esetben sem foglalkoztak az LVI paraméterek optimálásával, pedig főként széles forrásponttartományú minták esetében – amelyeket leggyakrabban vizsgálnak GC×GC-vel – az összes komponens megfelelő injektálásához ez nélkülözhetetlen. Ezen publikációk mindegyikében kriogenikus modulátorokat alkalmaztak, bár napjainkban a nyomásszabályozott modulátorok hatékonysága már eléri a kriogenikus változatokét, emellett jóval alacsonyabb költségekkel járnak.

Munkám során LVI és GC×GC kapcsolásának vizsgálatát tűztem ki célul a kriogenikus modulátoroknál jóval alacsonyabb költségekkel járó kapilláris áramlási technikán (CFT) alapuló nyomásszabályozott modulátor segítségével. Célom volt továbbá 25 mikroliter, széles forrásponttartományú minta megfelelő injektálására alkalmas LVI paramétereinek optimálása. Ehhez 27 komponenst tartalmazó standard oldatot használtam, amely összetételét és forrásponttartományát tekintve is a gázolajmintákat – egy GC×GC-vel is gyakran vizsgált mintatípust – modellezi. Az optimális injektálási paramétereket kiválasztásához figyelembe vettem a csúcsalakokat, valamint a hideg splitless módszerhez viszonyított csúcstérfogatarányok átlagát és szórását. Ez utóbbi esetén célom volt legalább 60% elérése a teljes forrásponttartományban.

A GC×GC mérésekhez egy petrolkémiai mintákhoz széleskörűen alkalmazott oszlopkombinációt választottam, első dimenzóként egy apoláris állófázisú (Rxi-5ms), második dimenzióként egy poláris állófázisú (HP-INNOWax) oszlopot használtam. A megfelelő hideg splitless injektálási módszer kidolgozása után, az optimálási kísérleteket az oldószer-lefúvatás üzemmódú LVI módszer optimálásával kezdtem, de ahogy valószínűsíthető volt, a technika alkalmatlannak bizonyult megfelelő injektáláshoz a teljes forrásponttartományban. Ugyanis kis lefúvatási idők esetén csúcskettőződés lépett fel, míg nagy lefúvatási időknél az illékonyabb komponensek jelentős hányada az oldószerrel együtt lefúvatásra került. Ezért a kísérleteket a kétlépcsős, split-splitless oldószer-lefúvatás üzemmódú LVI technika paramétereinek optimálásával folytattam. A módszer lényege, hogy az oldószer utolsó néhány mikroliterét a split szelep helyett az oszlopon keresztül fúvatjuk le, ezáltal elkerülhető az illékony komponensek nagymértékű vesztesége.[1] Az optimálás során négy paramétert vizsgáltam: az injektálási sebességet, a split lefúvatási időt, a splitless lefúvatási időt és a split lefúvatási sebességet.

A kidolgozott LVI módszer alkalmasnak bizonyult CFT modulátorú GC×GC-vel történő kapcsolásra, amely eddig példa nélküli a szakirodalomban. A split-splitless oldószer-lefúvatás üzemmódú, optimált LVI módszert alkalmazva egy komponens esetén sem lépett fel csúcstorzulás. A hideg splitless módszerhez viszonyított csúcstérfogatarány az összes komponens esetében 60-110% volt (10 komponens esetén 80-110%). Az LVI-GC×GC módszerrel híg, széles forrásponttartományú minták is vizsgálhatóak bepárlás nélkül. Ezt mutatja be az **1. ábra**, amelyen egy *n*-hexánnal ötezerszeresére hígított gázolaj GC×GC kromatogramja látható a kidolgozott LVI módszerrel, valamint a hideg splitless módszerrel.

1. ábra: Ötezerszeresére hígított gázolajról felvett GC×GC kromatogram a hideg splitless módszerrel (A), illetve a kidolgozott LVI módszerrel (B).



[1] Z. Szekeres, G. Volk, Zs. Eke; *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, **2009** (89), 461-471.

SZERVES KÉMIA I.

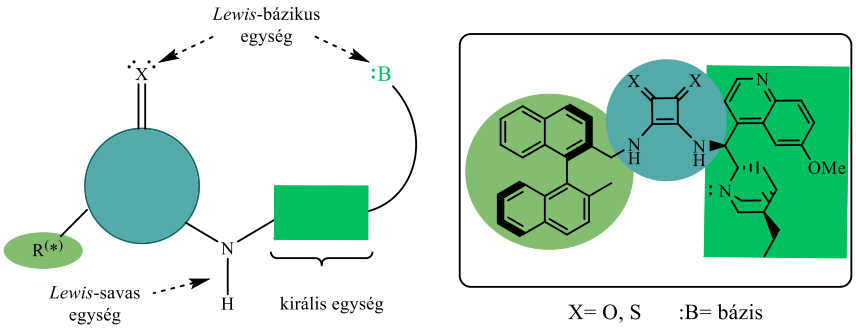
ÚJ, ASZIMMETRIKUS (TIO)NÉGYZETAMID TÍPUSÚ ORGANOKATALIZÁTOROK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA ENANTIOSZELEKTÍV REAKCIÓKBAN

Dargó Gy.[1], Nagy S.[1], Kisszékelyi P.[1], Mátravölgyi B.[1], Simon A.[2], Barabás J.[2], Höltzl T.[2], Kárpáti L.[3], Huszthy P.[1], Kupai J.[1]

[1]1.Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
[2]2.Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
[3]3.Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

Az 1950-es években történt *Contergan* botrány óta a gyógyszeriparban alapvető követelmény, hogy a gyógyszerek a hatóanyagnak csak a hatást kiváltó enantiomerjét tartalmazzák. Egy anyag tiszta enantiomerjét többféleképpen állíthatjuk elő. Ezek közé a módszerek közé tartoznak a királis készlet alkalmazása, a rezolválás, illetve az aszimmetrikus szintézisek. Napjainkban a környezetvédelmi szempontok hangsúlyosabbá válása miatt a nagy mennyiségű melléktermék képződésével, illetve maximálisan 50%-os termeléssel járó klasszikus rezolválások helyett egyre fontosabbá válik az enantioszelektív szintézisek alkalmazása. Ehhez a kezdeményezéshez társult a mi kutatócsoportunk is. Kutatócsoportunkban az enantioszelektív szintézisek során aszimmetrikus organokatalizátorokat alkalmazunk, amelyek a homogén katalizátorok között számos előnnyel rendelkeznek.
Az organokatalizátorok előnyei közé tartozik, hogy fématomot nem tartalmaznak, gyakran kisebb toxicitással rendelkeznek, mint a fémorganikus társaik, és nem érzékenyek a fém katalizátorok mérgeire (pl. kénvegyületek). Ezenfelül az organokatalizátorok ára gyakran kedvező, robusztusak, kevésbé érzékenyek az oldószer nedvességtartalmára, valamint egyszerű a használatuk.[1,2]

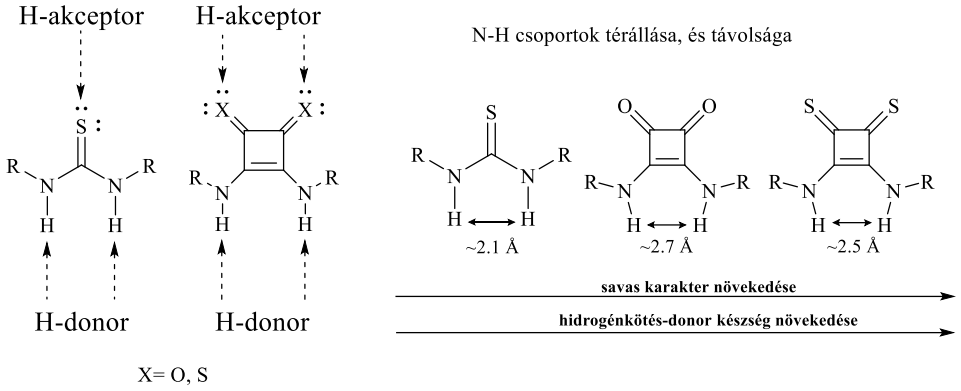
1. ábra A bifunkcionális organokatalizátorok egyik lehetséges felépítése



Ahogy az **1. ábrán** látható az aszimmetrikus, bifunkcionális organokatalizátorok három fő egységből épülnek fel: egy *Lewis*–savas, és –bázikus, illetve a királis információt tartalmazó királis egységből. Bifunkcionális organokatalizátornak nevezzük azokat a katalizátorokat, amelyek a reakció során *Lewis*-savas és –bázikus csoportjuk segítségével egyszerre képesek aktiválni a nukleofileket és az elektrofileket is.

Kutatásom során célul tűztem ki axiális, és centrális kiralitással is rendelkező organokatalizátorok szintézisét. Az organokatalizátorom kétszeres hidrogénkötés donor egységeként az irodalomban jól ismert (tio)négyzetamid egységet választottam. A (tio)négyzetamidok számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, amelyek által hidrogénkötés donorként való alkalmazásuk során rendszerint jobban teljesítettek, mint a tiokarbamid analógjaik. Ilyen például a (tio)négyzetamidok merev, planáris, aromás szerkezete – amely kiemelkedő stabilitással rendelkezik – ezáltal is biztosítva, a tiokarbamidnál savasabb karaktert (**3. ábra**).[3] Másik előnyös tulajdonsága tiokarbamidokhoz képest, hogy a további karbonil csoport másik hidrogénkötő helyet biztosít a molekulában. Ezenfelül fontosnak tartom megjegyezni, hogy a négyzetamid tioanalógja számos kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkezik az oxo analógal szemben. Katalitikus aktivitás szempontjából előnyös a tionégyzetamidokban az N–H csoportok pK_a értékének további csökkenése, illetve, hogy gyakran az ezen egységet tartalmazó katalizátorok oldhatósága jobbnak bizonyult.[2]

2. ábra A tiokarbamid, illetve (tio)négyzetamidok szerkezete, aktivitása[2,3]

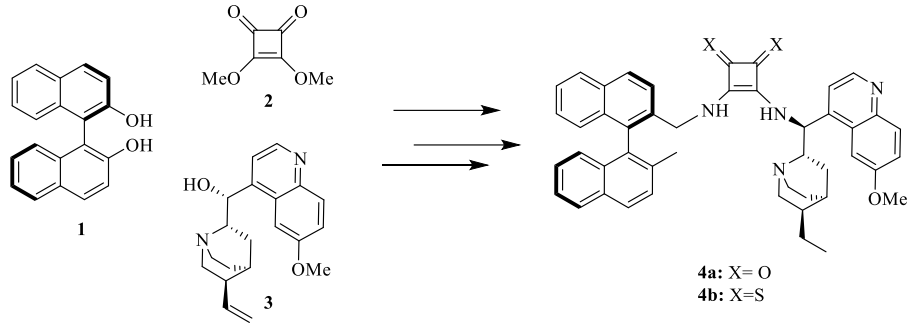


A katalizátorom királis vázaként a bázikus karakterű cinkona alkaloidot választottam. A természetből kinyerhető, cinkona alkaloid családba tartozó kinint elsőként alkalmazták sikeresen malária ellenes szerként, de ezen felül a cinkona alkaloid családba tartozó vegyületeket alkalmazhatjuk aszimmetrikus fázistranszfer katalizátorként, királis ligandumként, NMR shift reagensként, illetve királis bázisként is.[4]

A királis indukció lehetőségét tovább növelve katalizátorom másik egységének a sztereoszelektív redukciók során már jól ismert binaftil egységet választottam.[5] Ezek a két naftalingyűrűt tartalmazó molekulák és származékaik axiális kiralitással, és C_2 szimmetriatengellyel is rendelkeznek.

Az előbb felsorolt három katalizátor egység kombinálásával jutottam el az előállítani kívánt (tio)négyzetamid típusú új organokatalizátorok szerkezetéhez, melyeket a **3. ábrán** látható kiindulási anyagok segítségével állítottam elő: (*R*)-BINOL-ból [(*R*)-1,1'-binaftil-2,2'-diol, **1**], a négyzetsav dimetil észteréből (**2**), illetve a kininből (**3**). Ezeket az új bifunkcionális organokatalizátorokat (**4ab**) enantiotópszelektív *Michael*-addícióban kívántam alkalmazni. Az aszimmetrikus *Michael*-addíciót sokoldalúsága és viszonylag enyhe körülmények között történő alkalmazhatósága miatt a gyógyszeriparban előszeretettel alkalmazzák C–C kötés kialakítására. Számos irodalmi példa ismert biológiailag aktív gyógyszerhatóanyag (pl. oszeltamivir, prosztaglandin E_1, vagy baklofen) intermedierének szintézisében, amely során az enantioszelektív *Michael*-addíció egy kulcsfontosságú lépés lehet.[6]

3. ábra Az új, binaftil cinkona-(tio)négyzetamidok előállítása kereskedelemben kapható anyagokból

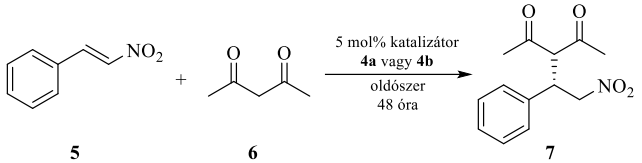


A **4b** tionégyzetamid katalizátor előállítását többféle reakcióúton is próbáltam megvalósítani, de a tionégyzetamid oraganokatalizátor intermediereinek kis stabilitása miatt, a már előállított **4a** négyzetamid organokatalizátort alakítottam a tioszármazékává. A melléktermékek képződésének elkerülése érdekében négyzetamid tionálását irodalmi analógia alapján[7] P_4S_{10} piridin komplexének segítségével végeztem el.

A katalizátorok szintézise során az organokatalizátorok és intermedierek bonyolult szerkezetének teljes spektrális asszignációja 1D-, illetve 2D-NMR vizsgálatok alapján történt. Továbbá fontos még megemlítenem, hogy a katalizátorok nagy termikus stabilitást mutattak a termogravimetriás (TGA), és differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) mérések alapján.

Az előállított **4a**, illetve **4b** (tio)négyzetamid típusú organokatalizátorok katalitikus aktivitását különböző polaritású oldószerekben β-nitrosztirol és acetilaceton *Michael*-addíciós reakciójában vizsgáltam (**4. ábra**).

4. ábra A katalizált aszimmetrikus *Michael*-addíció oldószerfüggése



5 **6** **7**

oldószer	katalizátor	termelés	ee [%]*	katalizátor	termelés [%]	ee [%]
DKM	**4a**	56	95	**4b**	44	80
toluol	**4a**	80	96	**4b**	85	96
EtOAc	**4a**	83	98	**4b**	76	98
MTBE	**4a**	70	97	**4b**	63	98
MeOH	**4a**	52	61	**4b**	51	67
H_2O	**4a**	42	93	**4b**	71	98
–	**4a**	59	98	**4b**	52	100

*: királis HPLC alapján meghatározva

A táblázatból jól látható, hogy mindkét katalizátorral kiemelkedő termelést, és enantiomerfelesleget értünk el toluolban, illetve EtOAc-ban. Zöld kémiai szempontok[8] alapján az EtOAc oldószert választva a katalizátor mennyiségét, illetve a reakcióidőt is optimalizáltuk. A vizsgálatok alapján elmondható, hogy 24 órás reakcióidő mellett, 0,5 mol% katalizátor alkalmazásával jó termelés (93%-ig), és enantiomerfelesleg (ee 98%-ig) érhető el mind a négyzetamid, mind a tionégyzetamid katalizátor alkalmazásával.

A szerzők köszönik az OTKA (nyilvántartási szám: K112289), a Servier Beregi Doktorandusz Ösztöndíj, a Richter Tálentum Doktorandusz Ösztöndíj, a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj, illetve a 2018-18-1-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Program anyagi támogatását.

Rövidítésjegyzék: DKM: diklórmetán, MTBE: *terc*-butil-metil-éter

Hivatkozások

[1.] D. W. MacMillan; *Nature,* **2008** (*455)* 304-308.
[2.] M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal; *Journal of the American Chemical Society*, **2017** (*139)* 5297-5300.
[3.] R. Ian Storer, C. Aciro, L. H. Jones; *Chemical Society Reviews,* **2011** (*40)* 2330-2346.
[4.] K. Kacprzak, J. Gawroński; *Synthesis,* **2001** (*7*) 961-998.
[5.] Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin; *Chemical Reviews,* **2003** (*103*) 3155-3212.
[6.] Y. Hayashi; *Chemical Science,* **2016** (*7*) 866-880.
[7.] J. Bergman, B. Pettersson, V. Hasimbegovic, P. H. Svensson; *The Journal of Organic Chemistry,* **2011** (*76*) 1546-1553.
[8.] C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster, H. F. Sneddon; *Green Chemistry,* **2016** (*18*) 3879-3890.

POLI(GLICIDIL-METAKRILÁT) HORDOZÓHOZ RÖGZÍTETT CINKONAALKALOID-ALAPÚ ORGANOKATALIZÁTOR ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

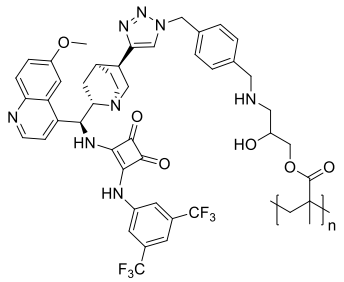
Fehér Zsuzsanna[1], Nagy Sándor[1], Kisszékelyi Péter[1], Kárpáti Levente[2], Pukánszky Béla[2], Huszthy Péter[1], Kupai József[1]

[1] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
[2] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

A gyógyszeriparban a kutatás és fejlesztés törekvései az enantioszelektív szintézisek felé mutatnak, mivel ezek környezetvédelmi és gazdasági szempontból jobb megoldást nyújtanak a rezolválásnál. Emiatt egyre gyakrabban alkalmaznak aszimmetrikus organokatalizátorokat, melyek előnye, hogy nem tartalmaznak nehézfémet. Ezek gazdaságos alkalmazásához elengedhetetlen a visszaforgatásuk, hiszen csak költségesen lehet hozzájuk jutni. Erre ígéretes megoldást jelenthet a polimer hordozóhoz való rögzítés.

A kutatómunkám során célul tűztem ki a nagyfokú királis információval rendelkező kinin módosítását olyan módon, hogy a korábban már több reakciótípusban hatékonynak bizonyuló cinkona-négyzetamid organokatalizátor polimer hordozóhoz rögzíthető változatát kapjam meg. Polimer hordozóként a megfelelően reaktív epoxid funkciós csoporttal rendelkező, megfelelő méretű (5–10 μm) és szűk méreteloszlású poli(glicidil-metakrilát) szemcséket alkalmaztam.

1. ábra A polimer hordozóhoz rögzített organokatalizátor



A rögzítendő katalizátort több lépésben állítottam elő: a kinin vinilcsoportját etinilcsoportottá alakítottam, illetve négyzetamid funkciót építettem be a molekulába. Az így nyert vegyületet klikk-reakcióban primer aminocsoporttal láttam el, amelyen keresztül reagálni tud a poli(glicidil-metakrilát) epoxi részével. A szilárd fázishoz való rögzítés során kapott katalizátort (lásd **1. ábra**) *Michael*-addícióban alkalmaztam. A reakciót követően egy egyszerű fizikai elválasztással (centrifugálás, szűrés) visszanyerhető a szilárd fázishoz rögzített katalizátor.

A szerzők köszönik az OTKA (K-112289), a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj, a Richter Talentum Alapítvány, a Servier Beregi ösztöndíj anyagi támogatását.

CINKONA ALKALOID ALAPÚ ORGANOKATALIZÁTOROK SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSA ENANTIOSZELEKTÍV SZINTÉZISEKBEN

Kozma Petra[1], Kisszékelyi Péter[2], Nagy Sándor[1], Huszthy Péter[1], Kupai József[1]

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

A cinkona alkaloidok olyan természetes szerves vegyületek, amelyek stabilitásuknak, széleskörű alkalmazási lehetőségeiknek és sokoldalúan módosítható szerkezetüknek köszönhetően fontos szerepet játszanak az organokatalizátorok felépítésében. Magas áruk és bonyolult előállítási mechanizmusuk miatt azonban szükségessé vált visszaforgatásuk.

Kedvező megoldás lehet a katalizátor molekulák méretének növelése valamilyen nagy molekulatömegű „maghoz" történő kapcsolással.[1] Ezt követően a katalizátor könnyedén visszanyerhető a reakcióelegyből szerves oldószeres nanoszűréssel (OSN).[2]

Az OSN egy szeparációs és tisztítási művelet. Lényegi eleme egy membrán, amelynek a különböző anyagokra különböző az áteresztőképessége. A retenció főként az anyag részecskéinek méretétől függ, azzal együtt nő.[2]

Livingston és munkatársai egy cinkona alapú organokatalizátort, kinidint kapcsoltak egy központi molekularészlethez nagy molekulatömegű organokatalizátorokat létrehozva.[3] Ezeket aszimmetrikus *Michael*-addícióban tesztelték és jó termelést, valamint enantiomerfelesleg-értékeket értek el.

Ennek analógiájára sikeresen előállítottam egy méretnövelt cinkona alkaloid alapú organokatalizátort a kereskedelmi forgalomban kapható hidrokinin demetilezésével és 1,3,5-*trisz*(brómmetil)benzolhoz kapcsolásával. A katalizátort jó eredménnyel alkalmaztam *Michael*-addíciós próbareakciókban.

Ezt követően 1,3-dipoláris cikloaddícióval történő rögzítésre tértem át. Célom a didehidrokinin és származékainak 1,3,5-*trisz*(azidometil)benzolhoz rögzítése, a szintetizált nagy móltömegű organokatalizátorok alkalmazási hatékonyságának összehasonlítása, valamint visszaforgatásuk megvalósítása.

A szerzők köszönik az OTKA (K-112289), a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj, a Richter Talentum Alapítvány, a Servier Beregi ösztöndíj és az ÚNKP-18-2-I anyagi támogatását.

[1] E. B. Eggeling, N. J. Hovestad, J. T. B. H. Jastrzebski, D. Vogt, G. Van Koten; *The Journal of Organic Chemistry*, **2000** (65) 8857-8865.
[2] P. Marchetti, M. F. J. Solomon, G. Szekely, A. G. Livingston; *Chemical Reviews*, **2014** (114) 10735-10806.
[3] W. E. Siew, C. Ates, A. Merschaert, A. G. Livingston; *Green Chemistry*, **2013** (15) 663-674.

AZ 5-SZUBSZTITUÁLT INDOLSZÁRMAZÉKOK POTENCÁLIS BIOAKTÍV SZÁRMAZÉKAINAK SZINTÉZISE ENANTIOSZELEKTÍV *MICHAEL*-REAKCIÓVAL

Tóth Blanka[1], Kisszékelyi Péter[1], Nagy Sándor[1], Mátravölgyi Béla[1], Huszthy Péter[1], Kupai József[1]

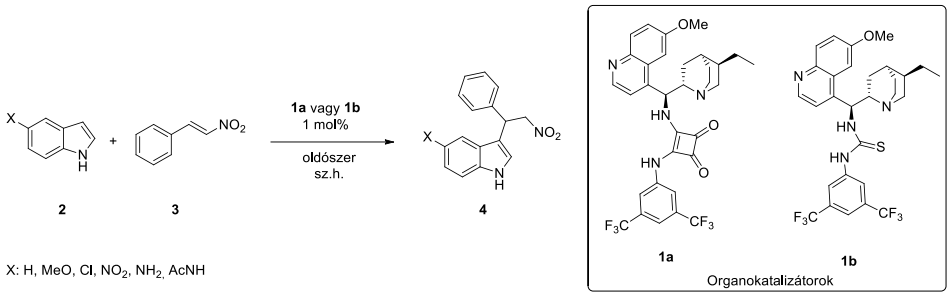
[1] BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111, Budapest, Szent Gellért tér 4.

Napjainkban az indolvázat tartalmazó molekulák sztereoszelektív szintézise kiemelt figyelmet élvez, mivel ezen vegyületek közül számos bioaktivitást mutat. Az aszimmetrikus szintézisek közül egy sokat vizsgált reakció a *Michael*-addíció, ami szén-szén kötés kialakítására alkalmas, és amely során egy karbanion épül be egy telítetlen rendszerbe, valamint új sztereogén centrum jön létre a molekulában. Az aszimmetrikus *Michael*-addícióknál nagy jelentősséggel bír és rohamos fejlődésnek indult az aszimmetrikus organokatalizátorok alkalmazása. Ezen belül a cinkona alkaloidok kiemelt szerepet élveznek nagy reaktivitásuk és enantioszelektivitásuk miatt.

Jelen munkánk során célul tűztük ki különböző indol-származékok cinkona-alkaloid katalizálta aszimmetrikus *Michael*-addícióját. Katalizátorként két, eltérő hidrogén-donor egységet tartalmazó cinkona-származékot (**1a**, ill. **1b**, ld. 1. ábra) alkalmazunk, melyeket kereskedelmi forgalomban kapható kininből állítottunk elő.

Kutatásunk központjában az 5-szubsztituált indolszármazékok (**2**) β-nitrosztirolra (**3**) történő aszimmetrikus *Michael*-addíciója állt. Kísérleteink során összehasonlítottuk az **1a** négyzetamid illetve **1b** tiokarbamid katalitikus aktivitását, illetve vizsgáltuk a reakció konverziójának, illetve enantiomerfeleslegének függését az oldószertől, illetve az indolgyűrű ötös helyzetben lévő szubsztituensétől. Az így előállított adduktok (**4**) potenciális bioaktivitással bírnak.

1. ábra: Cinkona alkaloidok (1ab) alkalmazása indolszármazékok (2) *Michael*-addíciós reakciójában



A szerzők köszönik az OTKA (K-112289), a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj, a Richter Talentum Alapítvány, a Servier Beregi ösztöndíj és az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-1-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának anyagi támogatását.

VISSZAFORGATHATÓ CINKONA ALKALOID ORGANOKATALIZÁTOROK SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSA ASZIMMETRIKUS *MICHAEL*-REAKCIÓBAN

Zeller Bálint[1], Kisszékelyi Péter[1], Nagy Sándor[1], Barabás Júlia[2], Höltzl Tibor[2], Huszthy Péter[1], Kupai József[1]

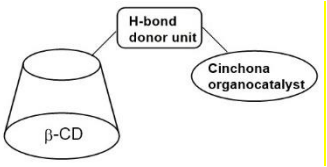
[1]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
[2]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

A bioaktív molekulák szintézise során kiemelkedően fontos szerepe van a különböző enantiomerek elválasztásának, hiszen az elmúlt század sok példáján keresztül tapasztalhattuk, hogy az optikai izomerek különböző hatást érhetnek el az élő szervezetben. Enantioszelektív szintézisek segítségével, sok erőforrást és nyersanyagot felemésztő rezolválás nélkül gyárthatunk bioaktív anyagokat. Ezekhez az eljárásokhoz napjainkban sok esetben aszimmetrikus organokatalizátorokat használunk.

A cinkona alkaloidok bizonyítottan hatékony organokatalizátorok, hiszen megfelelően reaktívak és magas enantioszelektivitás érhető el velük. A hidrogénkötés donor egységként tiokarbamidot, illetve négyzetamidot tartalmazó cinkona alkaloidok az egyik legnépszerűbb bifunkcionális organokatalizátorok köszönhetően a kiemelkedő katalitikus aktivitásuknak, illetve könnyű módosíthatóságuknak. A cinkona tiokarbamidok, illetve négyzetamidok nemcsak aktiválják a szubsztrátokat, hanem térben orientálják is őket.

A zöld kémia fontossága napjainkban egyre nő. A katalizátorok visszaforgatása egyre nagyobb szerepet kap. A szerves oldószeres nanomembránszűrés (OSN) egy megoldási lehetőség az organokatalizátorok visszaforgatására. A technológia használatához a katalizátort móltömegét növelni kell, erre nyújt alternatívát egy permetilezett β-ciklodextrin egységhez való kapcsolás.

A kereskedelmi forgalomból beszerezhető β-ciklodextrinből és hidrokininből kiindulva ciklodextrin-cinkona-tiokarbamid, illetve -négyzetamid katalizátort állítottam elő, majd sikeresen alkalmaztam aszimmetrikus *Michael*-addíciókban kiemelkedő enantiomerfelesleg és termelés mellett. Ezt követően egy integrált flow-OSN rendszer segítségével sikeresen visszaforgattuk a katalizátort.



A szerzők köszönik az OTKA (nyilvántartási szám: K112289), a Servier Beregi Doktorandusz Ösztöndíj, a Richter Tálentum Doktorandusz Ösztöndíj, a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj anyagi támogatását.

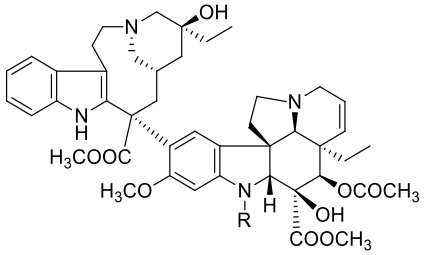
ÚJ, VÁRHATÓAN DAGANETELLENES HATÁSÚ VINDOLIN–TRIAZOL ÉS KRIZIN–TRIAZOL HIBRIDEK SZINTÉZISE

Rieder Alexandra[1], Keglevich Péter[1], Dékány Miklós[2], Szigetvári Áron[2], Ifj. Szántay Csaba[2], Hazai László[1]

[1] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budapest, Szent Gellért tér 4, 1111
[2] Richter Gedeon Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Napjainkban a rákos megbetegedések szelektív, gyógyszeres kezelése még nem megoldott, ezért nagy figyelem irányul a daganatellenes hatású vegyületek kutatására. A vinblasztin és a vinkrisztin (*1. ábra*) dimer alkaloidok, amelyek a Madagaszkáron őshonos *Catharanthus roseus*ból (rózsás meténg) nyerhetőek ki izolálással. A két dimert az egymással összekapcsolódó indolvázas vindolin és katarantin alkotja.[1, 2]

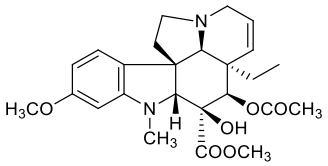
1. ábra: Vinblasztin és vinkrisztin



Vinblasztin**:** R=CH_3
Vinkrisztin**:** R=CHO

A két dimer alkaloidot széles körben alkalmazzák az antitumor terápiában, azonban a vindolin (**1**) (*2. ábra*) önmagában nem mutat jelentős daganatellenes hatást [1-2].

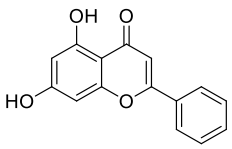
2. ábra: Vindolin



1

Egy másik a természetben is előforduló vegyületcsalád a flavonoidok. A flavonok és származékai is daganatellenes hatásúnak bizonyultak, ezért esett választásunk másik kiindulási vegyületként a krizinre (**2**) (*3. ábra*).[3]

3. ábra: Krizin



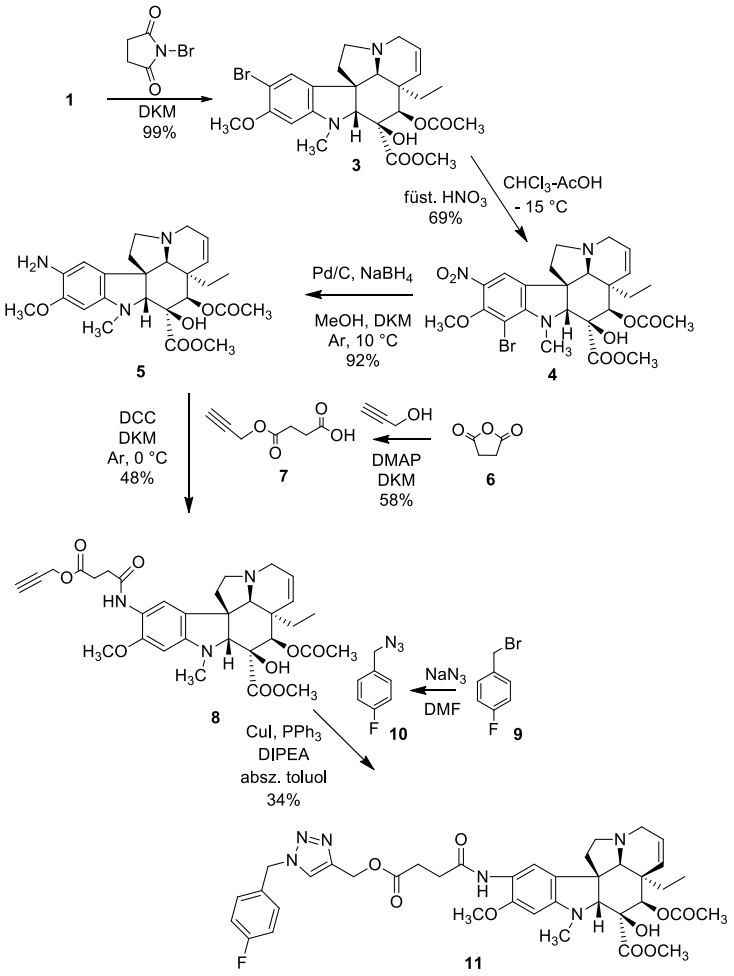
2

Egy új koncepció a gyógyszertervezésben és fejlesztésben olyan hibrid vegyületek előállítása, amelyek több biológiailag aktív egységet is tartalmaznak, ezáltal nagyobb hatékonysággal és affinitással rendelkezhetnek az eredeti, kiindulási molekulákhoz képest. A molekuláris hibridizációt analógnak vélik a kemoterápiának azon fajtájával, amikor egyszerre két vagy több rákellenes szer keverékét alkalmazzák, azzal a különbséggel, hogy a hibridizáció során a két farmakofórt kovalensen kapcsolják.[4]

A hibrid vegyületek szintéziséhez másik farmakofór egységként az 1,2,3-triazolt választottuk, mivel számos triazolszármazék daganatellenes hatásúnak bizonyult.[5]

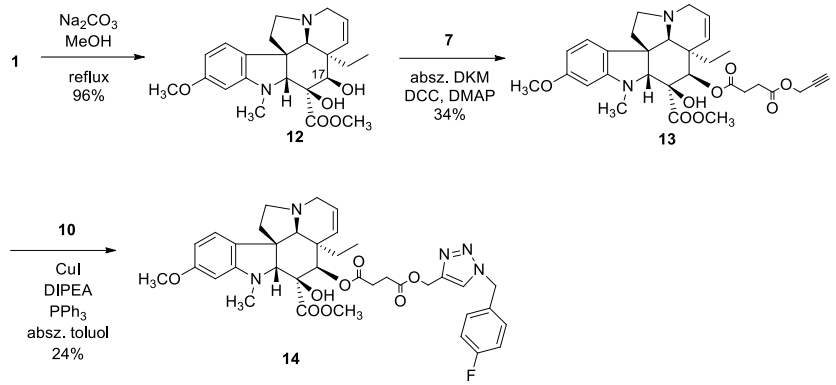
A vindolin 10-es helyzetén keresztül kialakított vindolin–triazol hibrid (**11**) előállításához először egy bróm védőcsoportot építettünk be a vindolin (**1**) 10-es helyzetű szénatomjára. Az így kapott 10-brómvindolint (**3**) nitrálva Reverdin-átrendeződés révén jutottunk a 12-bróm-10-nitrovindolinhoz (**4**), amelyet nátrium-borohidriddel redukálva kaptuk a 10-aminovindolint (**5**). A hibrid molekulában linker szerepet betöltő 4-oxo-4-(prop-2-iniloxi)butánsavat (**7**) propargil-alkoholból, 4-dimetilamino-piridinből és borostyánkősav-anhidridből (**6**) alakítottuk ki. A 10-aminovindolin (**5**) és az acetilén-karbonsavszármazék (**7**) kapcsolását egy amidkötésen keresztül valósítottuk meg. A triazolgyűrű kialakításához szükséges 4-fluorbenzil-azid (**10**) szintézisét 4-fluorbenzil-bromid (**9**) és nátrium-azid reakciójában hajtottuk végre. A vindolin–triazol hibrid (**11**) kialakítására click-reakcióval került sor. A teljes szintézissort a *4. ábra* mutatja. A vegyület a biológiai vizsgálat során nem mutatott citotoxikus hatást.

4. ábra: A 11 vindolin–triazol hibrid szintézise



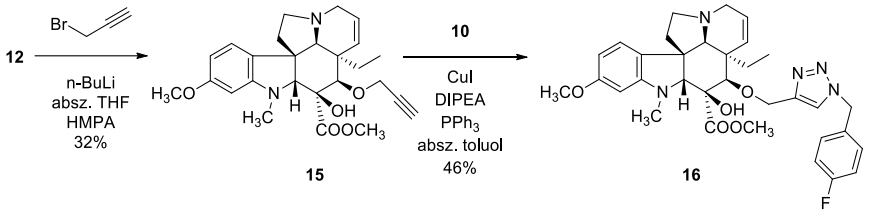
Mivel a kutatócsoportban előállított, 17-es pozícióban módosított vindolinszármazékok a biológiai vizsgálat során pozitív eredményt mutattak, ezért további munkánk során a 17-dezacetilvindolinból (**12**) kiindulva alakítottuk ki az újabb származékokat. Ezen hibridek szintézise során az egyik esetben a benziltriazol egységet közvetlenül, míg a másik esetben egy szukcinát linkeren keresztül kapcsoltuk a vindolinszármazékhoz. Ehhez első lépésben előállítottuk a 17-dezacetilvindolint (**12**), amelyet a **7** acetilén-karbonsavszármazékkal reagáltatva jutottunk a **13** intermedierhez, amelyből click-reakcióban alakítottuk ki a kívánt terméket (**14**) (5. *ábra*).

5. ábra: A 14 vindolin–triazol hibrid szintézise



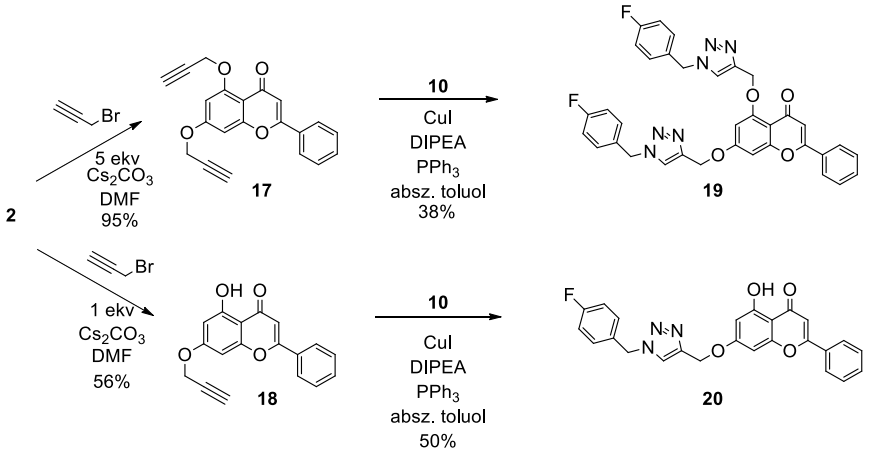
A linkert nem tartalmazó hibrid szintézise (*6. ábra*) során a 17-dezacetilvindolint (**12**) propargil-bromiddal reagáltatva kaptuk a **15** származékot, amelyből click-reakcióban alakítottuk ki a **16** célterméket. A **14** és **16** hibridek farmakológiai vizsgálata folyamatban van.

6. ábra: A 16 vindolin–triazol hibrid szintézise



A krizin–triazol hibridek (**19, 20**) kialakításához első lépésben elvégeztük a krizin (**2**) mono- és di-*O*-alkilezését propargil-bromiddal. A kapott biszpropargil-krizin- (**17**) és monopropargil-krizinszármazékokból (**18**) 4-fluorbenzil-aziddal (**10**) click-reakcióban alakítottuk ki a két hibrid molekulát (**19, 20**). A szintézisek útját az *7. ábra* hivatott bemutatni. A két céltermék közül egyelőre a **19** hibrid tumorellenes hatását vizsgálták meg az amerikai NIH Intézetben, amely egyes CNS rákos sejtvonalakon szignifikáns citotoxikus hatással rendelkezett.

7. ábra: Krizin-triazol hibridek szintézise



[1] P. Keglevich, L. Hazai, Gy. Kalaus, Cs. Szántay; *Molecules*, **2012** (17) 5893-5914.
[2] H. Bölcskei, L. Szabó, Cs. Szántay; Frontiers Nat. Prod. Chem., **2005** (1) 43-49.
[3] G. R. Beecher; *The Journal of Nutrition*, **2003** (133) 3248-3254.
[4] K. Nepali, S. Sharma, M. Sharma, P. M. S. Bedi, K. L. Dhar; *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014** (77) 422-487.
[5] S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore; *Chemistry An Asian Journal*, **2011** (6) 2696-2718.

NITRILEK SZELEKTÍV, HETEROGÉN KATALITIKUS HIDROGÉNEZÉSE PRIMER AMINOKKÁ

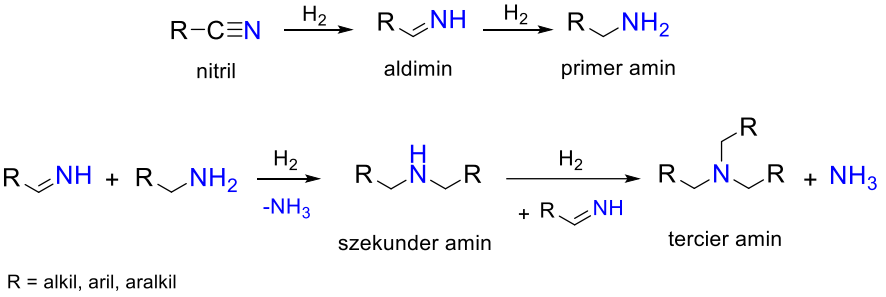
Lévay Krisztina, Hegedűs László

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

A primer aminok fontos finomkémiai, elsősorban gyógyszer-, növényvédőszer- és műanyagipari intermedierek. Előállításuk többféle módon történhet, például nitrovegyületek redukciójával, oxovegyületek reduktív aminálásával, Gabriel-szintézissel stb. Azonban a gyógyszeriparban a legszélesebb körben elterjedt eljárás a nitrilek heterogén katalitikus hidrogénezése.[1–3]

A nitrilcsoport átalakítása primer aminná viszonylag egyszerűen kivitelezhető, bár a reakció szelektivitása jelentősen lecsökkenhet a mellékreakcióban keletkező szekunder és/vagy tercier aminok miatt **(1. ábra)**.[4,5] Abban az esetben, ha a redukciót ammóniás alkoholban (pl. etanolban) végezzük, minimalizálhatjuk a magasabb rendű aminok mennyi-ségét[6–11], azonban jó primeramin-szelektivitás kizárólag Raney®-nikkel[7–11] vagy Raney®-kobalt[9,10,12] katalizátorok használatakor érhető el. Hordozós nemesfém-katalizátorok alkalmazásakor – még 5–6-szoros mennyiségű ammóniafelesleg jelenlétében is – szekunder és/vagy tercier aminok keletkeznek főtermékként.[6,11]

1. ábra A nitrilek katalitikus hidrogénezésének általános sémája



A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Techno-lógia Tanszékén új eljárást fejlesztettek ki nitrilek katalitikus hidrogénezésére, melynek lényege, hogy Pd/C katalizátorral, egymással nem elegyedő oldószerpárt (pl. víz/diklór-metán) alkalmazva, savas karakterű adalék (pl. NaH_2PO_4) jelenlétében, enyhe reakció-körülmények között (30–80 °C, 6 bar) a nitrilcsoport hidrogénezése teljes konverzió mellett lejátszódik. A kidolgozott feldolgozási módszernek köszönhetően a primer amin (pl. benzil-amin) min. 99%-os tisztaságban megkapható.

Benzonitril átalakításakor a hozam 90%, a primer aminra vonatkoztatott szelekti-vitás 95% volt.[13] Az eljárás kiterjeszthetőségének vizsgálata során benzil-cianid hidrogé-nezését is tanulmányozták, azonban csak kisebb szelektivitással (45%) és preparált terme-léssel (40%) kapható meg a termék, a 2-feniletil-amin.[14] A kidolgozott módszert – illesz-kedve a korábban átalakított nitrilek (benzonitril, benzil-cianid) homológ sorába – alkal-maztuk a fenilpropionitril hidrogénezésében is. Ebben az esetben 31%-os szelektivitással és 26% preparált termeléssel jutottunk a kívánt 3-fenilpropil-aminhoz.

A szelektivitáscsökkenés okait kvantumkémiai számításokkal kívánjuk valószínűsíteni. Sűrűség-funkcionál-elmélet (DFT) alkalmazása révén realisztikus módon modellezzük a fémfelületen lejátszódó adszorpciót, és ezáltal megpróbálunk részletesebb információt kapni a katalitikus fémek és a szubsztrátumok közötti kölcsönhatásokról.

[1] Roose, P.; Eller, L.; Henkes, E.; Rossbacher, R.; Höke H. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2015**, pp. 1–55.
[2] Weissermel, K.; Arpe H.-J. *Industrial Organic Chemistry*, 3rd rev. ed., VCH, Weinheim, **1997**.
[3] Lévay, K.; Hegedűs, L. *Period. Polytech. Chem. Eng*. **2018**, doi: 10.3311/PPch.12787
[4] Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, New York, **1976**, pp. 203–226.
[5] Freifelder, M. *Practical Catalytic Hydrogenation*, Wiley, New York, **1971**, pp. 238–260.
[6] Greenfield, H. *J. Ind. Eng. Chem*. **1967**, 6, 142–144.
[7] Huber, W. *J. Am. Chem. Soc*. **1944,** 66, 876–879.
[8] Degischer, O. G.; Roessler, F.; Rys P. *Chem. Ind.: Catal. Org. React.* **2001**, 82, 241–254.

[9] Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 1037–1057.
[10] Kukula, P.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1487–1493.
[11] Bawane, S. P.; Sawant, S. B. *Chem. Eng. J.* **2004,** 103, 13–29.
[12] Chojecki, A.; Veprek-Heijman, M.; Müller, T. E.; Schärringer, P.; Veprek, S.; Lercher, J. A. *J. Catal*. **2007**, 245, 237–248.
[13] Hegedűs, L.; Máthé, T. *Appl. Catal. A: Gen.* **2005** (296) 209–215.
[14] Hegedűs, L.; Máthé, T.; Kárpáti T. *Appl. Catal. A: Gen.* **2008** (349) 40–45.

Pd-KATALIZÁLT C–P KAPCSOLÁSOK A 13α-ÖSZTRON SORBAN

Jójárt Rebeka[1], Pécsy Szabolcs[1], Keglevich György[2], Szécsi Mihály[4], Rigó Réka[3], Özvegy-Laczka Csilla[3], Mernyák Erzsébet[1]

[1] Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8.
[2] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.
[3] Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet, Membrán Fehérje Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
[4] Szegedi Tudományegyetem, 1. sz. Belgyógyászati Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.

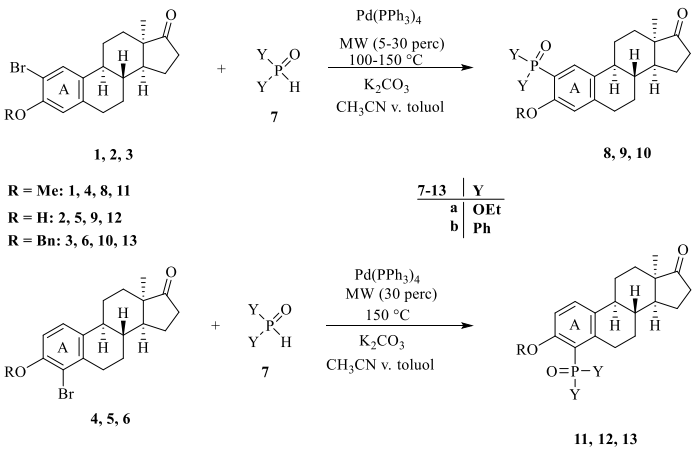
A 13α-ösztron kémiai módosításával ösztrogén aktivitástól mentes, szelektív antitumor hatóanyagok nyerhetők. [1] A közelmúltban megállapítottuk, hogy egyes általunk előállított halogénezett ösztron származékok gátolják azon anion transzporter fehérje (OATP2B1) működését, amely felelős az ösztrogének előanyagának (ösztron-3-szulfát) sejtbe való bejuttatásáért. Így ezen fehérje gátlásával antitumor hatás érhető el. [2] Ösztron-alapú OATP2B1 inhibitor nem ismeretes a szakirodalomban. Az általunk előállított vegyületek bizonyos képviselői nemcsak OATP2B1 inhibitorok, hanem gátolják az ösztrogének bioszintézisében résztvevő enzimek (szteroid-szulfatáz (STS) és 17β-hidroxiszteroid-szulfatáz 1 (17β-HSD1) működését is. [3] A szakirodalomból ismert, hogy az ösztron aromás A-gyűrűjére beépített szubsztituensek pozíciója, mérete és polaritása nagyban befolyásolja a célfehérjéhez való affinitást. Kutatócsoportunk a közelmúltban C–C és C–N keresztkapcsolási reakciókat hajtott végre az ösztron 13-epimerén. Ez utóbbi vegyület nem rendelkezik hormonális aktivitással, ezért megfelelő alapot adhat szelektív hatású származékok kifejlesztéséhez. Attól függően, hogy milyen pozícióban és milyen szubsztituenssel történt a származék képzés, az újonnan előállított 13α-ösztron származékok hatékony, olykor szelektív enzim inhibitoroknak bizonyultak. Amennyiben sikerülne tapasztalati szabályokat felállítanunk arra vonatkozóan, hogy az irányított funkcionalizálás milyen enzim inhibitor hatást eredményez, nagymértékben hozzájárulhatnánk az ösztron-alapú, nem ösztrogén tumorellenes hatóanyagok kutatásához. Jelen munkában C–P kötés kialakításával céloztuk meg a 13α-ösztron A-gyűrűjének módosítását. Arilfoszfonátok előállítására hatékony módszer a Hirao keresztkapcsolás, amely során aril- vagy vinil-halogenideket reagáltatnak dialkil-foszfitokkal, $Pd(PPh_3)_4$ katalizátor és trietil-amin bázis jelenlétében. [4] A közelmúltban mikrohullámú reaktor alkalmazásával is végrehajtottak ilyen kapcsolásokat. [5]

A fentiek alapján célunk volt 2- és 4-foszforilált 13α-ösztron származékok (**8-13**) előállítása Hirao keresztkapcsolással (1. ábra). Egy hatékony C–P kapcsolási módszer kidolgozását terveztük mikrohullámú reaktor felhasználásával.

A reakciókörülmények optimalizálásához kiindulási anyagként a 2-bróm-3-metil-13α-ösztront (**1**), reagensként pedig a dietil-foszfitot (**7a**) alkalmaztuk. Két katalizátor, a $Pd(OAc)_2$ és a $Pd(PPh_3)_4$ hatását is vizsgáltuk. Annak érdekében, hogy elkerüljük a foszfit dealkileződését, bázisként nem trietil-amint, hanem K_2CO_3-ot használtunk. Irodalmi ismereteinkre alapozva oldószerként acetonitrilt választottunk. A kapcsolás mikrohullámú besugárzással már 5 perc alatt sikeres volt. A katalizátor minősége, az alkalmazott bázis és a reakcióhőmérséklet jelentősen befolyásolta a hozamokat. A $Pd(PPh_3)_4$ katalizátor sokkal hatékonyabbnak bizonyult, mint a $Pd(OAc)_2$. Megállapítottuk, hogy alacsonyabb hőmérsékleten (100°C) célszerű a reakciót végrehajtani, mivel 150 °C-on a dehalogéneződés mértéke már számottevő.

Az optimális reakciókörülmények alkalmazásával a C-P kapcsolást kiterjesztettük a 4-es regioizomerekre (**4-6**), valamint a 3-OH (**2**, **5**) és 3-OBn (**3**, **6**) vegyületekre is. Két olyan reagenssel (**7a**, **7b**) végeztünk kapcsolásokat, amelyek méretben és polaritásban különbözőek. Bizonyos esetekben a reakciókörülmények módosítására volt szükség (magasabb hőmérséklet és hosszabb reakcióidő alkalmazása). A 4-es regioizomerek és a 3-benziléterek átalakítása általában erélyesebb körülményeket igényelt. Ennek oka a B gyűrű közelségéből fellépő sztérikus gátlás. Az újonnan szintetizált vegyületek szerkezetét ^{1}H, ^{13}C és ^{31}P NMR-spektroszkópiával igazoltuk.

1. ábra Pd-katalizált mikrohullámú C–P kapcsolások 13α-ösztron származékok A-gyűrűjén



Az újonnan előállított vegyületek inhibitor hatását három célfehérjén vizsgáltuk: OATP2B1,17β-HSD1 és STS. A szabad fenolos OH-t tartalmazó 2-foszforilált (**9a**, **9b**) származékok duális OATP2B1 és 17β-HSD1 inhibitornak bizonyultak. A legszelektívebben ható OATP2B1 gátló vegyületek a 3-benziléterek (**10a**, **13a**, **10b**, **13b**) szubmikromólos IC_{50} értékekkel. A 3-metiléterek közül csak a 4-es regioizomer gátolta jelentősen a 17β-HSD1 enzim működését. Az újonnan szintetizált vegyületek közül egyik sem befolyásolta a STS enzim működését.

[1] B. Schönecker, C. Lange, M. Kötteritzsch, W. Günther, J. Weston, E. Anders, H. Görls; *Journal of Organic Chemistry,* **2000** (65) 5487-97.

[2] R. Rigó, I. Patik, I. Bacsa, E. Mernyák, C. Laczka. Konferencia poszter, Straub-napok MTA SZBK Szeged, **2017.**

[3] I. Bacsa, R. Jójárt, G. Schneider, J. Wölfling, P. Maróti, B. E. Herman, M. Szécsi, E. Mernyák. *Steroids*, **2015** (104) 230-6.

[4] T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa. *Tetrahedron Letters* **1980** (21) 3595–8.

[5] G. Keglevich, E. Jablonkai, B. B. László. *RSC Advances* **2014** (4) 22808–16.

BIOKÉMIA

ANALITIKAI MÓDSZERFEJLESZTÉS HUMÁN PLAZMAMEBRÁN TRANSZMEMBRÁN FEHÉRJÉK TOPOLÓGIAI VIZSGÁLATÁRA

Müller Anna[1,2], Langó Tamás[2], Turiák Lilla[3], Tusnády E. Gábor[2]

[1] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar
[2] MTA TTK Enzimológiai Intézet Membránfehérje Bioinformatika Kutatócsoport
[3] MTA TTK Szerves Kémiai Intézet MS Proteomika Kutatócsoport

A Membránfehérje Bioinformatika Kutatócsoport által kifejlesztett nagyáteresztő képességű kísérletek lényege, hogy a plazmamembrán fehérjék extra-citoszólikus oldalán levő lizin oldalláncokat biotin funkciós csoportot tartalmazó speciális reagenssel jelölik, majd a jelölésnek a szekvencián belüli helyét a sejtek lizálása, membránpreparálás és a jelölt peptidek tisztítása után tandem tömegspektrometria segítségével azonosítják.

Munkám során célul tűztem ki egy újfajta jelölési stratégia, az aszparaginsav és glutaminsav oldalláncok hasonló módon való jelölését. Ezt először egyedi tisztított fehérjén végeztem, majd a paraméterek optimalizálását, élő sejteken végzett kísérletekkel folytattam. Az egymást követő tisztítási lépések során az ismert nagy affinitású avidin-biotin kölcsönhatáson alapuló affinitás kromatográfiát alkalmaztam, amelynek segítségével specifikusan megkötöttem a biotin oldalláncot tartalmazó peptideket nagy kapacitású agarózgyöngy felszínén. Az eluáláskor egy redukciós lépésben hasadnak el a diszulfid hidak, mellyel szabaddá válik az ismert kovalens módosítást tartalmazó peptid, de a biotin rész kötötten marad az avidin oszlopon.

A transzmembrán fehérjék extracelluláris oldalán levő karboxil oldalláncok specifikus jelölésével lehetőségünk nyílt a jelölt fehérjék szerkezetének a jobb megismerésére. A folyamat során azonosított jelölt pozíciókat ugyanis, mint extracelluláris megszorításokat lehet használni a CCTOP predikciós algoritmusban, így elérve az adott fehérjék megbízhatóbb, pontosabb szerkezetbecslését. Megmutattam, hogy a karboxil oldalláncok jelölése egy lehetséges alternatívája az eredeti kísérleti protokollnak.

MIKOBAKTÉRIUMOK DNS-HIBAJAVÍTÓ FOLYAMATAINAK VIZSGÁLATA

Molnár Dániel[1], Surányi Éva Viola[1], Hirmondó Rita[1], Tóth Judit[1]

[1]Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont
1116, Budapest, Magyar Tudósok Körútja 2.

A *Mycobacterium tuberculosis* okozta TBC napjainkban is globális egészségügyi problémát jelent. A különösen ellenálló kórokozóval szembeni harcot nagyban nehezíti a számos rezisztens faj jelenléte. Az antibiotikum rezisztencia egyéb bakteriális fertőzésnél is probléma, de a TBC azért kiemelendő ilyen tekintetben, mert a kezelés hosszú időt vesz igénybe (akár kilenc hónap), a hatékony antibiotikumok száma kevés, a védettség kialakulása a kórokozóban pedig nagyon gyakori.

A mikobaktériumok számos tekintetben egyedi működéssel rendelkező organizmusok. Ezt jól mutatja, hogy ennél a törzsnél horizontális genetikai információcserét még nem mutattak ki.[1] A szekunder rezisztencia kialakulásának mozgatórugójaként tehát egyedülálló módon csak a pontmutációt sikerült azonosítani. A betegekből nyert mintákban lévő baktériumok széles genetikai diverzitása[2] alapján tehát magas mutációs rátát várnánk a baktériumban. In vitro azonban igen alacsonynak bizonyult a mutációk száma ($\sim 10^{-8}$).[3] A látszólagosan ellentmondó adatok alapján feltételezhető, hogy a betegben lévő környezet valamilyen módon indukálja a pontmutációkat a kórokozóban. Szerepet játszhatnak ebben az immunrendszer által termelt, valamint a kemoterápia során alkalmazott genotoxikus anyagok.

A genetikus stresszfaktorok, valamint a mutációs ráta közti feltételezett kapcsolat felderítésének egyik sarokpontját jelentheti a DNS-hibajavító enzimek expresszióinak környezet hatásra történő megváltozása. Kutatásunk során a DNS-hibajavítú útvonalak aktiválódását az egyes enzimek génkifejeződésének qPCR technológia segítségével történő mérésével kívánjuk vizsgálni. Modellként a nem-fertőző *Mycobacterium Smegmatist* használjuk, amely az orvosilag releváns törzsekkel azonos metabolikus és javítási útvonalakat alkalmaz.[4]

[1] T. Smith, K. A. Wolff, L. Nguyen; *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **2013** (374) 53–80.
[2] M. McGrath, N. C. Gey van Pittius, P. D. van Helden, R. M. Warren, D. F. Warner; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2014** (69), 292–302.
[3] M. N. Ragheb, C. B. Ford, M. R. Chase, P. L. Lin, J. L. Flynn, S. M. Fortune; *BMC Genomics* **2013** (14) 145-153.
[4] I. Pécsi; R. hirmondó, A. C. Brown, A. Lopata, T. Parish, B. G. Vértessy, J. Tóth; *PLoS One* **2012** (7), e37461.

MIKOBAKTERIÁLIS dNTP KÉSZLET MEGHATÁROZÁSA KÜLÖNBÖZŐ STRESSZHATÁSOK ESETÉN

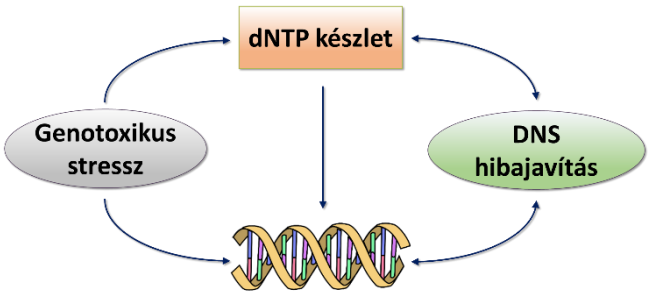
Trombitás Tamás[1,2], Surányi Éva Viola[1,2], Hirmondó Rita[1], Szabó Judit Eszter[1,2] Vértessy G. Beáta[1,2], Tóth Judit[1]

[1]MTA TTK EI Genom Metabolizmus Kutatócsoport; 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
[2]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyész- és Biomérnöki Kar; 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3

Jelen tudásunk szerint a sejtekben lévő dezoxiribonukleozid-5'-trifoszfát (dNTP) koncentráció pontosan szabályozott és rendkívül finoman hangolt. Ezen koncentrációnak egyensúlyból való kibillenése mutációs következményekkel jár. Nemrégi kutatások szerint a dNTP homeosztázis fontos szerepet játszhat virális fertőzések (pl. HIV) esetén[1-2], onkogén folyamatokban[3-4], illetve az antibiotikum rezisztencia kialakulásában.

A *Mycobacterium tuberculosisban*, a TBC kórokozójában a rezisztencia pontmutációk sorozatával alakul ki[5]. Ezen kórokozók betegekből izolált mintákban (*in vivo*) magasabb mutációs rátát mutatnak, mint *in vitro*[6]. Ennek oka – hipotézisünk szerint – az, hogy a gazdaszervezetben előforduló genotoxikus hatások nem csak közvetlenül a DNS-re, hanem a dNTP készletre is komoly hatással vannak. A megemelkedett dNTP szint hozzájárul a mutációs ráta növekedéséhez, ezzel elősegítve az új környezethez való adaptálódást. Ha a stressz kiváltója egy antibiotikum, akkor az adaptáció antibiotikum rezisztenciát eredményez.

1. ábra A feltérképezni kívánt DNS metabolizmus útvonalak



A kutatás fő tárgya az egyes stresszfaktorok (pl. antibiotikumok) hatásának meghatározása a mikobakteriális dNTP készletre.

A vizsgálat során egy apatogén Mycobacterium fajt, a *Mycobacterium smegmatist* használjuk, mely sok szempontból előnyös modellorganizmusa a *Mycobacterium tuberculosisnak*. Vizsgálni kívánjuk a régebben és jelenleg is alkalmazott antituberkulózis szereket, mint stresszfaktorokat, illetve a hipoxiás-, valamint oxidatív környezet hatását. A kutatás célja tehát a genotoxikus stressz hatására bekövetkező dNTP homeosztázis változásának mérése, és következményeinek vizsgálata a mutációra, rezisztenciára.

[1] Ryoo,J., Choi,J., Oh,C., Kim,S., Seo,M., Kim,S.-Y., Seo,D., Kim,J., White,T.E., Brandariz-Nuñez,A., *et al. The ribonuclease activity of SAMHD1 is required for HIV-1 restriction. Nature Medicine* **2014** (20) 1-16.

[2] Hollenbaugh,J. a, Tao,S., Lenzi,G.M., Ryu,S., Kim,D.-H., Diaz-Griffero,F., Schinazi,R.F. and Kim,B. *dNTP pool modulation dynamics by SAMHD1 protein in monocyte-derived macrophages. Retrovirology,* **2014** (11) 63.

[3] Wang,Q., Liu,X., Zhou,J., Huang,Y., Zhang,S., Shen,J., Loera,S., Yuan,X., Chen,W., Jin,M., *et al. Ribonucleotide Reductase Large Subunit M1 Predicts Poor Survival Due to Modulation of Proliferative and Invasive Ability of Gastric Cancer. PLoS ONE,* **2013** (8) e70191.

[4] Mathews,C.K. Deoxyribonucleotides as genetic and metabolic regulators. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **2014** (10) 1096/fj.14-251249.

[5] McGrath,M., Gey van Pittius,N.C., van Helden,P.D., Warren,R.M. and Warner,D.F. (2014) *Mutation rate and the emergence of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **2014** (69) 292–302.

[6] Sun,G., Luo,T., Yang,C., Dong,X., Li,J., Zhu,Y., Zheng,H., Tian,W., Wang,S., Barry,C.E., *et al. Dynamic population changes in Mycobacterium tuberculosis during acquisition and fixation of drug resistance in patients. The Journal of infectious diseases*, **2012** (206) 1724–33.

FÉMION KIVÁLASZTÁSA KOMPLEXKÉPZÉSSEL RÖGZÍTETT BIOKATALIZÁTORHOZ

Kovács Norbert Krisztián[1], Sánta-Bell Evelin[1], Hornyánszky Gábor[1], Poppe László[1]

[1]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A modern reakcióvezetés több kritériumot is támaszt a felhasznált katalizátorokkal szemben. Ilyen feltételek például a katalizátor többszöri felhasználhatósága és a reakcióelegyből való egyszerű eltávolíthatóság. Az enzimek önmagukban, mint biokatalizátorok nem felelnek meg ezeknek a feltételeknek. Az elvárások kielégítésének érdekében az enzimeket valamiféle hordozóhoz kell rögzíteni, melyre több módszer is létezik. A BME Bioorganikus Kémiai Kutatócsoportjában végzett munkám során egy olyan, megfelelő tulajdonságokkal rendelkező affinitás enzimrögzítés (affinity binding) fejlesztésén dolgoztam, mely alapelve analóg a rögzített fémion adszorpciós kromatográfia (IMAC, immobilized metal ion adsorption chromatography) fehérjetisztítási módszerrel.[1-2]

Az IMAC módszer az affinitás kromatográfiás családba tartozik. Ezt a technikát gyakran használják biotechnológiai úton előállított, speciális jelöléssel ellátott fehérjék izolálására és tisztítására. Kivitelezéséhez egy (gyakran oszlopba töltött) szilárd szemcsés hordozóra van szükség, melynek felületén komplexképzésre alkalmas ligandumok kerültek kialakításra. Ezek a ligandumok a kromatográfiás műveletet megelőzően fémionokkal vannak telítve. Az első kromatográfiás lépés során a kinyerendő jelölt fehérjét is tartalmazó lizátumot a töltött oszlopon áramoltatják át. Ekkor a jelölt fehérje szelektív és erős kölcsönhatásba lép a hordozóval, míg a többi jelöletlen fehérje ehhez képest csak gyenge kölcsönhatást létesít azzal. A kölcsönhatások eltérő erőssége miatt a második lépésben a jelölt és jelöletlen fehérjék külön-külön frakcióban eluálhatók az oszlopról, megvalósítva ezáltal az elválasztást.[3]

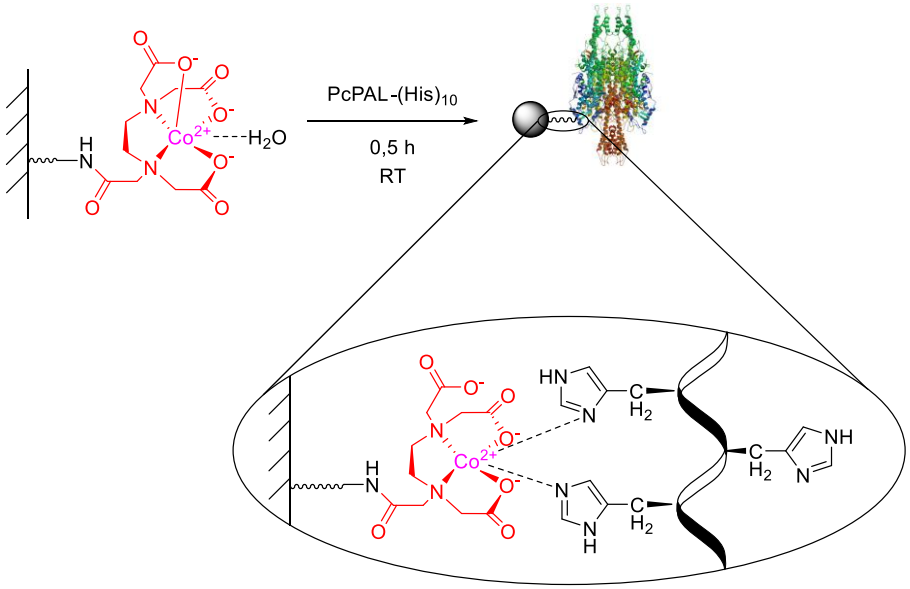
Ha a jelölést egy enzim hordozza, és elegendően erős a kapcsolat a jelölés és a hordozó között (ellenáll a reakciókörülményeknek), akkor a kapott rögzített készítmény egy, kémiai reakciókban is alkalmazható biokatalizátor lesz. Ezt a fajta enzim-hordozó kölcsönhatást szemlélteti az 1. ábra.[1-2]

Az általam használt enzim a fodros metélőpetrezselyem (*Petroselinum crispum*) fenilalanin-ammónia-liáz (*Pc*PAL) enzim $(His)_{10}$ jelöléssel ellátott mutáns variánsa volt, mely az L-fenilalanint ammónia eliminációval *transz*-fahéjsavvá alakítja.

A rögzítéshez használt hordozót egy kereskedelemben kapható PMMA alapú, ioncserélő gyanta (Resindion HA 403/S) felületmódosításával nyertem. A felületmódosítás során a gyanta felszínén lévő aminocsoportokból EDTA-biszanhidriddel alakítottam ki a fémion komplexálására alkalmas ligandumot. Az enzim rögzítését nyolc különböző fémion segítségével végeztem el. A kapott készítmények közül négy rendelkezett megfelelő aktivitással. Ezek közül kettő esetben (Fe^{3+} és Cu^{2+}) fémion szivárgás, egy esetben alacsony rögzítési szelektivitás (Cu^{2+}) volt tapasztalható. A megmaradt két készítményt (La^{2+} és Co^{2+}) további vizsgálatoknak vetettem alá. Enzimszivárgás egyik esetben sem lépett fel, viszont a lantán-ion tartalmú készítmény gyengébb hőstabilitási és visszaforgathatósági tulajdonságokkal rendelkezett.

Ily módon megállapítható, hogy a kobalt-ion tartalmú készítmény az egyetlen a vizsgált készítmények közül, amely magas katalitikus aktivitással és megfelelő további tulajdonságokkal rendelkezik.

1. ábra Enzim rögzítés komplexképzéssel



[1] N. R. Mohamad, N. H. C. Marzuki, N. A. Buang, F. Huyop, R. A. Wahab, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, **2015** (292) 205-220.
[2] S. Datta, L. R. Christena, Y. R. S. Rajaram, *3 Biotech*, **2013** (3) 1-9.
[3] GE Healthcare, *Affinity Chromatography, II. kötet*, **2007**

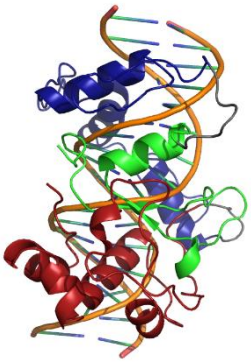
A C45-ZF-N85 MESTERSÉGES CINKUJJ-NUKLEÁZ SPECIFIKUSSÁGÁNAK OPTIMALIZÁLÁSA

Hermann Enikő[1], Chris Oostenbrink[2], Németh Eszter[1], Gyurcsik Béla[1]

1. Szegedi Tudományegyetem, Természettudomány és Informatikai Kar, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék; 6720, Szeged, Dóm tér 7.
2. University of Natural Resources and Life Sciences, Institute of Molecular Modeling and Simulation; 1190 Vienna, Muthgasse 18.

A C45-ZF-N85 egy NColE7 alapú mesterséges cinkujj-nukleáz fehérje, melyben a DNS specifikus felismeréséért egy három cinkujjból álló fehérjerészlet (ZF) felelős. Az önmagában nem aktív cinktartalmú C45 katalitikus központot az NColE7 45 C-terminális aminosava alkotja. A C45 csak akkor képes a DNS hasítására, ha térben közel kerül hozzá az N85 részlet, amely az NColE7 85 db N-terminális aminosavát jelenti. Ez utóbbi szakasz tehát a fehérje allosztérikus akitválásáért felelős (1. ábra).

1. ábra: A C45-ZF-N85 fehérje. A C45 szakasz zöld, a cinkujj domén (ZF) kék, míg az N85 részlet piros színnel látható az ábrán.



Azt vártuk, hogy a fenti elrendezés az új enzim specifikus és szabályozott működését eredményezi. Azonban a C45-ZF-N85 nukleáz a DNS-t nem specifikusan is hasítja. Annak érdekében, hogy ennek pontos okait megismerjük, molekuladinamikai (MD) szimulációkat végeztünk. A modellezés során a fehérjét a cinkujjak specifikus, illetve nem specifikus DNS felismerési szekvenciáival együtt vizsgáltuk. Az eredmények, illetve korábbi kísérleti tapasztalatok alapján négy pontmutáns modellezését is elvégeztük specifikus, illetve nem specifikus DNS-felismerési szekvenciák jelenlétében, hogy azonosíthassuk a legmegfelelőbb mutációs helyeket, melyekkel a fehérje specifikussága növelhető.

Köszönetnyilvánítás:
A CAMPUS MUNDI SZAKMAI GYAKORLAT ÖSZTÖNDÍJPROGRAM TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

SZERVETLEN ÉS ANALITIKAI KÉMIA

FOSZFOR-ILIDEK STABILITÁSÁNAK ÉS IZOMERIZÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA SZÁMÍTÁSOS KÉMIAI MÓDSZEREKKEL

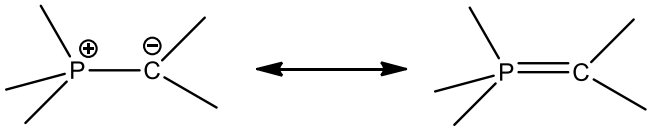
Teski Tamara[1], Buzsáki Dániel[1], Nyulászi László[1]

[1]Szervetlen és Elemorganikus Kémiai Kutatócsoport 1111 Budapest, Szent Gellért tér 4.

A foszfor-ilidek rendkívül hasznos szintézis intermedierek, a Wittig reakció kiindulási anyagaként is ismertek[1]. Jellegzetes kötésszerkezetük kétféle rezonancia szerkezettel írható fel (1. ábra). Az ilides kötés jellege nagy mértékben befolyásolható a foszforon és a szénen lévő ligandumok cserélésével. A szubsztituensként hidrogént tartalmazó ilidek kis nyomáson gázfázisban ugyan stabilisak[2], viszont nagyobb nyomáson illetve folyadék fázisban egy protonátmenettel átalakulnak a stabilabb izomerré, foszfánná. Az izomerizáció folyamatát korábban monomolekuláris úton írták le[3], mely mechanizmushoz magas aktiválási gát (57 kcal/mol) tartozik, így nem ad magyarázatot a folyadék fázisban tapasztalható folyamatokra.

A PC ilides kötés különböző szubsztituensektől függő jellegét befolyásoló hatásokat Bader analízissel, valamint kötésindexek és megfelelő izodezmikus reakciók energiáinak kiszámításával vizsgáltuk. Termodinamikai stabilitásukat a megfelelő foszfánhoz viszonyítottuk. Érdekes módon az ilidek stabilitása annyira megnövelhető, hogy öt olyan ilidet is találtunk, melyek a foszfánná való izomerizációval szemben stabilnak bizonyultak.

A protonátmenet folyamatának korábban ismertetett monomolekuláris úton történő mechamizmusa mellett egy alternatív reakció utat, a bimolekuláris átalakulás lehetőségét is vizsgáltuk különféle ilidek esetén. Ezekhez a reakciókhoz alacsony aktiválási gátak (7-11 kcal/mol) tartoznak, emiatt szobahőmérsékleten, kondenzált fázisban bimolekuláris módon megvalósulhat az izomerizáció.



a **b**

1. ábra: A foszfor-ilidek kétféle rezonancia szerkezete a) ionos, b) kettőskötéses.

Referenciák

[1] A. Streitwieser, Jr; R. McDowell, *Journal of Molecular Structure*, **1986** (138) 89-96.

[2] H. Keck, W. Kuchen, P. Tommes, J. K. Terlouw, T. Wong, *Angewandte Chemie International Edition.*, **1992** (31) 86-87.

[3] B. F. Yates, W. J. Bouma, L. Radom, *Journal of the American Chemical Society*, **1987** (109) 2250-2263.

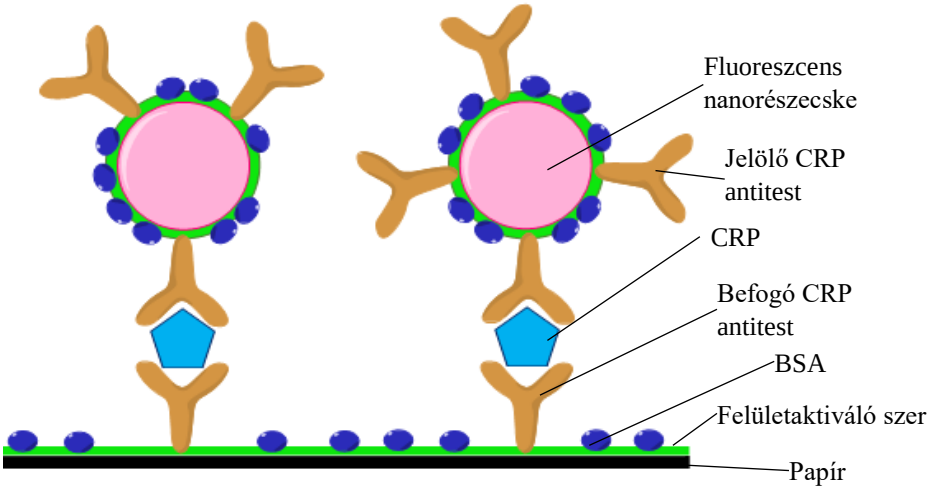
CRP ASSAY FEJLESZTÉSE PAPÍR HORDOZÓN

Jurányi Eszter Petra[1], Dr. Berényi Szilvia[1], Dr. Gyurcsányi Róbert[1]

[1]1. BME Lendület Kémiai Nanoérzékelők Kutatócsoport,
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111, Budapest, Szt. Gellért tér 4.

A C-reaktív protein (CRP) egy plazma fehérje, amely részt vesz a szisztémás immunválasz kialakításában. Gyulladásos folyamatok során megnő a vérben a koncentrációja, ezért diagnosztikai célokra már régóta használják. A CRP lehetőséget nyújt a bakteriális és vírusos eredetű fertőzések megkülönböztetésére is, ezért egy, az orvosi rendelőben is alkalmazható „Point-of-Care" (POC) jellegű diagnosztikai eszköz rendkívül hasznos lehet a terápiás döntések támogatásában, és hozzájárulhat az indokolatlanul felírt antibiotikumok mennyiségének csökkentéséhez.
A papír alapú tesztek jelentősége olcsóságukban és egyszerűségükben áll. Mindemellett a teszt elvégzésére lehetőség nyílik a kórházakban, orvosi rendelőkben vagy akár a betegágy mellett is. Egy pontos, papír alapú POC assay fejlesztésének első lépése lehet egy jól és érzékenyen működő dot blot módszer létrehozása.
Kutatásom során egy fluoreszcens jelölésű fehérje asssay-t fejlesztettem papír hordozón CRP nagy érzékenységű kimutatására. A tervezett szendvics komplex felépítése az 1. ábrán látható.

1. ábra Szendvics komplex felépítése papír felületén.



Munkám során elvégeztem a dot blot assay megvalósításához szükséges előkísérleteket, és optimalizálási lépéseket. A kísérleteket a mintatérfogat optimalizálásától kezdtem, majd meghatároztam a leghatékonyabb blokkolószert, valamint vizsgáltam, hogy szükséges-e a felület aktiválása az assay megvalósítása előtt.
Kidolgoztam egy protokollt fehérje assay megvalósítására papír hordozó felületén. A méretre vágott nitrocellulóz papírdarabok felületét aktiváltam egy speciális felületaktiváló szerrel, amihez a befogó CRP antitest kötődni tudott. A szabadon maradó aktivált felületeket BSA oldattal blokkoltam. Ezután a papírt CRP oldatba áztattam, majd pedig a jelölt antitestet vittem fel a felületre. Minden lépés után mostam a felületet. Az antitestek fluoreszcens nanorészecskével voltak jelölve, így a protokoll végén fluoreszcens fényintenzitást mértem képalkotó géldokumentációs készülékkel.
A kifejlesztett assay koncentráció függését vizsgálva azt kaptam eredményül, hogy a 0,1-2,5 µg/ml-es CRP tartományon belül a válaszjel lineárisan változik, a növekvő koncentráció hatására nő a detektált fényintenzitás.
További munkám során a működő fehérje assay dinamikus tartományának bővítésére végzek kísérleteket, ezáltal a papír alapú teszt alkalmas lesz a klinikailag releváns (2-200 µg/ml) CRP tartományon belül pontos és megbízható mérésre.

KÖZVETLEN MÓDSZER FEJLESZIÉSE $e^-/O_2^{\bullet-}$ MENNYISÉGI MEGHATÁROZÁSÁRA

Fónagy Orsolya[1], Szabóné Bárdos Erzsébet[1], Horváth Ottó[1], Kiss Gyula[2]

[1] Pannon Egyetem, Általános és Szervetlen Kémia Intézeti Tanszék, 8200 Veszprém, Egyetem utca 10.
[2] MTA-PE Levegőkémiai Kutatócsoport, 8200 Veszprém, Egyetem u. 10.

A heterogén fotokatalízis intenzíven kutatott terület és számos kutatócsoport foglalkozik katalizátorfejlesztéssel. Eredményeiket azonban nehéz összehasonlítani, mivel a fotoaktivitás teszteléséhez különböző modellvegyületeket alkalmaznak, melyek bomlási mechanizmusában a gerjesztést követően keletkező aktív gyökök szerepe eltérő lehet. Egységesebb képet kaphatnánk, ha a félvezető katalizátorok gerjesztésekor keletkező aktív részecskék mennyiségét mérnénk, de ez nagy reakciókészségük miatt nehéz. Bár számos módszer létezik meghatározásukra, azonban a legtöbbjük bonyolult eljárás vagy többféle analitikai módszer alkalmazását igényli. Gyakran előfordul az is, hogy a mért adatokat lényegesen leegyszerűsítve értelmezik, holott a legtöbb esetben számos összetett folyamat eredménye a mért paraméterek változása.

Kutatócsoportunk munkatársai korábban a hidroxilgyök képződési sebességének mérésére alkalmas módszert dolgoztak ki, ahol gyökbefogóként kumarint alkalmaztak [1]. Jelen munkánk célja, egy a kumarinos eljáráshoz hasonló egyszerűen kivitelezhető új módszer kidolgozása a keletkező $e^-/O_2^{\bullet-}$-ok mérésére, figyelembe véve az egyéb gyökökkel történő reakciókat is.

Az 1,4-benzokinon és származékai hidrokinonokká redukálódnak kételektronos folyamatokban, melyek reverzibilisek. Említett kedvező tulajdonságuk miatt jól alkalmazhatóak elektrontranszfer vegyületként és számos élő szervezetben redoximediátor szerepet töltenek be.

Gyakran alkalmazzák versengő szuperoxid-gyökanion befogóként az 1,4-benzokinont a lebontandó komponens mellett. A kísérlet eredménye ugyan információt ad a gyökanion bomlási folyamatban betöltött szerepéről, de pontos mennyisége és képződési sebessége nem határozható meg ily módon.

Munkánk során különböző kísérleti körülmények között vizsgáltuk az 1,4-benzokinon közvetlen gyökbefogóként történő alkalmazhatóságát.

A kutatás anyagi hátterét a GINOP-2.3.2-15-2016-00016 és az EFOP-3.6.1-16-2016-00015 pályázatok biztosították. Zsirkáné Fónagy Orsolya munkáját az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

[1] H. Czili, A. Horváth, *Appl. Catal. B Environ.* **2008** (*81)* 295–302

MEREVÍTETT VÁZSZERKEZETŰ LIGANDUMOK MANGÁN(II)-KOMPLEXEI: OLDATEGYENSÚLY ÉS DISSZOCIÁCIÓS KINETIKA

Garda Zoltán[1], Csupász Tibor[1], Molnár Enikő[1], Mező Gergő[1], Nagy Viktória[1], Raphaël Tripier[2], Carlos Platas-Iglesias[3], Tóth Éva[4], Tóth Imre[1] és Tircsó Gyula[1]

[1] Fizikai Kémiai Tanszék, Természettudományi és Technológiai Kar, Debreceni Egyetem, Egyetem tér 1, H-4032 Debrecen, Magyarország
[2] Université de Bretagne Occidentale, UMR-CNRS 6521, UFR des Sciences et Techniques, 6 avenue Victor le Gorgeu, C.S. 93837, 29238 Brest Cedex 3, Franciaország
[3] Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) and Departamento de Química Fundamental, Universidade da Coruña, Campus da Zapateira, Rúa da Fraga 10, 15008 A Coruña, Spanyolország
[4] Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, rue Charles Sadron, 45071 Orléans, Cedex 2, Franciaország

A mágneses rezonanciás képalkotás (Magnetic Resonance Imaging, MRI) az 1980-as évek vége felé történt bevezetése óta az orvosi diagnosztika egyik legelterjedtebben alkalmazott módszerévé vált (a röntgenvizsgálatok, ill. a CT-tomográfia mellett). A 80-as évek vége óta végzett intenzív kutatások eredményeként napjainkban kilenc kereskedelmi forgalomban lévő Gd^{3+}-alapú kontrasztanyag áll a radiológusok rendelkezésére. A Gd^{3+}-ion alapú kontrasztanyagok sikertörténetét a közelmúltban két dolog is beárnyékolta. Egyrészt, az egyre növekvő számú kontrasztanyagos vizsgálat hatására folyamatosan nő a szennyvizek Gd-tartalma, ami a nagyobb diagnosztikai központok környezetében kimutatható a folyóvizekből/ivóvízből, és pozitív Gd^{3+}-anomáliaként vált ismertté. Ennél is komolyabb problémát jelent azonban a 2000-es évek eleje óta (a csökkent vesefunkciójú páciensek esetében) azonosított Nefrogén Szisztémás Fibrózis (NSF) néven ismerté vált betegség, amiért a szervezetből való lelassult kiürülés miatt a kontrasztanyagból (többnyire a nyíltláncú ligandumok komplexeiből) felszabaduló toxikus Gd^{3+}-ion tehető felelőssé. Ezt a betegséget először csökkent vesefunkciójú betegeknél diagnosztizálták, de a közelmúltban többszöri MRI vizsgálaton átesett egészséges vesével rendelkező páciensek esetében is tapasztaltak Gd^{3+} felhalmozódást különböző szövetekben. Ez a felfedezés egyrészt megnövelte az igényt a sokkal nagyobb inertséggel rendelkező Gd^{3+}-alapú kontrasztanyagok kifejlesztése iránt, másrészt a szervezetközeli fémionokra (Mn^{2+}, Fe^{3+} stb.) alapozó kontrasztanyagok kutatását is élénkítette.

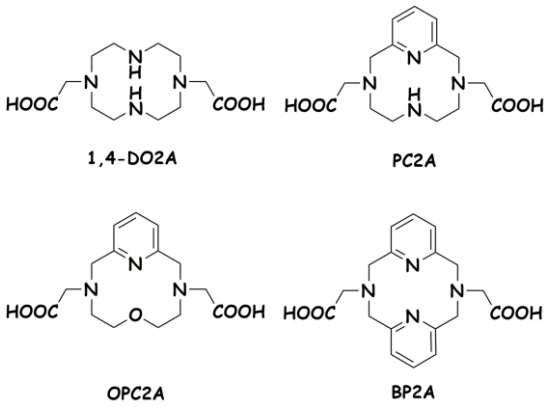
Munkánk során több merev vázzal rendelkező nyíltláncú és makrociklusos ligandumot állítottunk elő a Mn^{2+}-ion komplexszálására, melyeknek számos követelménynek kell megfelelnie ahhoz, hogy MRI kontrasztanyagként alkalmazható legyen. Ezek közé a követelmények közé tartozik a termodinamikai stabilitás, kinetikai inertség és megfelelő relaxációs hatás.

Az általunk vizsgált merevvázú OPC2A, BP2A és PC2A ligandumok (1. ábra) Mn(II)-ionnal alkotott komplexei esetén is a már korábban említett paraméterek vizsgálatát tűztük ki célul.

A kapott egyensúlyi adatok egyértelműen mutatják, hogy az irodalomban már ismert kevésbé merev 1,4-DO2A ligandumhoz (pMn=7,27)[2] képest az itt bemutatott ligandumok Mn^{2+}-ion kötő képessége (pMn_{PC2A}=8,64, pMn_{OPC2A}=8,69 és pMn_{BP2A}=9,08) javult a piridin csoport makrociklusba történő illesztésével. Így az előállított Mn^{2+}-komplexek 7,4 pH értéknél már száz százalékban komplex formában vannak, amely elengedhetetlen követelmény a kontrasztanyagként alkalmazni kívánt komplexek esetén.

A 25°C-on végzett disszociációs kinetikai vizsgálatok eredményei alapján megállapítottuk, hogy a komplexképző „gerincének" piridincsoport által történő merevítése a [Mn(OPC2A)] és [Mn(BP2A)]-komplexek esetén jelentősen csökkentette a k_1 proton-asszisztált sebességi állandó értékét a [Mn(1,4-DO2A)]-komplex megfelelő értékéhez képest (rendre, 2,81±0,07 és 1,05±0,02 vs. 99[2] $M^{-1}s^{-1}$). Ugyanakkor tapasztaltunk negatív hatásokat is, pl. a [Mn(OPC2A)]-komplex esetén megjelent a spontán disszociáció (melynek a hozzájárulása pH=7,4 körül már nem hanyagolható el), ill. a [Mn(BP2A)]-komplex esetén a kicserélő fémion hidroxidokomplexének ($M(OH)]^+$) a katalitikus hatása. Ez a hatás nagymértékben csökkenti a pH=7,4-nél $1x10^{-5}$ M Cu^{2+}-ion kicserélő fémion koncentrációja mellett számolt felezési időket ($t_{1/2}$). A [Mn(PC2A)]-komplex esetén sem a k_0 jelenléte sem pedig a $[Cu(OH)]^+$ katalitikus hatása nem volt megfigyelhető, de a k_1 érték (221±5 $M^{-1}s^{-}1$) kétszerese az előzőekben már említett [Mn(1,4-DO2A)]-komplex esetében a proton-asszisztált útjára jellemző k_1 állandó értékének. Ezek alapján [Mn(PC2A)]-komplex disszociációjára jellemző felezési ideje is elmarad a [Mn(1,4-DO2A)]-komplex esetében számított értéktől.

1. ábra: Az 1,4-DO2A, OPC2A, PC2A és BP2A ligandumok szerkezeti képlete



[1] J. M. Idée, M. Port, I. Raynal, M. Schaefer, S. Le Greneur, C. Corot; *Fundam Clin Pharmacol*., **2006** (20) 563-576.

[2] Z. Garda, A. Forgács, Q. N. Do, F. K. Kálmán, S. Timári, Z. Baranyai, L. Tei, I. Tóth, Z. Kovács and G. Tircsó; *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2016** (163) 206-213.

Köszönetnyilvánítás: Köszönet illeti a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatalt az anyagi támogatásért (NKFIH-120224 sz. pályázat). Jelen előadás az Emberi Erőforrások Minisztériuma által az Új Nemzeti Kiválóság Program keretében meghirdetett ÚNKP-18-3 pályázati kódú Felsőoktatási Doktori Hallgatói, Doktorjelölti Kutatói Ösztöndíj keretein beül készült.

FIZIKAI KÉMIA I.

A PERJODÁT IONOK STABILITÁSA VIZES OLDATBAN

Valkai László[1], Marton Antal[2], Dr. Horváth Attila[1,2]

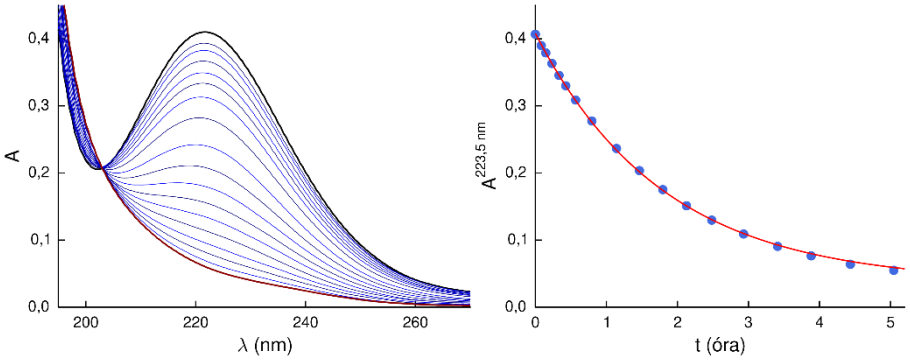
[1]Pécsi Tudományegyetem, Szentágothai János Kutatóközpont
[2]Pécsi Tudományegyetem, Természettudományi Kar,
Kémiai Intézet, Szervetlen Kémia Tanszék

A perjodát ionok erős oxidálószerek, ezt ciklokondenzációs reakciókban segédanyagként nagy gyűrűs rendszerek előállítására[1], gyűrűs dinukleotid-analógok szintézisére[2], új cellulóz-kompozitok kialakításánál[3] is felhasználják. Az oldat egyensúlyi viszonyait félreértelmezték, melyet a tavalyi évben kutatócsoportunk tisztázott egy közleményben[4]. Ez azonban számos kérdést vetett fel, ezek közül talán a legfontosabb az oldatbeli stabilitás. Néhány tudományos publikáció foglalkozott a kérdéses vegyület fotokémiai bomlásával vizes oldatban[4-7], azonban ezek egyike sem a helyes speciációt vette alapul, ez pedig valószínűleg helytelen mechanizmust eredményezett.

Első feladatunk fotokémai reakció követésének kidolgozása volt. A detektálást legcélszerűbb UV spektroszkópiával kiviteleznünk a perjodát ezen energiatartományban mutatott elnyelése miatt. A koncentráció nyomonkövetése azonban a perjodát bomlásához vezethet. Emiatt számos előkísérletben vizsgáltuk különböző gyártók, különböző felépítésű spektrofotométereiben a vizes perjodát oldat stabilitását. Azt találtuk, hogy a diódasoros műszerekkel való detektálás, az alkalmazott nagy energia miatt jelentős hibához vezethet, azonban a kétutas elrendezésű fotométerekkel a bomlás meglehetősen lassúnak bizonyult. A kísérleteket így egy Hitachi fluoriméterben hajtottuk végre, ahol a bomlás lejátszódott, a detektálást pedig egy kétutas fotométerrel hajtottuk végre. Így a leghosszabb reakciónk, a 4-6 közötti pH-tartományon tíz órás hosszúságúnak bizonyult.

Kísérleteink azt mutatták, hogy a perjodát ion fotokémiai bomlása jodátot eredményez, mely jóval lassabban redukálódik tovább, melyet a végrehajtott mátrixrang analízis is megerősített. A bomlás termikus úton is lejátszódik, melyet közel egy éve követünk egy oldatsorozat rendszeres mérésével, a reakció teljes időszükségletét az alkalmazott koncentrációtartományban 25 évre becsüljük. Ez jól szemlélteti a reakció fotokatalitikus jellegét.

1. ábra A perjodát fotokatalitikus bomlása során mért spektrumsorozat (balra), illetve kinetikai görbe (jobbra).



[1] J. Hodacova, M. Budesinsky, *Org Lett* **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] L. Valkai, G. Peintler, and A. K. Horváth, *Inorg Chem*, **2017**, (56) 11417–11425
[5] I. Wagner, H. Strehlow, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1982**, (86) 297–301
[6] L. K. Weavers, I. Hua and M. R. Hoffmann, *Water Env Res*, **1997**, (69) 1112–1119
[7] Liang-Hiong Chia, Xueming Tang, and L. K. Weavers, *Environ Sci Technol*, **2004**, (38) 6875–6880

felhasznált programcsomagok:
[a] F. Menges, *Spectragryph - optical spectroscopy software*, Version 1.0.7, **2017**. http://www.effemm2.de/spectragryph/.

[b] 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/
[c] E. Martel, *IUPAC Stability Constants Database*, Version 3.09/04. **1997**;
http://www.acadsoft.co.uk/scdbase/scdbase.htm

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3 kódszámú
Új Nemzeti Kiválósági Programjának támogatásával készült.

IZOTERM REAKCIÓK MODELLEZÉSE ZÁRTKÖRŰ IRÁNYÍTÁS TERVEZÉSÉVEL

Virágh Eszter[1], **Kiss Bálint**[1]

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

A gyógyszergyártás során fontos, hogy az előállított gyógyszer mindig azonos hatóanyag tartalmú legyen, ehhez szükséges a koncentráció pontos ismerete. Emellett bomlékony, illetve robbanásveszélyes vegyületek alkalmazása esetén arra is oda kell figyelni, hogy a rendszer hőmérsékletét adott hőmérséklet-tartományban kell tartani. Mivel a hőmérsékletváltozást és az egyes vegyületek koncentrációjának változását hőmérséklet szerinti exponenciális függvények lineáris kombinációi írják le[1], a kezdeti feltételekben való minimális eltérés is jelentősen módosíthatja a későbbi időpontokban mérhető koncentráció- és hőmérséklet értékeket. Zártkörű irányítás tervezésével az előző állapotbeli értékek figyelembe vehetők, az esetleges eltéréseket korrigálni tudjuk, így a folyamat reprodukálhatóvá és könnyebben nyomon követhetővé válik.

A munka során speciális struktúrájú kémiai reakciók esetében vizsgáltuk, hogyan tervezhető zártkörű irányítás a [1] szerinti nemlineáris szakaszmodellekhez. A modellezés során a hőmérséklet változását leíró differenciálegyenleteket is figyelembe vettük. Az irányítás célja a hőmérséklet állandó értéken tartása, így alapjelnek a rendszer beállítandó hőmérsékletét tekintettük. A vizsgálat során a kiindulási hőmérséklet 293K és a rendszer 373K-ra kell, hogy felmelegedjen, azaz az alapjel T_{ref} = 373K. A zártkörű irányítást Matlab-Simulink környezetben modelleztük az egyes reakciótípusok esetében.

Először a következő 3 lépéses konszekutív reakcióhoz terveztünk zártkörű irányítást:

$$X_1 \overset{k_1}{\rightarrow} X_2 \overset{k_2}{\rightarrow} X_3 \overset{k_3}{\rightarrow} X_4$$

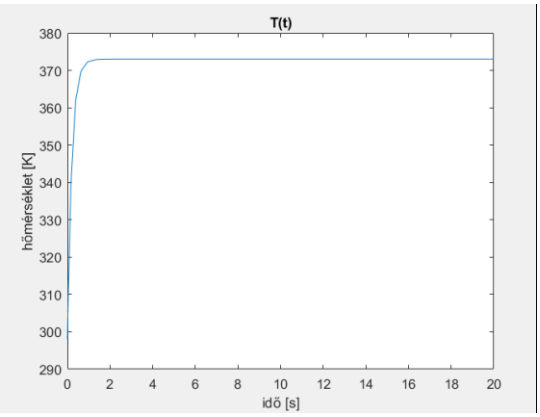
Ahhoz, hogy a rendszerhez zártkörű irányítást lehessen tervezni a vizsgált rendszernek irányíthatónak kell lennie[2]. Kémiai reakciók esetében az irányíthatóság feltétele, hogy a reaktáns anyagfajták koncentrációja kezdetben pozitív legyen és az egyes reakciólépésekhez tartozó aktiválási energiák páronként különbözzenek[3]. A megfelelő értékeket ezt figyelembe véve választottuk meg. A reaktáns X_1 anyagfajta kiindulási koncentrációját $x_1(0) = 1\ \frac{mol}{dm^3}$ -nek, az X_2, X_3 és X_4 anyagfajták kezdeti koncentrációját pedig $x_2(0) = x_3(0) = x_4(0) = 0\ \frac{mol}{dm^3}$ -nek választottuk. Az egyes reakciólépésekhez tartozó reakciósebességi együtthatók paramétereinek értékeit a [4] szerinti tipikus értékeknek megfelelően választottuk meg. A paraméterértékeket az 1. táblázatban foglaltam össze.

1. táblázat: Paraméterértékek

	$\mathbf{k_{r,0}}\ \left[\frac{dm^3}{mol\ s}\right]$	$\mathbf{E_r}\ \left[\frac{J}{mol}\right]$	$\boldsymbol{\beta}\ \left[\frac{mol}{K\ dm^3}\right]$
$\boldsymbol{r = 1}$	1	100	2
$\boldsymbol{r = 2}$	0,5	200	4
$\boldsymbol{r = 3}$	0,25	400	8

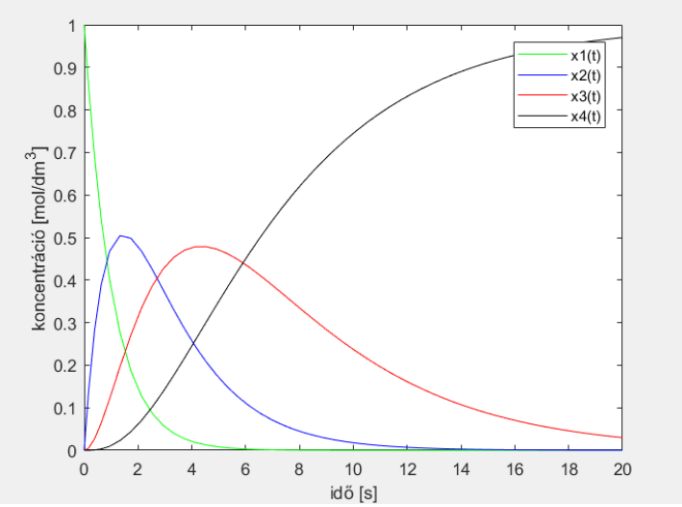
A zártkörű irányítás célja a kezdeti hőmérséklet referencia értékre való beállítása, illetve referencia értéken tartása. Ehhez P szabályozót használtam. $A_p = 5$ erősítés érték mellett a hőmérséklet beállt a kívánt referencia értékre az 1. ábrán látható módon.

1. ábra: A hőmérséklet változása a konszekutív reakció során



Az egyes anyagfajták koncentrációjának időbeli lefutását a 2. ábra mutatja. Mivel a reakciósebességi együtthatók között az alkalmazott hőmérséklettartományban a $k_1 > k_2 > k_3$ összefüggés áll fenn, leggyorsabban az első, leglassabban a harmadik reakciólépés megy végbe a reakció során. Ez a koncentrációk változását leíró görbék meredekségéből is látható. Mivel a köztitermékek képződésének sebessége nagyobb az átalakulás sebességénél, az X_2 és X_3 anyagfajták a reakció közben rövid ideig felhalmozódnak. Ezt a köztes termékek koncentrációinak változását leíró görbék magas maximum értéke mutatja.

2. ábra: A koncentrációk változása a konszekutív reakció során

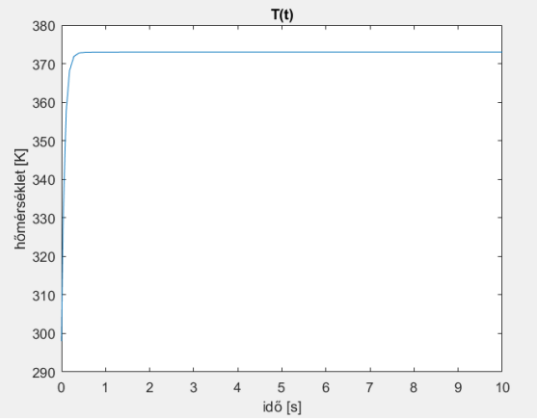


Ezt követően egy 3 lépésből álló,

$$X \xrightarrow{k_1} Y_1,$$
$$X \xrightarrow{k_2} Y_2,$$
$$X \xrightarrow{k_3} Y_3$$

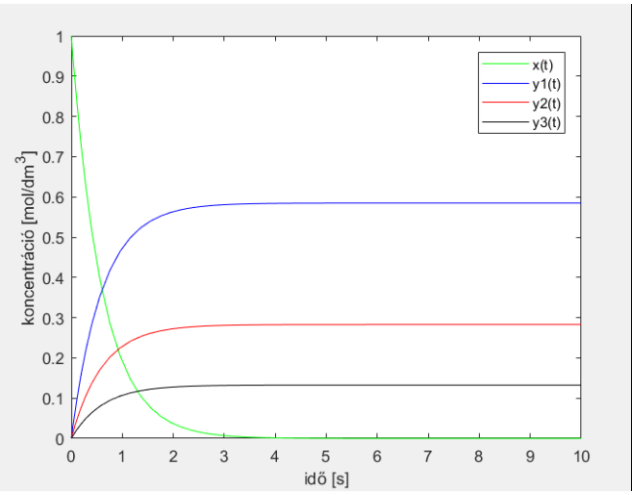
alakú párhuzamos reakcióhoz terveztünk zártkörű irányítást Matlab-Simulink környezetben. A reaktáns anyagfajta kiindulási koncentrációját x(0) = 1 $\frac{mol}{dm^3}$ -nek, a termékek kezdeti koncentrációit $y_1(0) = y_2(0) = y_3(0) = 0$ $\frac{mol}{dm^3}$ -nek választottuk, mivel kezdetben csak a reaktáns anyagfajta van jelen a rendszerben. A reakciólépésekhez tartozó paraméterek értékeit az 1. táblázatban szereplő értékeknek megfelelően választottuk meg. Ekkor a folyamat irányítható[3], így a reakcióhoz zártkörű irányítás tervezhető. A referencia hőmérsékletérték stabilizálásához P szabályozót használtunk. A szabályozó erősítését $A_p = 15$-nek választva a hőmérséklet beállt a kívánt referencia értékre 3. ábra szerint.

3. ábra: A hőmérséklet változása a párhuzamos reakció során



A reakció során az X anyagfajta teljes mértékben átalakul az Y_1, Y_2 és Y_3 termékek valamelyikévé. Mivel a reakciósebességi együtthatókra a $k_1 > k_2 > k_3$ összefüggés teljesül az alkalmazott hőmérséklet tartományon, leggyorsabban az Y_1, leglassabban pedig az Y_3 anyagfajta keletkezik a reakció során. Ennek következtében a reakció bármely időpillanatában vizsgálva a rendszert, az Y_1 anyagfajta koncentrációja lesz a legkisebb, az Y_3 anyagfajta koncentrációja pedig a legnagyobb. Ezt szemlélteti a 4. ábra.

4. ábra: A koncentrációk változása a párhuzamos reakció során



Végül az etil-jodid eténné, illetve hidrogén-jodiddá alakulását leíró folyamathoz terveztünk zártkörű irányítást Matlab-Simulink környezetben. Az átalakulás a következő reakcióegyenlet szerint megy végbe:

$$C_2H_5I \xrightarrow{k} C_2H_4 + HI$$

A könnyebb kezelhetőség érdekében az etil-jodid, az etén, illetve a hidrogén-jodid jelölésére rendre az X, Y_1 és Y_2 jelöléseket vezettük be. A lejátszódó folyamat az új jelölésekkel

$$X \xrightarrow{k} Y_1 + Y_2$$

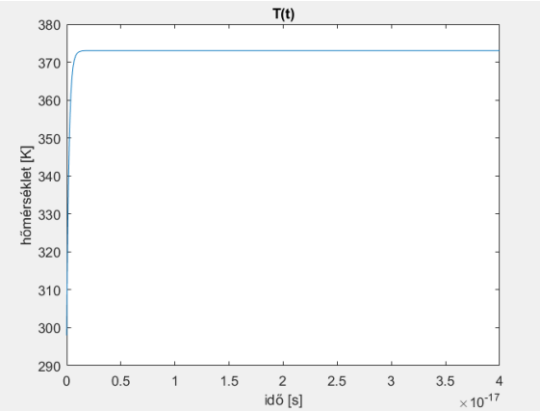
alakban írható. A tervezés során feltételeztük, hogy kezdetben csak az etil-jodid (X anyagfajta) van jelen a rendszerben, a koncentrációját x(0) = 1 $\frac{mol}{dm^3}$ –nek választottuk. A reakció paramétereinek értékeit a 2. táblázatban foglaltam össze[4].

2. táblázat: Paraméterértékek

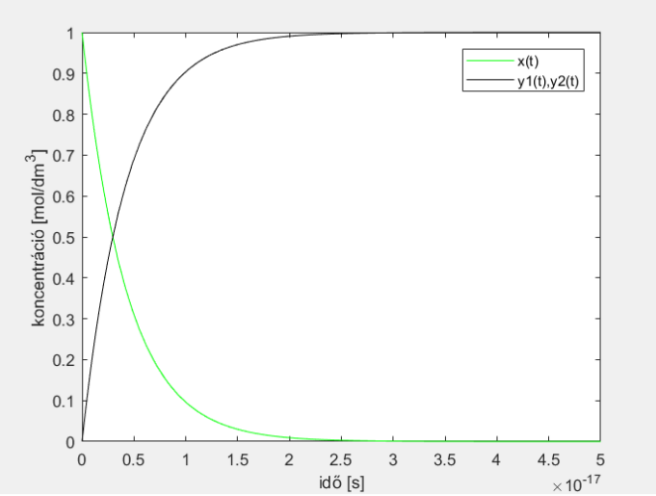
$\mathbf{k_0}\ \left[\frac{dm^3}{mol\ s}\right]$	$\mathbf{E}\ \left[\frac{J}{mol}\right]$	$\boldsymbol{\beta}\ \left[\frac{mol}{K\ dm^3}\right]$
$\mathbf{2{,}51 \cdot 10^{17}}$	209	10

Mivel a folyamat egyetlen reakciólépésből áll és a reaktáns anyagfajta kezdeti koncentrációja pozitív, a rendszer irányítható, így a reakcióhoz zártkörű irányítás tervezhető[3]. A referencia hőmérsékletértéket egy P szabályozó segítségével stabilizáltuk. $A_p = 5 \cdot 10^{18}$ erősítés érték mellett a hőmérséklet gyorsan beállt a kívánt referencia értékre az 5. ábra szerint.
A reakció során az etil-jodid teljes mértékben átalakul eténné és hidrogén-jodiddá. Mivel az etén és a hidrogén-jodid sztöchiometriai együtthatója megegyezik, a két vegyület koncentrációjának változását leíró időfüggvény görbéje egybeesik.

5. ábra: A hőmérséklet változása az etil-jodid átalakulása során



6. ábra: A koncentrációk változása az etil-jodid átalakulása során



Köszönetnyilvánítás: Jelen publikáció az Emberi Erőforrások Minisztériuma által az Új Nemzeti Kiválóság Program keretében meghirdetett UNKP-18-3-I-BME-363 kódszámú Felsőoktatási Doktori Hallgatói Kutatói Ösztöndíj támogatásával készült.

[1] P. Érdi, J. Tóth; *New Jersey: Princeton University Press, Development, Mathematical models of chemical reactions. Theory and applications of deterministic and stochastic models.* **1989**.
[2] A. Isidori;, *Springer Verlag, London.: Nonlinear Control Systems,* **1995**.
[3] D. A. Drexler, E. Virágh, J. Tóth; *Fuel, Controllability and reachability of reactions with temperature and inflow control,* **2018**.
[4] P. W. Atkins; *Oxford: Physical Chemistry.* **1978**.

A F^- + CH_3I reakció dinamikájának és mikroszolvatációjának elméleti vizsgálata

Olasz Balázs[1], Czakó Gábor[1]

[1]Szegedi Tudományegyetem, Kémiai Intézet, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla tér 1.

Az S_N2 reakciók kiemelten fontosak a szintetikus kémia területén, emellett a biokémiai folyamatokban is szerepet játszanak. A szerves kémiában alkalmazhatók funkciós csoportok cseréjére, illetve cianid támadó ágenssel új szén-szén kötés kialakítására is felhasználhatóak. Biokémiai folyamatokban van szerepük például az adrenalin bioszintézisében.

Az S_N2 reakciók közül először az ún. Walden-inverziós reakcióutat fedezte fel Paul Walden 1896-ban. Mivel az S_N2 reakciók általában inverzióval zajlanak le, ezért a retenciós utak felfedezése mindig kiemelt jelentőséggel bír. Az első felfedezett retenciós út az ún. elölről támadásos reakcióút volt. Ezt követte a dupla inverziós reakcióút felfedezése, amelynek a gátja lényegesen az elölről támadásos reakcióút gátja alatt van. A F^- + CH_3Cl rendszerre – amelyre Czakó Gábor és Szabó István felfedezték az új mechanizmust 2015-ben[1] – például az elölről támadásos reakcióút gátja nagy pontosságú számolások szerint 31.3 kcal/mol, míg a dupla inverziós reakcióút gátja 16.4 kcal/mol.

Munkánk során a F^- + CH_3I reakcióra fejlesztettünk potenciálisenergia-felületet, amelyen azután kváziklasszikus trajektória-szimulációkat futtattunk. A trajektóriaelemzések alacsony energiákon is mutattak retenciós trajektóriákat, ami azt jelenti, hogy dupla inverziós trajektóriákat találtunk. Ezt trajektóriák animálásával meg tudtuk erősíteni. Az elemzésekből tudtunk integrális hatáskeresztmetszet-diagramokat, szórási szögeloszlás- és belsőenergiaeloszlás-diagramokat készíteni.[2]

Egy innsbrucki kísérleti csoporttal együttműködésben a reakció irányítását vizsgáltuk rezgési módusok gerjesztése által.[3] A vizsgálat direkt kísérleti bizonyítékot szolgáltatott arról, hogy a CH szimmetrikus rezgésnek elhanyagolható a szerepe a bimolekuláris nukleofil szubsztitúcióban.

Vizsgáltuk az elölről támadásos komplex szerepét S_N2 reakciókban, összehasonlítva a F^- + CH_3Cl reakciót a F^- + CH_3I reakcióval.[4] A metil-jodidban a jód közel semleges töltése miatt ebben a reakcióban jelentős szerepe van ennek a komplexnek, és jellemzőek a hosszú élettartamú komplexek is. Ebben a reakcióban ez az elölről támadásos komplex gyakran létrejöhet úgy is, hogy a fluoridion hátulról támadta kezdetben a metil-jodidot. Ezzel szemben a F^- + CH_3Cl reakció esetén csak a rövid élettartamú komplexek jellemzőek, amelyeknél a fluoridion elölről támadta kezdetben a metil-jodidot.

Az eredeti F^-+CH_3I reakcióra kifejlesztett potenciálisenergia-felület különböző elméleti szinteken átszámoltuk, majd az új felületeken trajektóriákat futtattunk. A kapott eredményekből következtetni lehet arra, hogy az egyes elektronszerkezet-számító módszerek hogyan befolyásolják a F^-+CH_3I reakció dinamikáját.[5]

A különböző rezgési módusok gerjesztéseinek hatását vizsgáltuk egy tisztán elméleti munka során.[6] Továbbá, egy, az irodalomban egyedülálló vizsgálatban az eredeti potenciálisenergia-felületen futtatott trajektóriák pontjait asszignáltuk az egyes stacionárius pontokhoz, vizsgáltuk a stacionárius pontok eloszlását, illetve ortogonális trajektória projekcióval feltérképeztük a pre-reaktáns komplexképződést.

27 stacionárius pontot optimáltunk a F^- + CH_3I + H_2O rendszerre, és ezekből kémiai intuíció, illetve korábbi cikkek alapján reakció-energiadiagramokat készítettünk. A stacionárius pontok közül néhányat korábban alacsonyabb szinteken már megtaláltak, néhányat direkt dinamika szimulációk alapján feltételeztek, néhányat újonnan találtunk meg. A vízmolekula a legtöbb esetben mikroszolvatációt ír le, de két lehetséges úton lehet reaktáns is. Az egyik esetben inverziós, másik esetben retenciós mechanizmussal metanol keletkezhet. A retenciós út egy, a fluoridion által mediált dupla inverziós folyamat.

Elkezdtünk potenciálisenergia-felületet fejleszteni a cianidgyök-metán reakcióra is. Ezen reakció, hasonlóan a korábban vizsgáltakhoz, szintén absztrakciós vagy szubsztitúciós kimenetelű lehet.

[1] I. Szabó, G. Czakó *Nat. Commun.,* **2015** (6) 5972
[2] B. Olasz, I. Szabó, G. Czakó *Chem. Sci.,* **2017** (8) 3164-3170
[3] M. Stei, E. Carrascosa, A. Dörfler, J. Meyer, B. Olasz, G. Czakó, A. Li, H. Guo, R., *Sci. Adv.,* **2018** (4) eaas9544
[4] I. Szabó, B. Olasz, G. Czakó *J. Phys. Chem. Lett.,* **2017** (8) 2917-2923
[5] T. Győri, B. Olasz, G. Paragi, G. Czakó *J. Phys. Chem. A,* **2018** (122) 3353-3364
[6] B. Olasz, G. Czakó *J. Phys. Chem. A,* **2018** DOI: 10.1021/acs.jpca.8b08286

A OH^-, SH^- ÉS CN^- METIL-HALOGENIDEKKEL TÖRTÉNŐ S_N2 REAKCIÓK POTENCIONÁLISENERGIA-FELÜLETEINEK NAGYPONTOSSÁGÚ KVANTUMKÉMIAI VIZSGÁLATA

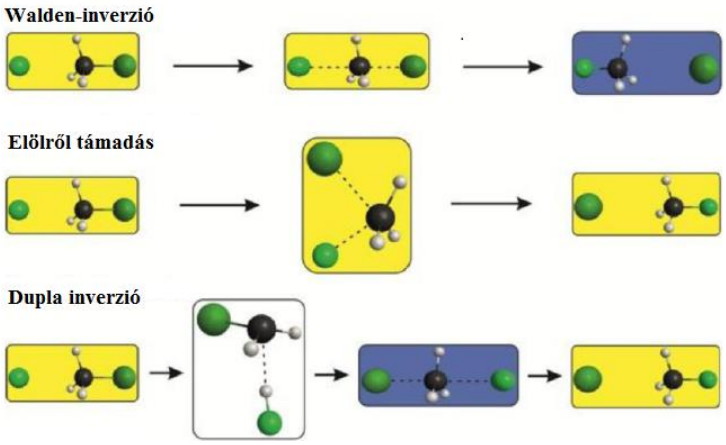
Tasi Domonkos Attila[1], Czakó Gábor[1]

[1]*Szegedi Tudományegyetem, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla Tér 1.*

Bevezetés

A bimolekuláris nukleofil szubsztitúció (S_N2) az egyik legtöbbet vizsgált szerves kémiai reakció. A nukleofil ágens (X^-) megtámadhatja a CH_3Y molekulát (X, Y = F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, PH_2, stb.) hátulról (ez az ún. Walden-inverziós mechanizmus) illetve elölről (elölről támadásos mechanizmus).[1] A Walden-inverziós mechanizmus kezdetén illetve végén egy-egy ion-dipólus kölcsönhatás által stabilizált komplex található ($X^-\cdots H_3CY$ és $XCH_3\cdots Y^-$), melyeket egy $[X{-}CH_3{-}Y]^-$ átmeneti állapot választ el. A reakció konfigurációváltozással jár. Az elölről támadásos mechanizmus során egy $X^-\cdots YCH_3$ kezdeti komplexen keresztül egy olyan átmeneti állapot jön létre, ahol az X és az Y közel 90°-os XCY kötésszöggel kapcsolódik a C atomhoz, majd ezt követően egy $XCH_3\cdots Y^-$ minimum található. Megjegyezendő, hogy néha a $XCH_3\cdots Y^-$ helyett egy $CH_3X\cdots Y^-$, illetve egy $Y^-\cdots HCH_2X$ H-kötéses minimum komplex alakulhat ki. Az elölről támadás során retenció következik be (1. ábra).

1. ábra Az $X^- + CH_3Y$ [X; Y = F, Cl, Br, I] reakciókra vonatkozó S_N2 mechanizmus típusok. A kék háttér az inverzió fellépését jelöli.[2]



Nemrégiben ezen rendszerek vizsgálata folytán egy új S_N2 reakcióutat fedeztek fel, melyet dupla-inverziós mechanizmusnak neveztek el, mivel a reakció folyamán rendkívüli módon kétszer történik konfigurációváltozás.[2] Első lépésként egy proton absztrakció által indukált inverzió megy végbe egy $[XH\cdots CH_2Y]^-$ átmeneti állapoton keresztül, majd a Walden-inverziós mechanizmushoz hasonló nyeregponton át egy második inverzió is lejátszódik (1. ábra).

Számos kutatás történt, olyan S_N2 reakciók esetén, ahol a metil-halogenidet nem halogenidion támadja meg, hanem OH^-, SH^-, illetve CN^-. Gonzales és mtsai.,[3,4] illetve Sun és mtsai.[5] a $OH^- + CH_3F$ reakciót vizsgálva három stacionárius pontot találtak: egy $OH^-\cdots H_3CF$ kezdeti minimum komplexet, egy $[HO{-}CH_3{-}F]^-$ átmeneti állapotot és egy $CH_3OH\cdots F^-$ H-kötéses minimumot. Mindkét fél elvetette a szokásos Walden-inverziós minimum, $OHCH_3\cdots F^-$ létezését. Továbbá ezen stacionárius pontok relatív energiáira még *ab initio* kvantumkémiai számítások is történtek. Sun és mtsai. által végzett direkt dinamika szimulációk megmutatták, hogy ezen $OH^- + CH_3F$ S_N2 reakció nagyrészt elkerüli a $OHCH_3\cdots F^-$ globális minimumot és egy másik direkt reakcióutat követ.[6] Xie és mtsai. a $OH^- + CH_3I$ reakció részletesebb vizsgálata során összesen négy stacionárius pont szerkezetét és relatív energiáját határozták meg sűrűségfunkcionál módszer segítségével.[7,8] A $OH^- + CH_3F$ reakcióval ellentétben itt az átmeneti állapot és a minimum komplexek esetén H-kötés figyelhető meg az ion-dipólus helyett. Továbbá azonosítottak egy $OH^-\cdots ICH_3$ elölről támadásos minimum szerkezetet is. A SH^-, illetve $CN^- + CH_3F$ reakciókat ugyancsak Gonzales és mtsai. vizsgálták.[3,4] A kétféle reakció esetén – a $OH^- + CH_3F$ analógjára – három-három stacionárius pontot találtak: $SH^-\cdots H_3CF$, $[HS{-}CH_3{-}F]^-$, $CH_3SH\cdots F^-$, illetve $NC^-\cdots H_3CF$, $[NC{-}CH_3{-}F]^-$ és $F^-\cdots HCH_2CN$. A CN^- ambidens voltából adódóan, kétfajta reakció mehet végbe: a reakció végén vagy egy C-C kötés vagy egy C-N kötés jön létre. Ezen két reakció közötti különbséget

Carrascosa és mtsai. vizsgálták a CN^- + CH_3I esetén.[9] Jelen munkánk során, mi azt az esetet vizsgáljuk, mikor a CN^- nukleofil szénatomja a támadó ágens.

Munkánk fő motivációját az adta, hogy a vizsgálataink tárgyát képző X^- + CH_3Y [X = OH, SH, CN; Y = F, Cl, Br, I] S_N2 reakciók részletes, nagypontosságú módszerekkel való felderítése eddig nagyon hiányos volt. Ezért munkánk során célul tűztük ki, hogy a Walden-inverziós mechanizmuson kívül meghatározzuk az elölről támadásos, illetve a dupla inverziós mechanizmus stacionárius pontjainak energiáit, szerkezeteit és vibrációs frekvenciáit is nagypontosságú kvantumkémiai módszerek segítségével. Így a vizsgálni kívánt S_N2 reakciók széleskörű feltérképezését valósíthatjuk meg, mely az irodalomban eddig még nem került közlésre.

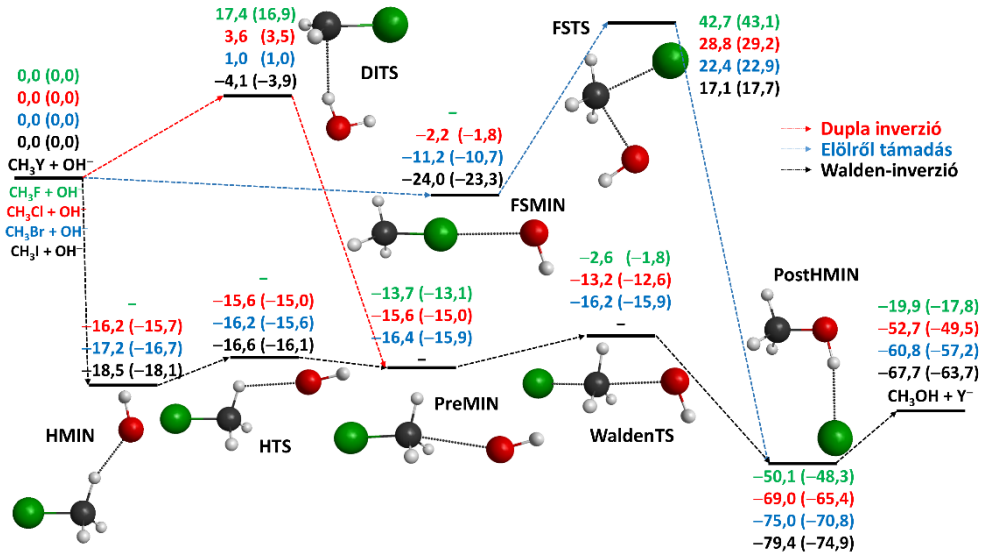
Kvantumkémiai számítások

A stacionárius pontok energiáit, geometriáit és vibrációs frekvenciáit az MP2/aug-cc-pVDZ, CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVDZ és a CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVTZ módszerekkel határoztuk meg. A CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVTZ módszerrel meghatározott geometriákon további energiaszámítást hajtottuk végre pontosítás céljából a CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ módszerrel. A I és a Br atomok esetén relativisztikus törzselektron potenciálokat alkalmaztunk az aug-cc-pVDZ-PP, aug-cc-pVTZ-PP és az aug-cc-pVQZ-PP bázisok segítségével. Számításainkat a Molpro 2015 programcsomaggal hajtottuk végre.[10]

Eredmények

A 2. ábrán egy sematikus potenciális energiafelülete látható a OH^- + CH_3Y [Y = F, Cl, Br, I] S_N2 reakcióinak a három mechanizmus esetén.[11] Megállapítható, hogy mind a négy reakció 0 K-en exoterm, a globális minimuma pedig a kimeneti csatornában található, a PostHMin-nek elnevezett H-kötéses szerkezetnél. Ugyanez elmondható a SH^- illetve CN^- + CH_3Y [Y = F, Cl, Br, I] reakciókról, annyi különbséggel, hogy a SH^- + CH_3F reakció endotermnek bizonyult.

2. ábra A OH^- + CH_3Y [Y = F, Cl, Br, I] S_N2 reakciók stacionárius pontjainak CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVTZ módszerrel meghatározott szerkezetei, illetve ezen szerkezetek CCSD(T)-F12b/aug-cc-pVQZ módszerrel számított klasszikus (adiabatikus) relatív energiái (kcal mol^{-1}-ban) különböző reakciómechanizmusok esetén.[11]



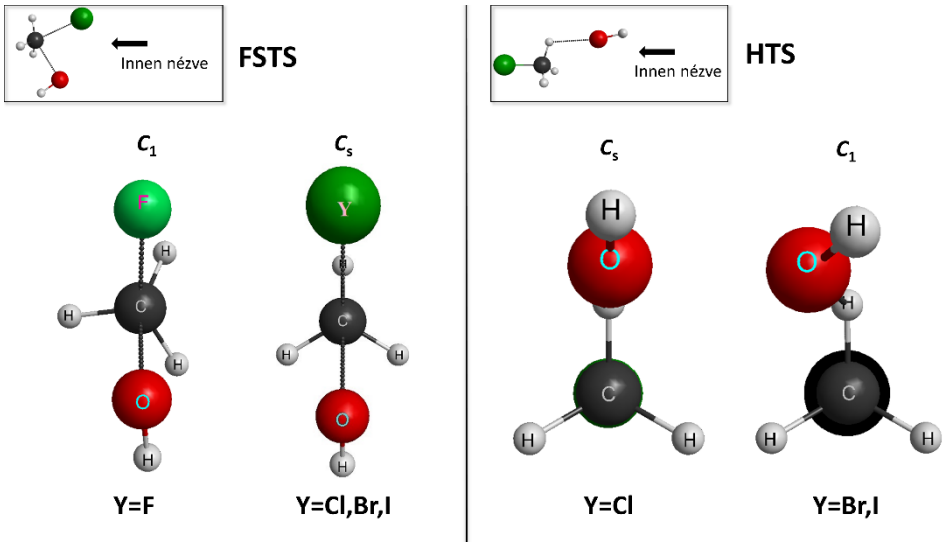
A OH^- + CH_3F reakció Walden-inverziós mechanizmusa a PreMin→WaldenTS→PostHMin stacionárius pontokat követi, míg a OH^- + CH_3Cl és CH_3Br reakciók esetén még további H-kötéses (HMIN és HTS) stacionárius pontok is megtalálhatóak, a OH^- + CH_3I reakciónál pedig a HMIN, HTS, PostHMIN stacionárius pontok játszanak szerepet (2.ábra). Ezen stacionárius pontok Xie és mtsai. által számított energiái összeegyeztethetőek a 2. ábrán feltüntetett általunk számított energiaértékekkel, a differencia köztük közel 2 kcal/mol.[7,8,11] A SH^- + CH_3Y [Y = F, Cl, Br, I] Walden-inverziós mechanizmusainál annyi a különbség az előzőhöz képest, hogy a HTS átmeneti állapot egyáltalán nem létezik, a HMIN is csak a SH^- + CH_3I reakció esetén, és a kimeneti csatornán a PostHMIN-en kívül további két mély energiájú minimum komplex is szerepet játszik. A CN^- + CH_3Y [Y = F, Cl, Br, I] Walden-inverziós reakcióknál a bemeneti csatornában kétfajta HMIN komplex található, a HTS átmeneti állapot csak a CN^- + CH_3I reakció esetén létezik, és a kimeneti csatornában két mély energiájú minimum van.

A OH^- + CH_3Y [Y = F, Cl, Br, I] reakciók elölről támadásos mechanizmusai az FSMIN→FSTS→PostHMIN stacionárius pontok mentén haladnak. Ugyanez a helyzet a SH^- és a CN^- támadó

nukleofilek esetén is, azzal a különbséggel, hogy a már említett kimeneti csatornákon többféle minimum komplex játszik szerepet. A vizsgált összes reakció dupla inverziós mechanizmus átmeneti állapot (DITS) relatív energiája pozitív, kivéve a $OH^- + CH_3I$ reakciót, ahol az energiagát −4,1 (−3,9) kcal/mol (2. ábra). Ebből arra következtethetünk, hogy ezen reakció során a dupla inverziós mechanizmus lejátszódása jelentős mértékű lehet.

Mind a három reakció típusnál a stacionárius pontok többsége C_s vagy C_{3v} szimmetriájú, kivételt képeznek az FSTS átmeneti állapotok a OH^-, a SH^- és a $CN^- + CH_3F$ reakciók és a HTS átmeneti állapotok a $OH^- + CH_3Y$ [Y = Br, I] reakciók esetén, ugyanis ezek során a kérdéses szerkezetek pontcsoportja C_1, azaz szimmetria nélküliek (lásd: 3. ábra).[11]

3. ábra A $OH^- + CH_3Y$ reakciók FSTS és a HTS szerkezetek szimmetriájának pontcsoportjai különböző halogének esetében.[11] A SH^- illetve a $CN^- + CH_3Y$ reakciók FSTS szerkezeteinek pontcsoportjai ugyanígy alakulnak.



Összességében tehát kijelenthető, hogy a $X^- + CH_3Y$ [X = OH, SH, CN; Y = F, Cl, Br, I] S_N2 reakciók stacionárius pontjainak energiáit, szerkezeteit és vibrációs frekvenciáit nagypontosságú *ab initio* módszerekkel feltérképeztük, többek között meghatároztuk az elölről támadásos és a dupla inverziós mechanizmusok átmeneti állapotait is. Továbbá célként tűztük ki a $OH^- + CH_3I$ reakció dinamikájának vizsgálatát, mivel az eddigi számításaink arra engedtek következtetni, hogy a dupla inverziós mechanizmusa nem igényel aktiválási energiát.

Irodalomjegyzék

[1] Szabó I., Czakó G., Nat. Commun., **2015** (6) 5972
[2] I. Szabó, G. Czakó, J. Phys. Chem. A, **2015** (119) 3134–3140.
[3] J. M. Gonzales, R. S. Cox, S. T. Brown, W. D. Allen, H. F. Schaefer III, J. Phy. Chem. A, **2001** (105) 11327–11346.
[4] J. M. Gonzales, C. Pak, R. S. Cox, W. D. Allen, H. F. Schaefer III, A. G. Császár, Gy. Tarczay, Chem. Eur. J., **2003** (9) 2173–2192.
[5] L. Sun, K. Song, W. L. Hase, M. Sena, J. M. Riveros, Int. J. Mass Spect., **2003** (227) 315–325.
[6] L. Sun, K. Song, W. L. Hase, Science, **2002** (296) 875−878.
[7] J. Xie, S. C. Kohale, W. L. Hase, S. G. Ard, J. J. Melko, N. S. Shuman, A. A. Viggiano, J. Phys. Chem. A, **2013** (117) 14019−14027
[8] J. Xie, J. Zhang, W. L. Hase, Int. J. Mass Spect., **2015** (378) 14–19.
[9] E. Carrascosa, M. Bawart, M. Stei, F. Liden, F. Carelli, J. Meyer, W. D. Geppert, F. A. Gianturco, R. Wester, The Journal of Chemical Physics, **2015** (143) 184309
[10] H. J. Werner, P. J. Knowles, G. Knizia, F. R. Manby, M. Schütz, et al; Molpro, version 2015.1 (http://www.molpro.net)
[11] D. A. Tasi, Z. Fábián, G. Czakó, J. Phys. Chem. A, **2018** (122) 5773−5780.

SZERVES KÉMIA II.

MÁGNESES NANORÉSZECSKÉKHEZ RÖGZÍTETT PORFIRIN ALAPÚ BIOMIMETIKUS OXIDÁLÓ RENDSZER FEJLESZTÉSE ÉS OPTIMÁLÁSA

Decsi Balázs[2], Dr. Balogh-Weiser Diána[2], Dr. Balogh György Tibor[1]

[1] Richter Gedeon Nyrt.
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
[2] BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
1111, Budapest, Szent Gellért tér 4.

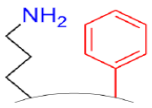
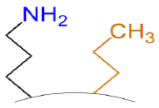
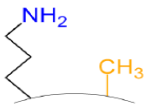
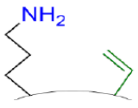
A gyógyszerkutatásban a felszívódó hatóanyag farmakodinámiás hatásának azonosítása mellett fontos a szervezetben történő átalakulásuk vizsgálata is, hiszen metabolizmusuk során keletkező metabolitok farmakológiai és a farmakokinetikai tulajdonsága megváltozhat, ezáltal a kívánt hatás mellett akár nem-kívánt mellékhatások is jelentkezhetnek. Ezeket a vizsgálatokat többnyire élő szervezeteken (in vivo), vagy belőlük készült in vitro vizsgálatok felhasználásával végzik el. Meg kell azonban jegyezni, hogy az in vivo vizsgálati minták (plazma, egyéb szöveti izolátum) analízise nehézkes lehet, illetve csak kis mennyiségű anyagot szolgáltatnak, ami legtöbbször csak kvantitatív analitikai azonosításra elegendő.

Alternatív megoldást jelenthetnek az in vitro biomimetikus rendszerek használata, amelyek a zavaró biológiai mátrix nélkül alkalmasak akár nagyobb mennyiségű metabolit előállítására. Az egyik ilyen lehetőség a szintetikus metalloporfirinek alkalmazása, melyek a CYP450 izoenzim család aktív helyén lévő prosztetikus hem csoporttal mutatnak szerkezeti hasonlóságot, ezáltal képesek modellezni, a főként májhoz kötött, oxidatív metabolizmust. A metalloprofirinekkel végzett biomimetikus oxidáció egyik korlátja, hogy az alkalmazott oxidáló ágensek hatására kisebb-nagyobb mértékben bomlanak, ami rendkívüli módon lerövidíthati az élettartamukat. A bomlásuk visszaszorítására megoldást jelenthet szilárd hordozókhoz történő rögzítésük kémiai vagy fizikai kölcsönhatáson keresztül.

Kutatásaink során sikeresen rögzítettük Merrifield-gyantához a mezo-tetra(4-hidroxifenil) vasporfirint kovalens kötésen keresztül, valamint mezo-tetra(4-szulfoniloxifenil) vasporfirint ionos kötéssel aminopropil-csoportokkal módosított szilikagél felületére és alkalmaztuk ezeket biomimetikus oxidációkban áramlásos körülmények között. Fontos azonban megjegyezni azt, hogy ezekben a kísérletekben a szilárd hordozót inertnek tekintettük, viszont feltételezhető, hogy a szilárd hordozó felületi tulajdonságai is befolyásolhatják a biomimetikus reakciók menetét. Az irodalomban ezen irányú kísérletek még említés szintjén sem találhatók, így munkánk során ezen feltételezés mentén indultunk el.

Kísérleteinket két részre lehet osztani. Egyrészt többféle felületi módosító csoport (**1. táblázat**) közül kiválasztottuk a legaktívabbat az amiodaron antiarritmiás szer, mint teszthatóanyag biomimetikus oxidációjának vizsgálatán keresztül. Másrészt ezen eredményeket felhasználva különböző arányokban funkcionalizáltuk a legjobbnak bizonyult csoporttal a szilárd hordozót, majd több különböző gyógyszermolekula reakciójában meghatároztuk a legkedvezőbb aminopropil:felületi módosító csoport arányt.

1. táblázat MNP-TEOS funkcionalizálásra alkalmazott organoszilán prekurzor elegyek

I	*II*	*III*	*IV*
			
ApTMOS : PhTMOS (n:n)	ApTMOS : PrTMOS (n:n)	ApTMOS : MeTMOS (n:n)	ApTMOS : ViTMOS (n:n)
1:0	1:0	1:0	1:0
1:2	1:2	1:2	1:2
1:4	1:4	1:4	1:4
1:8	1:8	1:8	1:8
1:16	1:16	1:16	1:16
1:32	1:32	1:32	1:32

A legjobbnak a metil csoporttal, 1:4, illetve 1:32 arányban módosított szilárd hordozó bizonyult, mely eredményeinket a jövőben fel szeretnénk használni a korábban említett áramlásos rendszerünk továbbfejlesztésére.

SZÉNHIDRÁT ALAPÚ KVATERNER AMMÓNIUMSÓK SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSA

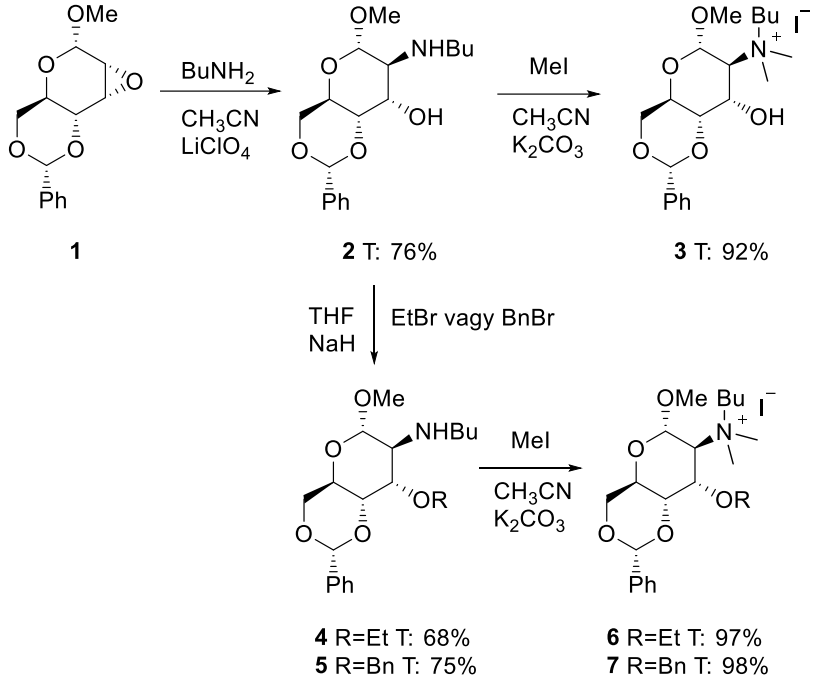
Nemcsok Tamás[1], Rapi Zsolt[1], Bakó Péter[1]

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

Napjainkban az enantiomertiszta vegyületek előállítása mind a gyógyszeriparban, mind a vegyipar egyéb területén kulcsfontosságú téma, ezért számos kutatás irányul új, hatékony, királis katalizátorok fejlesztésére. Enantiomertiszta katalizátorok előállítása akirális kiindulás anyagokból meglehetősen költséges és bonyolult, ezért jó választás lehet, ha a természetben meglévő királis vegyületekből indulunk ki. Erre jó példa a szénhidrátok alkalmazása, melyek előnye, hogy olcsó, könnyen beszerezhető, jól funkcionalizálható természetes vegyületek. Cukorszármazékokat alkalmaztak már mint fém katalizátorok királis liganduma, organokatalizátorként, illetve fázistranszfer katalizátorként is.[1-3] Kutatócsoportunkban különböző szénhidrátokból kiindulva, olyan királis koronaétereket állítottak elő, melyek jelentős aszimmetrikus indukciót váltottak ki néhány fázistranszfer reakcióban (pl. Darzens-kondenzáció, Michael-addíció, epoxidáció).[3] Kutatómunkám során célul tűztem ki, hogy a fázistranszfer katalizátorok másik nagy csoportját alkotó negyedrendű ammóniumsókat állítsak elő szénhidrátokból kiindulva. Néhány szénhidrát alapú ammóniumsó már ismert volt az irodalomban,[4-5] azonban katalizátorként legjobb tudomásunk szerint még senki nem használt ilyen vegyületeket.

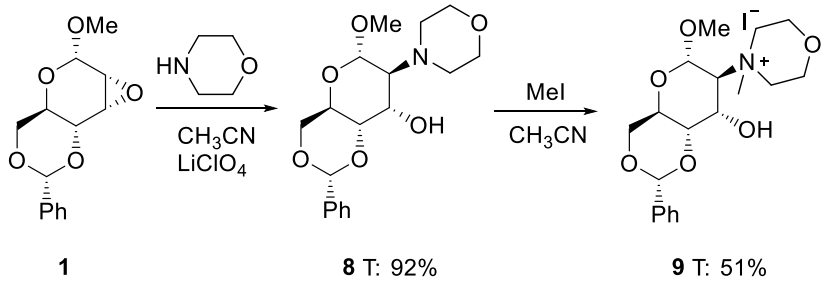
A nitrogénatomot tartalmazó cukor származékok előállításáról részletes irodalom áll rendelkezésre.[6] Egyszerű előállíthatósága[7] és széleskörű felhasználhatósága miatt először a metil-2,3-anhidro-4,6-*O*-benzilidén-α-D-allopiranozidot (**1**) választottam kiindulási anyagként. Az **1** vegyületet butil-aminnal reagáltatva a gyűrűnyitás regio- és sztereoszelektíven ment végbe (1. ábra).[8] Átkristályosítást követően a 2-es helyzetben nitrogénatomot tartalmazó **2** altropiranozid származékhoz jutottam jó termeléssel (76%). Innen a szintézis három úton folytatódott (1. ábra). Két esetben a szabad 3-as OH-csoportot szelektíven alkileztem ekvivalens mennyiségű etil-bromiddal, illetve benzil-bromiddal, nátrium-hidrid bázis jelenlétében, THF-ban, jó termeléssel (68% és 75%). A harmadik esetben szabadon maradt a 3-as hidroxilcsoport. Az így kapott három származékot végül metil-jodiddal alakítottam negyedrendű ammóniumsóvá. A kvaternerezési reakció acetonitrilben, kálium-karbonát savmegkötő jelenlétében mind a három esetben közel kvantitatív termeléssel (92-98%) játszódott le. További alkilező szerekkel (benzil-bromid, etil-bromid, allil-bromid) is kísérletet tettem a kvaternerezésre, de valamennyi esetben csak tercier aminok képződtek.

1. ábra



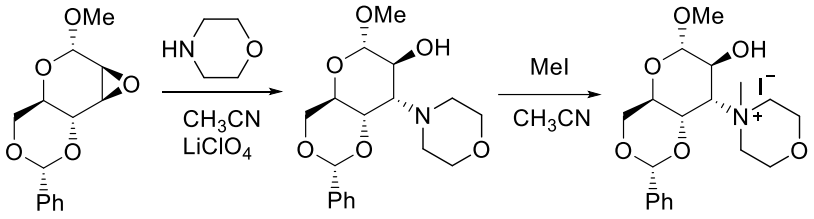
Az **1** anhidro-allopiranozid gyűrűnyitását morfolinnal is elvégeztem (2. ábra). Átkristályosítás után 92%-os termeléssel jutottam a **8** altropiranozidhoz. Ezt a vegyületet szintén metil-jodiddal sikerült negyedrendű ammónium sóvá alakítanom 51%-os termeléssel.

2. ábra



A **9** vegyülethez hasonló, a 3-as helyzetben morfolin egységet tartalmazó **12** kvaterner sót is előállítottam (3. ábra). Ahhoz, hogy a 3-as pozícióba tudjak nitrogénatomot elhelyezni, az **1** allopiranozid helyett a metil-2,3-anhidro-4,6-*O*-benzilidén-α-D-mannopiranozidból (**10**) indultam ki. A gyűrűnyitás ebben az esetben is szelektíven ment végbe. A nukleofil támadása ebben az esetben a 3-as szén atomon történt, de szintén egy altropiranozid-származék képződött. A **11** vegyületet 94%-os termeléssel kaptam átkristályosítást követően. A nitrogénatom alkilezése ezúttal is metil-jodiddal történt, így a **12** sóhoz jutottam.

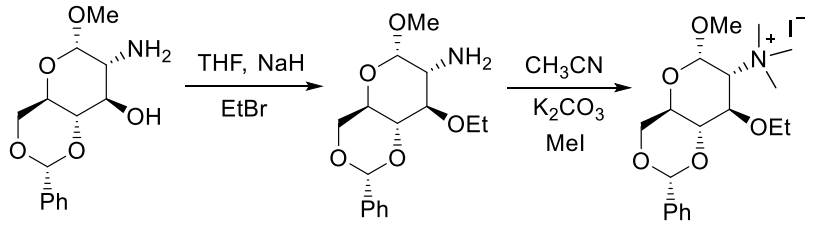
3. ábra



10 **11** T: 94% **12** T: 60%

További célul tűztem ki glükóz alapú kvaterner ammóniumsók szintézisét is. Irodalmi módszereket követve négy lépésben állítottam elő a **13** intermediert, [9] melyet THF-ban szelektíven *O*-alkileztem etil-bromiddal. Végül a primer aminocsoportot metil-jodiddal alkileztem, így jó hozammal (90%) jutottam a **15** glükóz alapú ammóniumsóhoz.

4. ábra

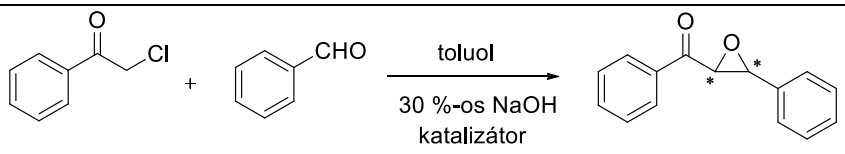


13 **14** T: 97% **15** T: 90%

Az előállított hat új katalizátor hatását különböző folyadék-folyadék, illetve szilárd-folyadék kétfázisú, fázistranszfer reakcióban teszteltem. A szintézisek során 10 mol% katalizátort alkalmaztam. A nyerstermékeket preparatív VRK lapon tisztítottam. Az enantiomerfelesleget fajlagos forgatóképesség, vagy királis HPLC méréssel határoztam meg.

Az egyik ilyen modellreakció az α-klóracetofenon (**16**) és benzaldehid (**17**) Darzens-kondenzációja volt. A kísérletek eredményeit az 1. táblázatban foglaltam össze. Megállapítható, hogy az előállított ammóniumsók jól működtek mint fázistranszfer katalizátorok. A **18** epoxiketon valamennyi esetben közepes és jó termeléssel (43-78%) keletkezett, azonban jelentős enantioszelektivitást nem tapasztaltam. A legjobb elért enantiomerfelesleg érték 11 %-os volt a **9** katalizátor alkalmazásával.

1. táblázat



16 **17** **18**

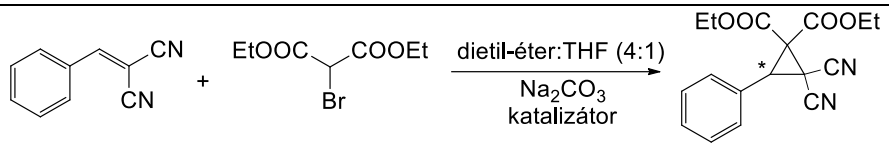
Katalizátor	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	ee (%)[a]
3	2	43	9 (2*S*, 3*R*)
6	0,5	73	8 (2*S*, 3*R*)
7	0,5	71	4 (2*S*, 3*R*)
9	1,5	65	11(2*S*, 3*R*)
12	1,5	78	9 (2*R*, 3*S*)
15	0,5	69	5 (2*R*, 3*S*)

[a]: fajlagos forgatóképesség alapján

Szilárd-folyadék kétfázisú modellreakciónak benzilidén-malonitril (**19**) és dietil-brómmalonát (**20**) ciklopropángyűrű képződésével járó reakcióját választottam. A szintetizált kvaterner sók alapvetően hasonló

hatást mutattak, mint a folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben. A **21** terméket valamennyi esetben sikerült jó termeléssel (73-90%) előállítanom, azonban a kiváltott aszimmetrikus indukció mértéke kicsi volt (5-15% ee).

2. táblázat



19 **20** **21**

Katalizátor	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	ee (%)[b]
3	24	82	12
6	5	73	10
7	4	86	5
9	24	90	15
12	24	85	9
15	6	81	7

[b]: királis HPLC alapján

Összefoglalásként elmondható, hogy sikeresen előállítottunk hat új, altróz, illetve glükóz alapú ammóniumsót. Ilyen típusú vegyületet először alkalmaztunk sikerrel fázistranszfer katalizátorként. Eddig az előállított kvaterner sók nem bizonyultak hatásos enantioszelektív katalizátornak, azonban a kísérleti körülmények optimalizálása és a katalizátorok tesztelése további modellreakciókban még jelenleg is folyamatban van. Az aszimmetrikus szintéziseken kívül az új ammóniumsók antibakteriális hatását is vizsgáljuk Escherichia coli BL 21-es törzsön.

Irodalomjegyzék

[1] A. S. Henderson, J. F. Bower, M. C. Galan; *Org. Biomol. Chem.* **2016** (14) 4008-4017.
[2] A. M. F. Phillips, *Eur. J. Org. Chem.* **2014** (33) 7291-7303.
[3] P. Bakó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, *Periodica Polytechnica* **2015** (59) 51-58.
[4] C. Gan, H. Wang, Z. Zhao, B. Yin; *J. Surf. Det.* **2014** (17) 465-470.
[5] T. Muhizi, S. Grelier, V. Coma; *J. Agric. Food Chem.* **2009** (57) 8770-8775.
[6] P. Collins, R. Ferrier: *Monosaccharides: Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, Wiley **1995** 217-230.
[7] N. K. Richtmeyer: *Methods in carbohydrate Chemistry* **1962** Vol. I. 107.
[8] J. M. Vega, J. I. Candela, M. Vega, F. I. Guerra; *Carbohydrate Research,* **1995** (279) C5-C8
[9] N. Goyal, S. Cheuk, G. Wang, *Tetrahedron* **2010** (66) 5962-5971.

AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTÉRIUMA ÚNKP-18-3 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

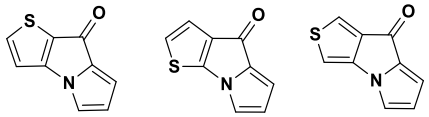
TIENOPIRROLIZINONOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA

Szarka Gerda[1], Hergert Tamás[1], Mátravölgyi Béla[1], Faigl Ferenc[1]

[1]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Az elmúlt évtizedek során egyre nagyobb figyelmet fordítottak a fluorazon és származékainak vizsgálatára, jelentős biológiai aktivitásuk és fotokémiai tulajdonságaik miatt. A fluorazon számtalan kedvező tulajdonságainak következtében hasonló szerkezetű vegyületek kémiáját és biológiai aktivitását is elkezdték tanulmányozni. Ekkor fedezték fel a tienopirrolizinon struktúra biológiai jelentőségét, ugyanis a tumorsejtek növekedését gátolva új lehetőségeket nyújtanak a kemoterápia területein belül.[1]

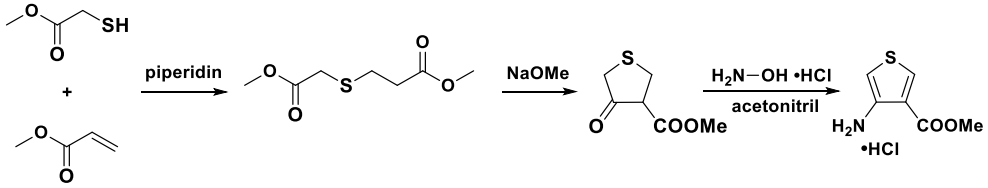
1. ábra: Tienopirrolizinon regioizomerek



Kutatócsoportunk az elmúlt években több jelentős sikert ért el a fluorazonok kémiáját vizsgáló kutatások során. Sikeresen kidolgoztak egy új szintézisutat a triciklusos vegyület előállítására,[2] valamint a fluorazon szelektív β-brómozására.[3]

A munkám során a tienopirrolizinon regioizomerjeinek kialakítási lehetőségeit vizsgálatam a fluorazonokra korábban kidolgozott új szintézisút segítségével. Ehhez először az egyik regioizomer előállításához szükséges kulcsintermedier kialakítását végeztem el egy háromlépéses reakcióút segítségével.[4-5]

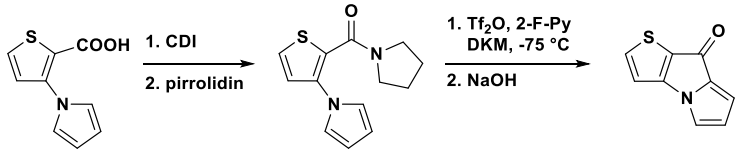
2. ábra: 4-Aminotiofén-3-karboxilát előállítása



Ezt követően az aminotiofén-karboxilát konstitúciós izomerjeiből történő pirrolgyűrű kialakítását Clauson-Kaas reakció segítségével tanulmányoztam. Két esetben sikerült a megfelelő reakciókörülmény és tisztítási módszer meghatározása, valamint ebből az egyik esetben a pirrol-szintézis során nagy mennyiségben keletkezett egy tetramer szerkezetű melléktermék, ami a várt termék és a Clauson-Kaas szintézisben reagensként alkalmazott DMTHF reakciója során alakult ki.

Az észter hidrolízisét követően a későbbi intramolekuláris gyűrűzáráshoz szükséges karboxilcsoport aktiválását savamid formájában valósítottam meg. Majd a triciklusos vegyületet szupersav segítségével alakítottam ki egy enyhén bázikus segédanyag jelenléte mellett.

3. ábra: A triciklusos vegyület kialakítása



A kialakított tienopirrolizinont NBS-sel reagáltattam olyan körülmények alkalmazásával, melyekkel sikerült szelektíven, nagy tisztasággal előállítani a β-halogénezett és α,β-dihalogénezett származékokat.

[1] V. Lisowski, S. Léonce, L. Kraus-Berthier, J. Sopková-de Oliveira Santos, A. Pierré, G. Atassi, D. H. Caignard, P. Renard, S. Rault: *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004** (47), 1448-1464

[2] B. Mátravölgyi, T. Hergert, E. Bálint, P. Bagi, F. Faigl: *The Journal of Organic Chemistry*, **2018** (83), 2282-2292

[3] F. Faigl, B. Mátravölgyi, Sz. Deák, T. Holczbauer, M. Czugler, L. Balázs, I. Hermecz: *Tetrahedron Letters*, **2012** (68), 4259-4266

[4] S. Wang, K. Fang, G. Dong, S. Chen, et al: *Journal of Medicinal Chemistry*, **2015** (58), 6678-6696
[5] J. M. Barker, P. R. Huddleston, M. L. Wood: *Synthetic Communicatons*, **2002** (32), 2565-2568

GLÜKOZIL-, ÉS *N*-ACETIL-GLÜKÓZAMINIL-TRANSZFERÁZ INHIBITOROK SZINTÉZISE TIOLADDÍCIÓS REAKCIÓVAL

Debreczeni Nóra,[1] Borbás Anikó[1]

[1] DE-GYTK, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

A sejtfelszíni oligoszacharidok fontos szerepet töltenek be a rákos folyamatok kialakulásában, valamint a virális és bakteriális fertőzések kezdeti lépései során. Mivel ezen oligoszacharidok bioszintézisében kulcsszerepet játszanak a különböző glikoziltranszferáz enzimek, ezért a glikoziltranszferáz-gátlók, mint potenciális rákellenes és antimikrobiális hatóanyagok kutatása intenzíven folyik. A Gyógyszerészi Kémia Tanszék egyik új kutatási területe donor-szubsztrát analóg glikozil transzferáz inhibitorok előállítása.

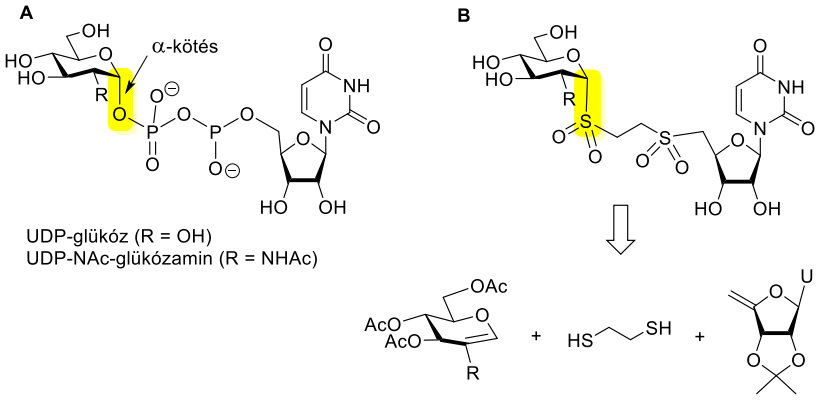
A glikozil-transzferázok (GT) olyan enzimek, amelyek természetes glikozidos kötéseket alakítanak ki. Katalizálják a szacharid molekularészek átvitelét egy aktivált glikozil donorról (cukor-nukleotidról) egy nukleofil glikozil akceptorra, amely lehet oxigén, szén, nitrogén, vagy kén heteroatomot tartalmazó molekula.[1] Az ilyen enzimeket Leloir enzimeknek is nevezzük.

A GT-ok a glikozilcsoportok átvitelét a nukleofil akceptorra retenciós vagy inverziós módon katalizálják. Retenció esetén az új glikozidos kötésben az anomer szén térállása – a donor szubsztrátot tekintve – változatlan marad, inverziónál viszont a glikozidos kötés eltérő konfigurációjú lesz a cukor-nukleotidhoz képest.

A glikozil-transzferáz inhibitorok csoportosításakor három osztályt különböztetünk meg: akceptor-, donor-, és biszubsztrát analógokat. Az akceptor-szubsztrát analógok az enzim aktív részéhez kötődnek a természetes akceptorral versengve, így megelőzik az akceptorra történő glikozil transzfert. A donor-szubsztrát analógok nukleozid-difoszfát/monofoszfát molekularészeket vagy ezek mimetikumait tartalmazzák, amelyek alapvető fontosságúak az enzimhez való kötődés során. A glikozil donor vagy átmeneti állapot analógok megelőzik vagy legalábbis késleltetik a glikozil-átvitelt. A biszubsztrát analógok mind az akceptor, mind pedig a donor szubsztrát molekularészeit tartalmazzák, ezért ez a típus a legaktívabb és legnagyobb szelektivitású glikozil-transzferáz inhibitor.[2]

Az irodalomból ismert inhibitorok terápiás hasznosíthatósága korlátozott, mivel erősen hidrofil természetük és negatív töltésük miatt *in vivo* rossz farmakokinetikai tulajdonságúak. Munkánk célja olyan donor-szubsztrát típusú glükozil-, és *N*-acetil-glükózaminil transzferáz inhibitorok előállítása volt, amelyekben a természetes difoszfátészter kötés helyett egy etilén-diszulfon kötőelem kapcsolja össze a cukor egységet a nukleoziddal. A szulfoncsoport az ionos foszfátészter bioizoszterjének tekinthető, de töltést nem hordoz, ezért a tervezett vegyületek gyógyszerfejlesztésre alkalmasabbak lehetnek, mint az eddig előállított ionos származékok. A célvegyületeket acetil csoportokkal védett 2-acetoxi-D-glükál és 2-acetamido-glükál, 4'-exometilén-uridin és etánditiol építőelemekből kiindulva, fotoiniciált tioladdíciós reakciók (tio-click reakció) alkalmazásával terveztük előállítani (**1. ábra**).

1. ábra. A glükozil- és NAc-glükózaminil transzferázok aktivált donor-szuszbtrátumai (**A**); a tervezett szubsztrátanalóg inhibitorok szerkezete és retroszintetikus analízise (**B**)

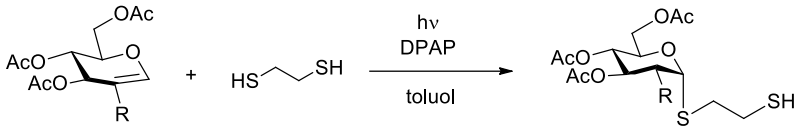


Mivel a természetes donor szubsztrátumban a glükóz egységekhez α-glükozidos kötéssel kapcsolódik a foszfátészter csoport, ezért az inhibitorokban is α-kötéssel kívántuk a hídmolekulát a glükóz származékokhoz kötni. Ennek a sztereoszelektív kialakítására kiválóan alkalmas a fotoiniciált tioladdíciós reakció, amellyel a tiol-végcsoportú hídmolekulát a piranózhoz (peracetilezett 2-acetoxi-, vagy 2-acetamido-glükálhoz) konjugálva α-tioglükozid származékot állíthatunk elő. [3-4] Ezt követően az előállított tiolból egy újabb tioladdíciós reakcióúton keresztül kívántuk létrehozni az uridin-tioglikozid konjugátumot: uridin-4'-exomtilén származékkal fotoiniciált

tio-click reakció révén, melyből oxidáció és a védőcsoportok eltávolítása után megkapjuk a kívánt UDP-glükóz és UDP-*N*-acetil-glükózamin analógokat.

Első lépésként 2-merkaptoetil hídmolekulát konjugáltunk peracetilezett 2-hidroxi- valamint 2-acetamido-D-glükálhoz α-glikozidos kötéssel (**2. ábra**).

2. ábra

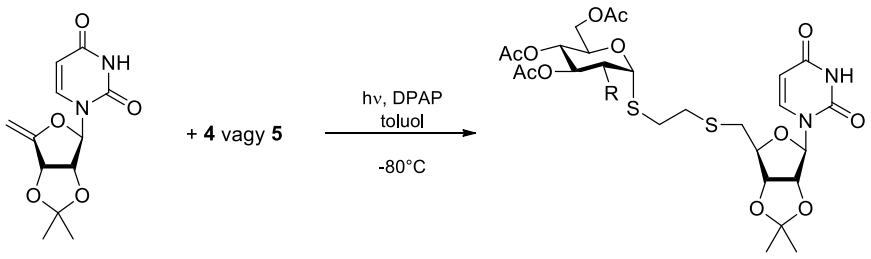


1 R = OAc (0°C) **3**
2 R = NHAc (-80°C)

4 R = OAc (73%)
5 R = NHAc (52%)

Ezek után következett a tiol-végcsoportú hídmolekulával ellátott glükóz és glükózamin uridinhez történő konjugálása (**3. ábra**): az addíció 5'-dezoxi-4'-exometilén-2',3'-*O*izopropilidén-uridin kettős kötésére történt. Korábbi vizsgálataink szerint a nukleozidok exometilén csoportjára történő tioladdíciók szobahőmérsékleten kisfokú sztereoszelektivitást mutatnak, de hűtés hatására jelentős javulás érhető el.[5] Ezért a reakciót -80◦C-on hajtottuk végre, amely során D-*ribo* és L-*lixo* konfigurációjú glükozil-, valamint glükózaminil-uridin sztereoizomerek ~6,5:1 arányú keveréke képződött, amelyeket nem lehetett egymástól elválasztani.

3. ábra

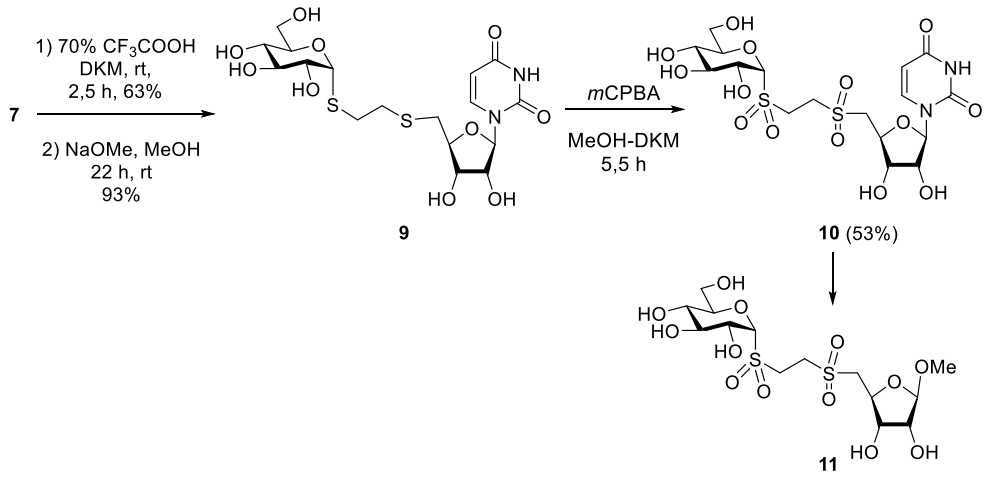


6

7 R = OAc, 6x15 perc, 56%, dr=6.5:1
8 R = NHAc, 4x15 perc, 63%, dr= 6:1

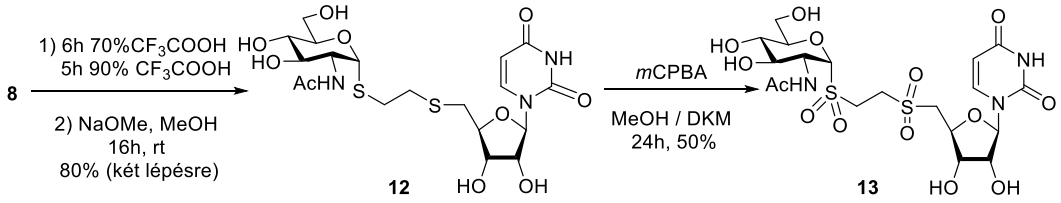
A következő lépés a védőcsoportok eltávolítása volt: elsőként az izopropilidén védőcsoportot távolítottuk el a **7**-es származékról 70%-os trifluor-ecetsav alkalmazásával, ezt követően pedig az acetil csoportok eltávolítására került sor, Zemplén körülmények között (**4. ábra**). Utolsó lépésként pedig oxidáltuk a vegyületünket *m*-klór-perbenzoesav oxidálószer segítségével, ezzel előállítva a megfelelő UDP-glükóz-diszulfon mimetikumát. A vegyületet kb. 90%-os tisztaságban sikerült előállítanunk és karakterizálnunk. Ezt követően azt tapasztaltuk, hogy a glükozil termék (**10**) oszlopkromatográfiás tisztítás közben bomlik. Ezután preparatív rétegen tisztítottuk kis mennyiségekben, Et_3N-tartalmú eluens alkalmazásával, de egységes terméket így sem sikerült izolálni. A kapott elegy MS analízise azt mutatta, hogy a célvegyület ribozid részén metanolízis történt, az uracil aglikon lehasadt, és tömegspektrometriás mérésekkel sikerült kimutatnunk egy metil-ribozid tartalmú bomlástermék képződését. Erre a szokatlan, Et_3N jelenlétében is lejátszódó metanolízisre nem találtunk irodalmi példát, a folyamat mechanizmusát még tanulmányozzuk.

4. ábra



A másik reakciósor (R=NHAc) esetében szintén az előbbiekhez hasonló módon távolítottuk el a védőcsoportokat, majd utolsó oxidációs lépésében – az előzetes tapasztalatokból okulva – nem alkalmaztunk oszlopkromatográfiát (**5. ábra**). Az oxidálószerek jelentős részét sikerült szűréssel eltávolítani a reakcióelegyből, és ezt követően az anyag vizes oldatát még DKM-nal extraháltuk, hogy a *m*CPBA maradékoktól megszabaduljunk.

5. ábra



A jövőben tervezzük a szabad származékok biológiai hatásvizsgálatát.

[1] G.J. Williams, J.S. Thornson, *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, **2009** (76) 55-119.

[2] K.-H. Jung, R. R. Schmidt, *Glycosyltransferase Inhibitors in Carbohydrate-based Drug Discovery*, Ed. C-H. Wong, **2003** 609-653, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

[3] L. Lázár, M. Csávás, M. Herczeg, P. Herczegh, A. Borbás, *Organic Letters*., **2012** (14) 4653-4650.

[4] D. Eszenyi, V. Kelemen, F. Balogh, M. Bege, M.a Csávás, P. Herczegh, A. Borbás, *Chemistry-A European Journal*. **2018** (24) 4532 –4536.

[5] M. Bege, I. Bereczki, M. Herczeg, M. Kicsák, D. Eszenyi, P. Herczegh, A. Borbás, *Organic & Biomolecular Chemistry.*, **2017** (51) 4383-4385.

CIKLOALKADIÉNEK SZELEKTÍV FUNKCIONALIZÁLÁSAI NITRIL-OXIDOK 1,3-DIPOLÁROS CIKLOADDÍCIÓJÁVAL

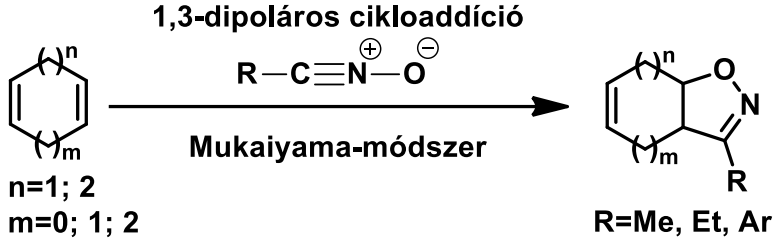
Benke Zsanett Amália[1]

[1]*SZTE GYTK, Gyógyszerkémiai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.*

A háromdimenziós királis információkban gazdag kismolekulák sajátos szerkezeti tulajdonságaiknak illetve kémiai diverzitásuknak köszönhetően a gyógyszerkutatás egyik fontos alapját képezik. Egy adott kismolekula biológiai aktivitása szorosan összefügg annak háromdimenziós szerkezetével.

Az izoxazolingyűrű, valamint a funkcionalizált izoxazolinváz számos baktériumellenes, antifungális, gyulladáscsökkentő, tumorellenes hatású gyógyszerek komponensei. [1] Továbbá az izoxazolin-származékok hasznos intermedierek lehetnek számos bioaktív molekula, mint például a vírusellenes Peramivir gyógyszer előállításában. [2] Ezért az izoxazolinvázas vegyületek szintézisei, illetve ezek továbbalakításai fontos helyet foglalnak el a szintetikus kémia területén. [3]

Kutatómunkánk során célul tűztük ki aliciklusokkal kondenzált izoxazolinszármazékok szintéziseit megvalósítani. A szintéziseket a kereskedelmi forgalomban kapható, különböző tagszámú és típusú ciklusos diénekre történő nitril-oxidok cikloaddíciójával végeztük el, a cikloaddíciós reakciók regioszelektivitásának illetve kemoszelektivitásának tanulmányozásával. A nitril-oxidokat *in situ* primer-nitroalkánokból Mukaiyama-módszerrel generáltuk.



Az előállított telítetlen, biciklusos isoxazolin származékok a heterogyűrű nyitásával további átalakításokhoz prekurzorként is szolgálhatnak, valamint a C-C kettős kötés további funkcionalizálásokra is lehetőséget nyújt.

[1] K. A. Kumar, M. Govindaraju, N. Renuka, G. V. Kumar, *J. Chem. Pharm Res.* 2015 (7) 250-257.
[2] E. Erba, C. La Rosa, *Tetrahedron*, 2016 (72) 7975-7981.
[3] M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron*, 2016 (72) 1603-1644.

AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTÉRIUMA UNKP-18-3 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

BOROIZOKINOLINOK ÉS ALKALMAZÁSUK

Sóvári Dénes[1,3], Kormos Attila[2], Ábrányi-Balogh Péter[1,3]

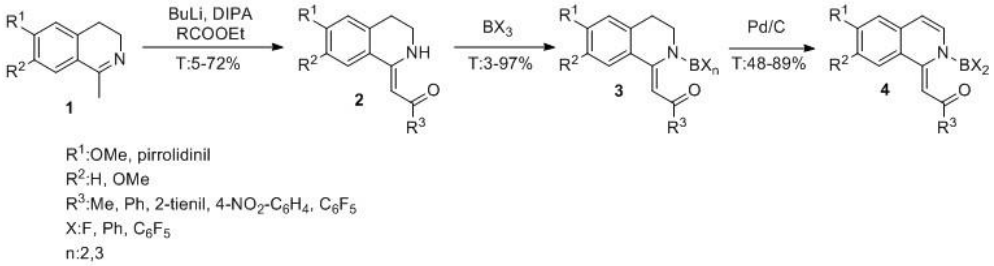
[1] MTA-TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
[2] MTA-TTK Kémiai Biológia Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
[3] BME-VBK Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

Biológiai rendszerekben a fehérjék szelektív jelölése fluoreszcens vegyületek segítségével jelentős feladatot ad az alapkutatást végzők számára. A jelölővegyületek között elterjedtek a bórtartalmú molekulák, amelyek közül kiemelésre méltó a BODIPY vegyületcsalád,[1] illetve a boranilok.[2] Előbbiek szélesebb körben alkalmazottak, de a felhasználhatóság szempontjából lényeges Stokes-eltolódásuk kisebb, mint a boraniloknak és borokinolinoknak,[3] ezért ezt a vegyületcsaládot választottuk célmolekuláink alapjául.

Kutatócsoportunkban ismert CB2 receptor agonistákkal analóg vegyületeket felhasználva „boro-izokinolinok" előállítását tűztük ki célul. Vizsgáltuk az egyes szubsztituensek fluroeszcenciás tulajdonságokra gyakorolt hatását.

Kutatómunkánk során előállítottunk egy 21 tagú vegyületcsaládot (**3,4**) (**1. ábra**). A vegyületek közül öt mega-Stokes eltolódással rendelkezik, ami különösen kedvező a későbbi alkalmazhatóság szempontjából. A legnagyobb intenzitással emittáló vegyületek esetén meghatároztam a kvantumhasznosítási tényezőt (Φ_F), moláris abszorpciós koefficienst (ε) és az ezekből meghatározható relatív fényességet. Továbbá a legkedvezőbb tulajdonságúnak ítélt származéknak vizsgáltuk a fotostabilitást is.

1. ábra A boroizokinolin vegyületcsalád előállítása.



Ezután különböző felhasználási területeket kerestünk a boroizokinolinoknak. Elsőként acetil-ciszteinnel sikerült kapcsolnunk, majd kemodoziméterek előállítását tűztük ki célul. Fluorid, cianid ionok és palládium detektálására alkalmas fluoreszcens molekuláris tesztvegyületeket állítottunk elő, majd vizsgáltuk azok aktivitását és szelektivitását.

[1] A. Loudet, K. Burgess *Chem. Rev.* **2007** (107) 4891–4932.
[2] D. Frath, S. Azizi, G. Ulrich, P. Retailleau, R. Ziessel *Org. Lett.* **2011** (13) 3414–3417.
[3] S. M. Elbert, P. Wagner, T. Kanagasundaram, F. Rominger, M. Mastalerz *Chem. Eur. J.* **2017** (23) 935–945.

ANYAGTUDOMÁNY

PLA ÉS PLGA NANORÉSZECSKÉK SZERKEZETÉNEK ÉS KAPSZULÁZÁSI HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

Varga Norbert[1], Hornok Viktória[1,2], Janovák László[1], Dékány Imre[1,3], Csapó Edit[1,3]

[1]Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, Rerrich Béla tér1., Szeged, H-6720, Magyarország
[2]MTA Prémium Posztdoktori Kutatói Program
[3]MTA-SZTE Biomimetikus Rendszerek Kutatócsoport, Orvosi Vegytani Intézet, Általános Orvostudományi kar, Dóm Tér 8., H-6720, Magyarország

Napjainkban a poli(laktid-co-glikolid) (PLGA) az egyik leggyakrabban alkalmazott biopolimer a hatóanyag hordozó rendszerek területén[1,2]. Ennek oka a jó biokompatibilitása, könnyű kezelhetősége és a viszonylag olcsó ára. A PLGA egyik lényeges sajátossága, hogy a monomer arányok változtatásával a hidrofilitása szabályozható, mely révén a kapszulázási hatékonyságát és a hatóanyag leadási képességét befolyásolni tudjuk. A mikro- és nanoméretű PLGA részecskék előállítására már számos módszer ismert (pl. dupla emulziós eljárás, emulziós-oldószer-elpárologtatásos és kisózásos módszerek)[3]. Mindezek mellett az egyik leggyakrabban alkalmazott eljárás a nanoprecipitáció. A módszer előnye, hogy könnyen kivitelezhető és lehetőséget nyújt viszonylag kicsi, kb. 200 nm alatti átlag átmérőjű részecskék előállítására. Az irodalomban nagyrészt a kapszulázási hatékonyságra ill. a hatóanyag felszabadulás kinetikájának tanulmányozására fókuszálnak és figyelmen kívül hagynak olyan fontos kísérleti paraméterek vizsgálatát, mint a hordozó és a hatóanyag hidrofilitásnak, az oldószereknek, illetve a stabilizátoroknak a részecske szerkezetére és a kapszulázási hatékonyságra gyakorolt hatását.

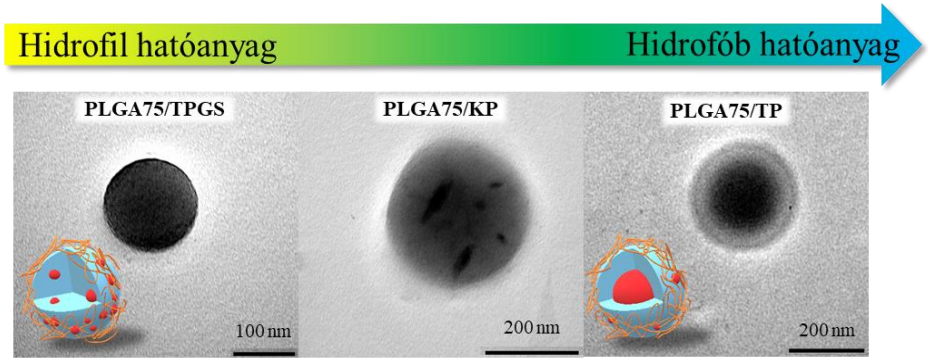
Mindezeket figyelembe véve a munkánk célja a nanoprecipitációs módszerrel előállított PLGA nanorészecskék szerkezeti és kapszulázási tulajdonságainak vizsgálata a szintéziskörülmények és a hatóanyagok hidrofilitásának függvényében.

A vizsgálatoknál alkalmazott polilaktidot (PLA) és PLGA kopolimereket (PLGA65, ahol a laktid:glikolid arány 65:35, PLGA75, ahol laktid:glikolid arány 75:25) gyűrűnyitásos polimerizációval (ROP) állítottuk elő. A polimereken elvégzett IR spektroszkópiás és differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) mérések alapján a polikondenzációs reakció sikeresen lejátszódott. A szintézis során kis molekulatömeg-szórással rendelkező PLGA kopolimereket állítottunk elő, amit a dinamikus fényszórás méréssel (DLS) meghatározott molekulatömegek és a polimerek kicsapásával kapcsolatos mérések is alátámasztanak.

Az előállított kopolimerekből kiindulva a nanorészecskék szintézisét különböző stabilizátorok (cetil trimetil ammónium bromid(CTAB), poli(vinil alkohol) (PVA), Pluronic F127) és oldószerek (aceton, 1,4-dioxán) alkalmazása mellett végeztük el. A tapasztalatok azt mutatták, hogy mindkét paraméter egyaránt hatással van a részecskék méretére és stabilitására. A legkisebb részecskeméretet (kb. 190 nm) a Pluronic F127 felhasználása mellett és acetonos szerves fázis esetén kaptuk.

A különböző hatóanyagok (tokoferol polietilén glikol 1000 szukcinát (TPGS), ketoprofén (KP), tokoferol (TP)) kapszulázása során a leghidrofóbabb hatóanyagot (TP) sikerült a legnagyobb hatékonysággal kapszulázni. A regisztrált TEM felvételek alapján elmondható, hogy jól definiált mag-héj szerkezet kialakulása leginkább az erősen hidrofób hatóanyagok kapszulázása esetén alakítható ki (1. ábra). Az eredmények alapján megállapítást nyert, hogy a nanoprecipitációs módszer alkalmazása révén is megvalósítható a mag-héj szerkezetű kompozit kialakítása.

1. ábra: Az előállított PLGA75-alapú, különböző hatóanyagot tartalmazó nanorészecskék TEM felvételei a hatóanyag hidrofilitási sorrendjének megfelelően



Köszönetnyilvánítás

A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) K116323 és GINOP-2.3.2-15-2016-00060 azonosító számú projektjei támogatták. Dr. Hornok Viktória köszöni a MTA Prémium Poszt Doktori Programjának a pénzügyi támogatást. A kutatás a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült (Csapó Edit).

Irodalomjegyzék

[1] É. Kiss, G. Gyulai, Cs. B. Pénzes, M. Idei, K. Horváti, B. Bacsa, Sz. Bősze; *Colloids and Surfaces A,* **2014**, **(**458) 178-186.

[2] C. Fonseca, S. Simões, R. Gaspar; *Journal of Controlled Release,* **2002**, (83) 273-286.

[3] J. Nicolas, S. Mura, D. Brambilla, N. Mackiewicz, P. Couvreur; *Chemical Society Reviews*, **2013**, (42) 1147-1235

PROLINÁT INTERKALÁLÁSA RÉTEGES KETTŐS HIDROXIDOKBA

Dudás Csilla[1], Varga Gábor[1], Sipos Pál[1], Pálinkó István[1]

[1] Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi- és Informatikai Kar, Kémiai Intézet, 6720 Szeged, Aradi Vértanúk tere 1

A munkánk során olyan eljárás kidolgozására tettünk kísérletet, amelyben több rétegben, eltérő térállásban építünk be L-prolinátot CaAl-LDH-ba. Az interkalálás során delaminálási és direkt anioncsere módszereket egyaránt alkalmaztunk. A beépítés sikerességét XRD, FT-IR és SEM módszerekkel bizonyítottuk. A kialakított hordozós katalizátorok katalitikus viselkedését az aceton és különböző aldehidek aszimmetrikus aldolkondenzációjában kívánjuk vizsgálni.

Bevezetés

Az organokatalizátorok fejlesztése és alkalmazása az elmúlt három évtized egyik legjelentősebb kémiai tárgyú kutatási területévé fejlődött. Ez a népszerűség leginkább az egyszerű előállíthatóságnak, valamint nagyon nagyfokú kemo-, illetve sok esetben sztereoszelektivitásnak köszönhető. Az organokatalizátorok fejlesztése nagy ívet futott be az elsőként használt piperidintől[1], az igen összetett és kimagasló szelektivitással rendelkező cinkona alkaloidokig. A királis szintézisek egyik legperspektivikusabb módszere az aszimmetrikus aldol reakcióval megvalósított sztereoszelektív C-C kötés kialakítás.[2] Az organokatalizátorokkal megvalósított intermolekuláris aszimmetrikus aldol reakciót elsőként 2000-ben írták le, amelyben L-prolint használtak királis katalizátorként.[3]

Az L-prolint később sokféle aszimmetrikus reakcióban alkalmazták sikerrel.[4] Ugyanakkor az L-prolin, mint homogén katalizátor kiemelkedő eredményeket mutatott. Hiába alkalmaztak számos szilárd hordozót, nem sikerült megközelíteniük a homogén rendszer aktivitását, illetve szelektivitását.[5] Történtek próbálkozások anioncserélő tulajdonságú, réteges kettős hidroxidokba (LDH) történő beépítésre, amelyek ugyan sikeresek voltak, de csak a hordozó rétegeivel párhuzamosan, egy „sorban" sikerült beépíteni a prolinátot.[6] Ez azért jelentett problémát, mert így nem volt szabad karboxilátcsoport, amin keresztül kötődhetett volna a reakciópartner.

Kísérleti rész

Munkánk során delaminásciós és módosított direkt anioncsere módszereket alkalmaztunk. A kiindulási LDH-kat (CaAl-, MgAl és ZnAl-LDH) minden esetben az együttes lecsapás módszerével állítottuk elő.[7]

A delaminációs kísérletek során N-metil-formamid (NMF) és dimetil-formamid (DMF) oldószerek segítségével kis koncentrációjú (0,05 g/100 cm^3) LDH kolloid oldatokat állítottunk össze. Az újrarétegzés során előbb vizes etanollal, majd az interkalálandó anion ($c_{prolinát}$ = 5×10^{-4} – 1×10^{-2} M) vizes etanolos oldatával hígítottuk a kolloid oldat megfelelő részleteit. A kevertetést követően, centrifugálással kaptuk meg a terméket, melyet etanolos mosással tisztítottunk, és szárítószekrényben, 70 °C-on, 12 órán át szárítottunk.

A módosított direkt anioncsere során, az irodalomban már leírt dodecil-szulfát anionokat interkaláltunk első lépésben az LDH-k rétegei közé[8], majd ezeket cseréltük prolinát ionokra, ugyanazt a koncentráció-tartományt alkalmazva, mint a delamináció során. Az anioncsere során víz:etanol:etilénglikol:NaOH (1 M) 1:2:0,1:2 keverékét alkalmaztuk.

A kompozitok elsődleges vizsgálati módszere a porröntgen diffraktometria (XRD) volt. A sikeresnek ítélt kompozitokat infravörös spektroszkópiás (IR) és pásztázó elektron mikroszkópiás (SEM) mérésekkel jellemeztük.

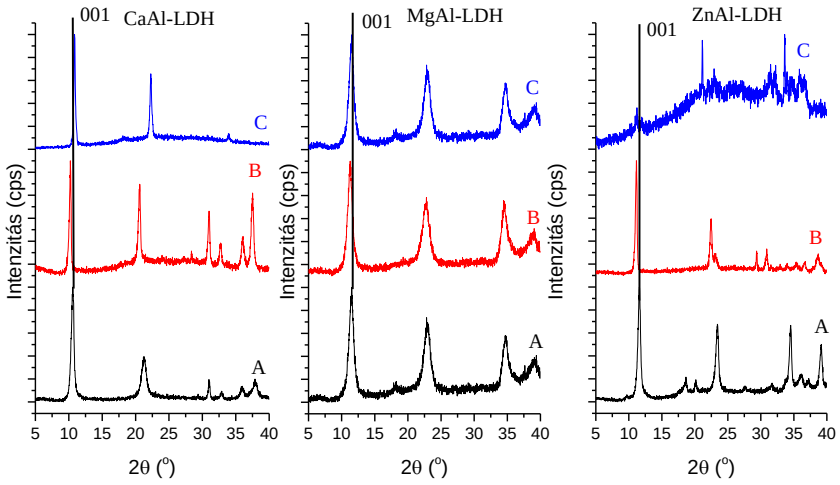
A kompozit katalitikus aktivitását benzaldehid és aceton aldol kondenzációs reakciójában teszteltük. A reakciót gázkromatográfiásan (GC) követtük.

Eredmények és értékelésük

A módosított direkt anioncsere módszerével elértük, hogy a kiindulásinál nagyobb rétegtávolsággal rendelkező, fázistiszta LDH-t szintetizáljunk (1. ábra, „B" diffraktogramok). Ez vélhetően azt jelenti, hogy interkalálás sikeres volt, és a prolinát anionokat sikerült úgy beépíteni a rétegek közé, hogy azok a rétegekkel nem teljesen párhuzamosan épültek be.

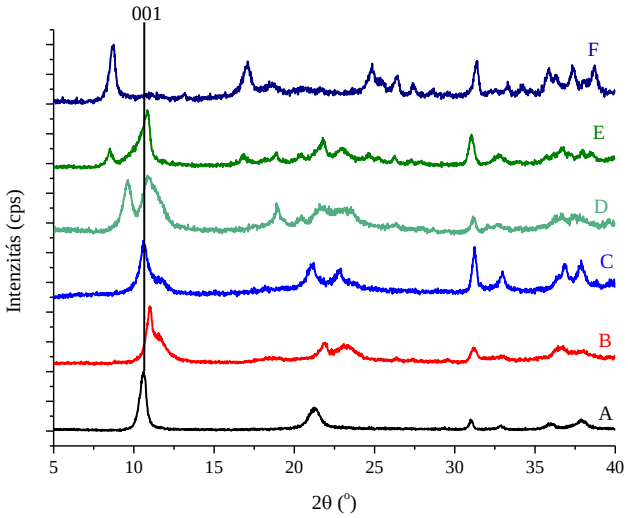
A delaminációs kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy az optimalizált körülmények között, kis anionkoncentrációt alkalmazva mind a CaAl-LDH, mind a MgAl-LDH szerkezete megmaradt, vagyis az újrarétegzés sikeres volt (1. ábra, „C" diffraktogramok). Ugyanakkor érdemes megállapítani, hogy egyik esetben sem nőtt számottevően a rétegtávolság, mivel az LDH-ra jellemző reflexiók (001, 002 stb.) nem tolódtak el. A ZnAl-LDH esetében jól látható, hogy az interkalálási kísérletek végeztével nem kaptuk vissza a réteges szerkezetet, a kísérlet egészen biztosan sikertelen volt.

1. ábra: A direkt anioncsere és delaminációs módszerek összehasonlítása: A: NO_3-LDH, B: kompozit a direkt anioncsere után, C: kompozit az újrarétegzés után; $c_{prolinát}$= 7,5×10^{-4} M.



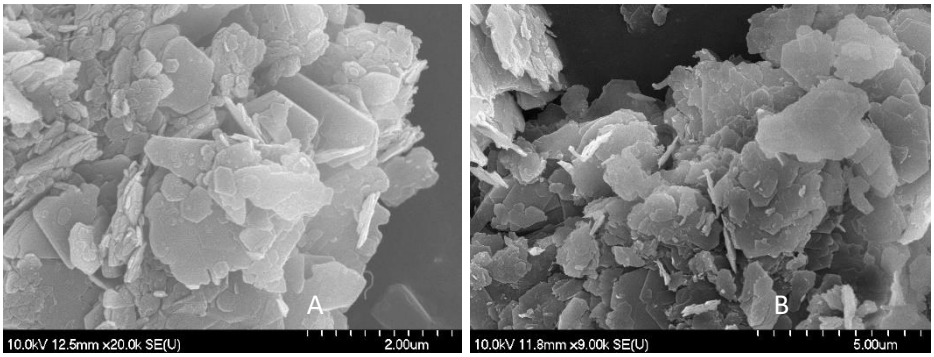
A delaminációs kísérletek során megvizsgáltuk az interkalálás koncentrációfüggését mind CaAl-, mind MgAl-LDH esetében. A CaAl-LDH kompozitok esetében jól látható, hogy növelve az anionkoncentrációt egyre nagyobb rétegtávolsággal rendelkező kompozitok alakultak ki (2. ábra). Ez a 10^{-2} M koncentrációtartományig igaz (2. ábra, „F" diffraktogram), az ennél nagyobb koncentrációtartományokban már nem alakult vissza az LDH szerkezet a delaminálást követően. Az azonban megállapítható, hogy 1,0×10^{-2} M prolinát koncentrációt alkalmazva fázistiszta LDH-t kaptunk, amelynek a rétegtávolsága lényegesen nagyobb, mint a kiindulási nitráttartalmú kettős hidroxidé. Tehát az interkalálás vélhetően sikeres volt és a prolinát ionok több „sorban" épültek be a rétegek közé.

2. ábra: A prolinát beépítés koncentrációfüggése: A: CaAl–NO_3-LDH, $c_{prolinát}$ = 2,5×10^{-4} M (B), 7,5×10^{-4} M (C), 2,5×10^{-3} M (D), 7,5×10^{-3} M (E), 1,0×10^{-2} M (F).



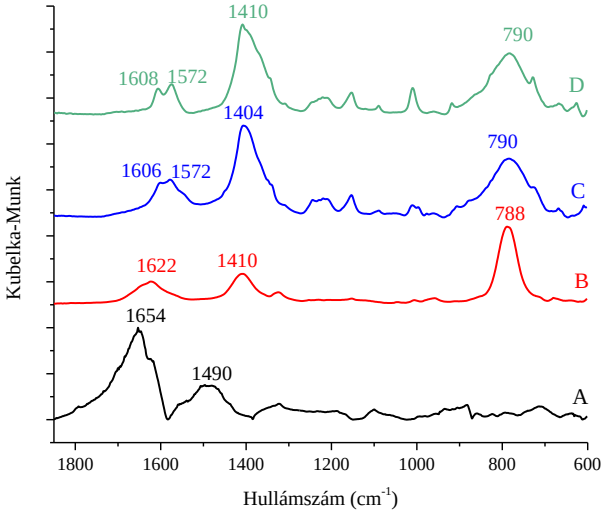
Az előállított kompozitok SEM felvételein csak az LDH-kra jellemző hexagonális morfológiával találkozhatunk (3. ábra). Nem látható semmilyen szerves anyagra vagy egyéb amorf szerkezetre utaló elem sem. Ez közvetetten azt is bizonyítja, hogy nem történt számottevő felületi megkötődés.

3. ábra: SEM felvételek: A: CaAl–prolinát-LDH, B: MgAl–prolinát-LDH.



A különböző LDH-k (feltételezhetően) sikeresen módosított kompozitjainak IR spektrumain az LDH-ra jellemző rezgések mellett megjelentek a prolinátra jellemző abszorpciós sávok is (4. ábra). Ezek bizonyítják a szerves anyag jelenlétét. A sávok csökkent számából arra következtettünk, hogy a prolinát a rétegek közé interkalálódott, és nem történt számottevő felületi megkötődés. Összehasonlítva a Na-prolinát IR spektrumát a ZnAl–prolinát-LDH spektrumával, szembeötlő, hogy az aminosav anionjának karboxilátrezgései eltolódtak a kisebb hullámszámok irányába, ami bizonyítja a sikeres megkötődést. Ami még fontosabb bizonyíték, hogy a sikeresen delaminált és újrarétegzett LDH-k esetében több (eltolódott) karboxilátrezgés is megfigyelhető. Vagyis valószűleg a prolinát több „sorban” épült be a rétegek közé és így különböző a karboxilátcsoportok hozzájárulása a töltéskompenzációhoz.

4. ábra: A kompoziok IR spektrumai: A: Na-prolinát, B: ZnAl–prolinát-LDH, C: MgAl–prolinát-LDH, D: CaAl–prolinát-LDH.



Mindhárom kompozit aktívnak bizonyult az aldol kondenzációs reakcióban (1. táblázat). A ZnAl–prolinát-LDH kompozit rendelkezett a legkisebb aktivitással, ami vélhetően a prolinát nehezen hozzáférhető karboxilátcsoportjaival magyarázható. Összehasonlítva az irodalmi adatokkal, a másik két rendszer aktivitása azonban kiemelkedően magas volt. Érdemes kiemelni, hogy a reakciók hozzáadott oldószer nélkül is végbementek, ami zöld kémiai szempontból igen fontos tapasztalat.

1. táblázat: A prolinát-tartalmú kompozitok katalitikus aktivitása az aldol kondenzáció során; reprodukálhatóság.

Kompoziotok	Konverzió (%)	Konverzió (%) (2)	Konverzió (%) (3)
CaAl–prolinát-LDH	91	90	91
MgAl–prolinát-LDH	84	86	83
ZnAl–prolinát-LDH	79	74	77

Összefoglalás

Munkánk során sikerrel interkaláltunk prolinát anionokat különböző réteges kettős hidroxidokba. Ezt, az eddigi irodalmi eredményektől eltérően, sikerült úgy kiviteleznünk, hogy a prolinát ionok ne a rétegekkel párhuzamosan épüljenek be. Ennek azért van jelentősége, mert a katalitikus aktivitás szempontjából fontos a karboxilátcsoportok hozzáférhetősége. Ezt a tényt bizonyította, hogy katalitikus aktivitás szempontjából lényegesen jobban működtek azok a kompozitok, amelyek több „szabadabb" karboxilátcsoporttal rendelkeznek.

Köszönetnyilvánítás

Jelen kutatás az NTP-NFTÖ-18-B-0025 azonosítószámú pályázat segítségével valósult meg.

Irodalomjegyzék

[1] E. Knoevenagel; *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1898 (**31.3) 2596–2619
[2] R.M. Pollack, S.J. Ritterstein; *Journal of the American Chemical Society*, **1972** (94) 5064–5069
[3] B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas; *Journal of the American Chemical Society*, **2000** (122) 2395–2396
[4] C. Zhi, J. Wang, B. Luo, X. Li, X. Cao, Y. Pana, H. Gu; *RSC Advances*, **2014** (4) 15036–15039
[5] F. Calderon, R. Fernandez, F. Sanchez, A. Fernandez-Mayoralas; *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2005** (347) 1395–1403
[6] Z. An, W. Zhang, H. Shi, J. He; *Journal of Catalysis*, **2006** (241) 319–327
[7] A.I. Khan, D. O'Hare; *Journal of Materials Chemistry*, **2002** (12) 3191–3198
[8] W. Chen, L. Feng, B. Qu; *Chemistry of Materials*, **2004** (16) 368–370

VASTARTALMÚ KAOLINIT FELÜLETMÓDOSÍTÁSA ÉS ALKALMAZHATÓSÁGA MODELL VÍZSZENNYEZŐ ELTÁVOLÍTÁSÁBAN

Győrfi Katalin[1], Zsirka Balázs[1], Vágvölgyi Veronika[2], Horváth Erzsébet[1], Kristóf János[2]

[1] Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Környezetmérnöki Intézet
H-8200 Veszprém, Egyetem utca 10, Magyarország
[2] Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Analitikai Kémia Intézeti Tanszék
H-8200 Veszprém, Egyetem utca 10, Magyarország

Az utóbbi évtizedben egyre nagyobb igény mutatkozik az olcsó, könnyen hozzáférhető, természetes katalizátorok alkalmazására a környezeti károk megelőzése és elhárítása során. Az 1:1 típusú agyagásványok fotokémiai aktivitása új, alternatív megoldást kínálhat a környezeti technológiákban. Az agyagásványok felületmódosítása valamint a tetraéder-oktaéder (TO) rétegkomplexumok exfoliálhatósága befolyásolja a fotokémiai aktivitást, azonban jelenleg még nem tisztázott a szerkezeti/felületi hibahelyek és az ásványos szennyezők jelenlétének aktivitásra gyakorolt hatása.

A kutatás célja egy magas vastartalmú (7 m/m%), rendezett kristályszerkezetű, különbözőképpen felületmódosított kaolin fotokémiai aktivitásának vizsgálata volt. A kaolin-felület vastartalmát tömény és 5M koncentrációjú sósavas kezeléssel állítottuk be. A savas kezelés hatására hibahelyek alakultak ki a szerkezetben. A TO rétegkomplexumok exfoliációját csereinterkalációval, az érzékenyítést ezüst nanorészecskék felületre történő deponálásával végeztük. A magas hatásfokkal kivitelezhető (csere)interkalációs folyamat ellenére az exfoliáció hatásfoka rendkívül alacsony volt, amely feltételezésünk szerint a vas-szennyezés következménye. Az interkalációs reagensek felületről történő eltávolítása tovább növelte a visszarendeződés mértékét.

A szerkezeti és morfológiai változások nyomon követéséhez nagyműszeres analitikai módszereket alkalmaztunk (XRD, TG/DTG, FTIR-ATR, fajlagos felület és porozitás vizsgálat, SEM). A felületmódosított minták fotokémiai aktivitását oxálsav tesztvegyület 365nm-es UV fény hatására bekövetkező katalitikus bomlásán keresztül vizsgáltuk. A legjobban teljesítő felületmódosított agyagásvány minták katalitikus hatékonysága összemérhető egy kereskedelmi forgalomban kapható Degussa P25 TiO2 katalizátor aktivitásával.

A munka pénzügyi hátterét a GINOP-2.3.2-15-2016-00016 (társfinanszírozó a Széchenyi 2020 program) számú projekt biztosította.

Ca_2Al RÉTEGES KETTŐS HIDROXID NANOREAKTORKÉNT TÖRTÉNŐ FELHASZNÁLÁSA LEVULINSAVVAL TÖRTÉNŐ OXIDÁCIÓS REACIÓBAN

Timár Zita[1], Gulyás Yvette[1], Havasi Viktor[2], Pálinkó István[1], Sipos Pál[3]

[1]Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar, Szerves Kémiai Tanszék, 6720. Szeged Dóm tér 8, [2]Alkalmazott és Környezetkémiai Tanszék, 6720. Szeged Rerrich Béla tér 1, [3]Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720. Szeged Dóm tér 7

Napjainkban a szerves kémiai szintézisek tervezése, illetve kivitelezése során egyre fontosabbá vált, hogy a reakciók végrehajtása a zöld kémia alapelveinek figyelembevételével történjék. Ezeknek az alapelveknek két nagyon fontos pontja a szelektivitásra való törekvés, illetve környezetbarát oldószerek használata, esetenként pedig, ha ez kivitelezhető, akkor az oldószermentes közeg biztosítása [1,2]. Ezeknek a feltételeknek a megteremtése nem könnyű feladat, de kivitelezhető például olyan réteges szerkezetű anyagok felhasználásával, melyek rétegei közé a reaktánsokat bejuttatva, zárt reakcióteret biztosítva elérhetjük a reakciópartnerek kedvező térállásban történő találkozását, ami nagyban megnöveli a melléktermék-mentes reakciók végbemenetelének esélyét. Ennek a funkciónak a betöltésére kiválóan alkalmas anyagok a réteges kettős hidroxidok, melyek, ahogyan ezt a nevük is mutatja, réteges szerkezettel rendelkeznek, illetve a rétegek között viszonylag könnyen cserélhető anionok találhatók. Ezek a tulajdonságok pedig képessé teszik arra, hogy nanoméretű reaktorként működjék különféle szerves kémiai reakciókban [3,4].

Jelen munka során egy igen sokat tanulmányozott, és sokféle falhasználási móddal rendelkező [5] (gyógyszeripari termékek, lágyítók és adalékanyagok prekurzora, bio-üzemanyagok előállításának alapanyaga, észtereinek alkalmazása oldószerként, valamint édesítőszerként) vegyület, a levulinsav interkalációs, illetve oxidációs reakcióinak a végrehajtását tűztük ki célul.

A kísérleti munka első lépése a levulinsav interkalálása volt Ca_2Al-réteges kettős hidroxid rétegei közé, melyet az együttes lecsapás módszerével hajtottunk végre, de az optimális paraméterek beállításához szükség volt a reakciókörülmények váriálására (interkaláció módszere, levulinsav anyagmennyisége, oldószer, kevertetési idő, hőmérséklet).

A sikeres interkalációt követően további célunk volt a levulinsav rétegközi oxidációjának végrehajtása, melyhez egy környezetkémiai szempontból kevésbé káros oxidálószert, mégpedig a hidrogén peroxidot használtunk fel. A folyamat során a reakcióparaméterek optimalizálásával (oxidálószer mennyisége, oldószer, idő, hőmérséklet) értük el az átalakulás végbemenetelét. Az interkalációs, illetve az oxidációs reakciók sikerességét röntgendiffraktometriás és infravörös spektroszkópiás módszerekkel vizsgáltuk.

[1] M.M. Kirchhoff; *Res. Conserv. Recyc.,* **2005** (44) 237–243
[2] R.A. Sheldon; *Green Chem.,* **2005** (7) 267–278
[3] V. Prévot, B. Casal, E. Ruiz-Hitzky; *J. Mater. Chem.,* **2001** (11) 554–560
[4] M. Wei, Z. Shi, D. G. Evans, X. Duan,; *J. Mater. Chem.,* **2006** (16) 2102–2109
[5] J.J. Bozell, L. Moens, D. C. Elliott, Y. Wang, G.G. Neuenscwander, S.W. Fitzpatrick, R.J. Bilski, J.L. Jarnefeld*; Res. Conserv Recyc.,* **2000** (28) 227–239

$Ni(OH)_2$ HIDRAZINOS REDUKCIÓJÁVAL ELŐÁLLÍTOTT Ni NANORÉSZECSKÉK JELLEMZÉSE ÉS KATALITIKUS AKTIVITÁSA

Lantos Szilvia[1], Musza Katalin[1], Szabados Márton[1], Ádám Adél[1], Pásztor Tibor[1], Sipos Pál[2], Pálinkó István[1]

[1]Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 8
[2]Szegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 7.

Munkánk során nikkel nanorészecskéket állítottunk elő nikkel-hidroxid hidrazinos redukciójával. A keletkező nanorészecskék katalitikus tulajdonságait a Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakcióval vizsgáltuk. A prekurzor és a Ni nanorészecskék szerkezetét többféle módszerrel vizsgáltuk: röntgendiffraktometriával (XRD), dinamikus fényszórásméréssel (DLS) és pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM).

Bevezetés

A nanotechnológia viszonylag fiatal tudománya kirobbanó népszerűségre tett szert az utóbbi évtizedekben. A nanorészecskék különleges fizikai és kémiai tulajdonságai igen sokrétű alkalmazást és felhasználást tesznek lehetővé. Legfontosabb tulajdonságuk nagy fajlagos felületük, melynek legtöbb értékes és rendhagyó jellemzőjüket köszönhetik, emellett még érdemes megemlíteni nagy optikai és kémiai aktivitásukat is. Tulajdonságaik széles skálájának hála szinte minden tudományterületen megtalálhatók a nanorészecskék. Arany nanorészecskéket alkalmaznak például a rákdiagnosztikában is, amely a lokalizált felszíni plazmarezonanciának nevezett spektroszkópiai jelenségen alapul.[1] Az elektronikában szintén fontosak a fém nanorészecskék, hiszen a hővezetőképességük sokszorosa a folyadék vagy szilárd tömbi fázisoknak. Ennek kihasználása érdekében lehetséges a nanofolyadékok gyártása, amely valamilyen oldószerben (pl. etilén-glikolban) diszpergált fém nanorészecskéből áll.[2] A nanorészecskék tulajdonságait karakterisztikájuk befolyásolja, utóbbiakat négy különböző csoportba lehet sorolni: morfológia, szerkezet, részecskeméret és felszíni, illetve optikai karakterisztika. A legtöbb tulajdonságukat a morfológia befolyásolja.[3]

A nanorészecskéket sokféle módon lehetséges előállítani, ezeket a módszereket két nagy csoportba oszthatjuk: top-down, illetve bottom-up eljárások. A top-down módszereknél, egy nagyobb, tömbi fázisból indulunk ki, amelyből a megfelelő módszerrel (pl. mechanikai őrlés, lézerablláció, fotolitográfia, stb.) kisebb részecskéket hozunk létre, kialakítva a megfelelő méretű nanorészecskéket a folyamat végére.[4] Erre jó példa a mechanokémiai szintézis, amelynek előnye a többi módszerhez képest az, hogy enyhébb reakciókörülményekre van szükség a nanorészecske előállítása során, illetve a folyamat jobban kontrollálható. Hátránya viszont az, hogy egyenetlenebb méreteloszlású terméket kapunk.[5] A bottom-up halmazba tartozó módszerek esetén a célrészecskénél kisebb mérettartományból indulva építkezünk, amíg el nem érjük a kívánt méretű nanorészecskét (pl. szedimentációs és redukciós módszerek, szol-gél technika, biológiai módszerek, stb.).[4] A biológiai bottom-up módszerekre egy nagyon érdekes példa az arany nanorészecskék szintézise élő *Medicago sativa* (alfafa) növényben.[7]

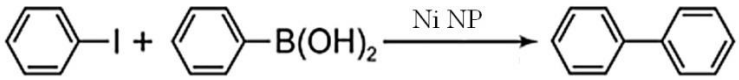
Kísérleteink során nikkel nanorészecskéket állítottunk elő előőrölt nikkel-hidroxid hidrazinos redukciójával. Azt vizsgáltuk, hogy a nikkel-hidroxid őrlésének van-e, illetve, ha van, milyen a hatása a belőle előállított nikkel nanorészecskék szerkezetére és katalitikus tulajdonságaira.

Kísérleti rész

Munkánkkal kapcsolatosan már voltak előzetes eredmények, a kutatócsoportunkban különböző nikkel-sókból kiindulva hidrazinos redukcióval[7] sikeresen állítottak elő nikkel nanorészecskéket.[8] Már végeztek előkísérleteket a prekurzor őrlésének hatását vizsgálva a belőle előállított nikkel nanorészecskék tulajdonságaira. Ezek az előkísérletek szolgáltak alapul a mi munkánknak, ahol a $Ni(OH)_2$ őrlési idejének hatását vizsgáltuk a belőle keletkező nikkel nanorészecskék tulajdonságaira, különös tekintettel a katalitikus tulajdonságokra.

Kísérleteink első lépése a nikkel-hidroxid őrlése volt. 0,6 g mintát őröltünk rázómalomban 12 Hz-es, állandó frekvencián, 5, 15, 30, 60, 90, 120, ill. 240 perc időtartamokon keresztül. A kapott őrleményt ezután hidrazinos redukcióval alakítottuk át nikkel nanorészecskékké. 2,8 mmol (0,26 g) nikkel-hidroxidhoz adtunk 56 mmol (2,8 g) hidrazint, valamint 25 cm^3 etanolt. A reakció 50 °C-on, 2 órán keresztül zajlott állandó kevertetés mellett. A szintézis befejeztével a keletkezett terméket szűrtük, majd desztillált vízzel és acetonnal mostuk. A mintákat inert atmoszféra alatt tároltuk felhasználásukig.

A szintetizált nikkel nanorészecskék katalitikus tulajdonságait egy Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakcióban vizsgáltuk:



A reakció során 1 mmol (0,2041 g) jódbenzolból és 1,2 mmol (0,1463 g) fenilbórsavból indultunk ki, a reakcióközeg 5 mL dimetil-formamid (DMF) és 1 mL desztillált víz elegye volt. Bázisként 2 mmol (0,276 g) kálium-karbonátot adtunk az elegyhez. A katalizátorból mintánként 0,15 mmol-t (8,8 mg) mértünk a reakcióelegyhez. A reakció 24 órán keresztül, reflux segítségével zajlott. A reakció követésére gázkromatográfot (Hewlett-Packard 5890 Series II) használtunk, belső standardként etanolt alkalmaztunk.

A primer részecskeméret meghatározására egy Rigaku Miniflex II röntgen diffraktométert használtunk. A 2θ tartomány 5°-tól 80°-ig terjedt, a szkennelési sebesség pedig 4°/perc volt. CuKα sugárzást alkalmaztunk, melynek hullámhossza λ=1,5418 Å.

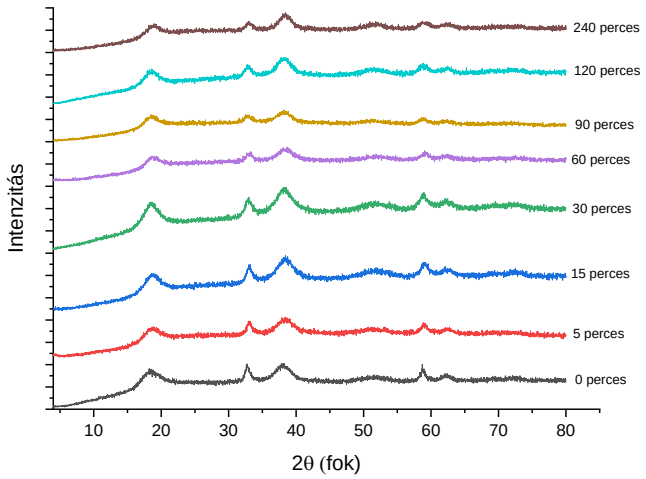
A részecskék aggregációját (az átlagos méreteloszlást) egy Malver NanoZS DLS műszerrel vizsgáltuk, melynek fényforrása egy 4mW-os hélium-neon lézer volt. A vizsgálandó mintákat etilén-glikolban szuszpendáltattuk.

A prekurzor és a Ni nanorészecskék morfológiáját egy Hitachi S-4700-as pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) vizsgáltuk.

Eredmények és értékelésük

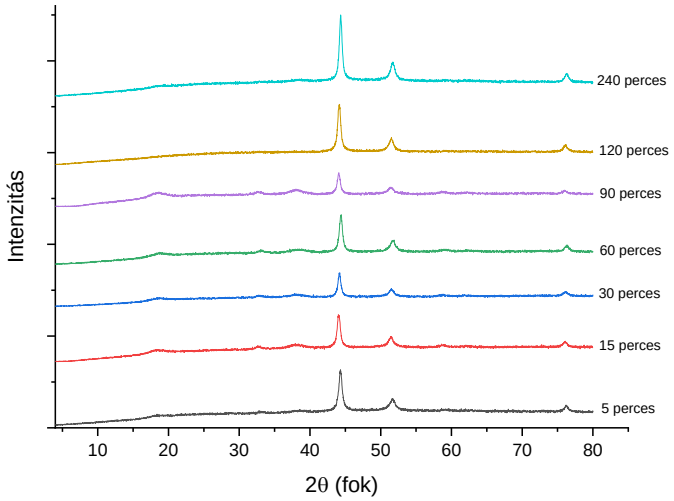
Az őrlési idő hatása a $Ni(OH)_2$ szerkezetére az 1. ábrán látható. Őrlés hatására a reflexiók egyre szélesebbek lettek, a primer részecskeméret változásának a 60 percig őrölt mintánál volt maximuma, ami mutathatja a részecskék aggregálódását, amit a sokszoros egymásnak, illetve a golyónak és a malom falának való ütközés, azaz az erős, ismételt mechanikai behatások okoznak. A primer részecskeméret 8 és 11 nm között változott.

1. ábra: A $Ni(OH)_2$ XRD diagramja az őrlési idő függvényében



A 2. ábrán látható diffraktogramon megjelennek a nikkelre jellemző reflexiók 44,4° 51,7° és 76,34° 2θ értéknél. A nikkel-hidroxidnál említett aggregáció a nikkel mintáknál is felléphet, itt azonban nem látunk számottevő változást a részecskeméretben. A prekurzor őrlésének hatását a nikkel primer részecskeméretére a szélesedő relfexiók bizonyítják. A primer részecskeméret 16 és 21 nm között változott.

2. ábra: A Ni részecskék méretének változása a $Ni(OH)_2$ őrlési idejének függvényében



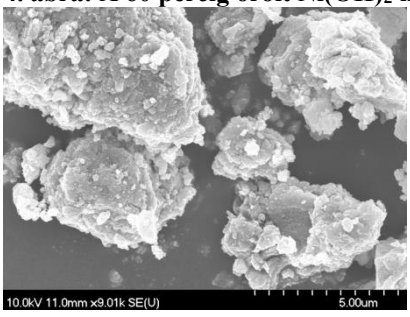
1. táblázat: A $Ni(OH)_2$ és Ni minták átlagos méreteloszlása

Őrlési idő (perc)	Átlagos részecskeméret	
	$Ni(OH)_2$	Ni NP
0	780	830
5	290	320
15	400	280
30	410	280
60	370	240
90	420	310
120	370	280

Az 1. táblázat eredményei alapján jól látható, hogy az őrlés minden esetben, már 5 perc idő alatt is csökkentette az aggregálódás mértékét.

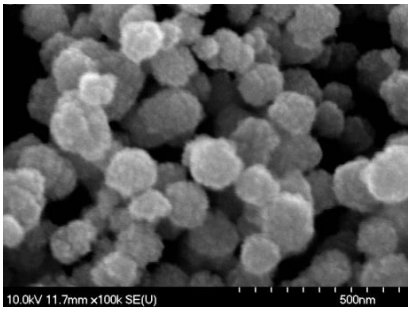
3. ábra: A nem őrölt $Ni(OH)_2$ minta SEM képe

4. ábra: A 60 percig őrölt $Ni(OH)_2$ minta SEM képe

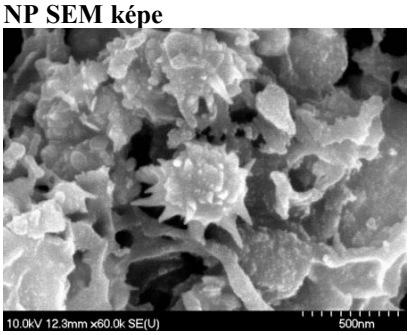


A SEM felvételeken jól látható az őrlés hatása. A őrletlen minta részecskéinek széle éles és hegyes, a míg őrlést követően már lekerekítettek, gömbölydedebbek a nikkel-hidroxid részecskék.

5. ábra: A nem őrölt prekurzorból kapott Ni NP



6. ábra: 60 percig őrölt $Ni(OH)_2$ mintából előállított Ni NP SEM képe



A nikkel részecskék SEM képein jó látható a változás. Az őrlésen át nem esett prekurzorból előállított nikkel minta részecskéi gömbölyűek, míg a 60 percig őrölt prekurzorból előállítottak lamellárisak, kissé kilapultak. Ez kiválóan mutatja, mekkora hatása van a prekurzor őrlésének a redukálás utáni termék morfológiájára.

A katalitikus aktivitás

Az eddig elvégzett kísérletek alapján jól látszik, hogy a prekurzor őrlésének számottevő hatása van a belőle előállított Ni nanorészcskék katalitikus aktivitására (2. táblázat). Ezek az eredmények összhangban vannak a DLS eredményekkel is, minél kisebb az aggregáció mértéke, azaz minél nagyobb a fajlagos felület, annál nagyobb a katalitikus aktivitás.

2. táblázat: A Ni nanorészcskék katalitikus aktivitása a prekurzor őrlési idejének függvényében

Őrlés ideje(perc)	Hozam(%)
Katalizátor nélkül	3
0	12
5	36
30	75

Összefoglalás

Az elvégzett kísérletek és vizsgálatok alapján kijelenthető, hogy a nikkel-hidroxid prekurzor őrlése megfelelő módszer a belőle keletkező nikkel nanorészecskék fizikai és kémiai tulajdonságainak befolyásolására. Az őrlés időtartama igen lényegesnek bizonyult a nikkel katalitikus tulajdonságainak alakulásában. A nikkel aggregációjának mértéke összefüggésben van a prekurzoréval. Az is megállapítható, hogy a nikkel-hidroxid részecskék aggregációja korrelál a katalizátor hatékonyságával, nevezetesen a nagyobb aggregáció kisebb katalitikus aktivitást jelent.

Irodalomjegyzék

[1] X. Huang, I. El-Sayed, W. Qian, M. El-Sayed; *Journal of the American Chemical Society*, **2006** (128) 2115–2120
[2] C.H. Chon, K.D. Kihm; *Applied Physical Letters*, **2005** (87) 153107–153110
[3] A-H Lu, E. L. Salabas, F. Schüth; *Angewandte Chemie International Edition*, **2007** (46) 1222–1244
[4] C. Dhand, N. Dwivedi, X. Jun Loh, A. Ng Jie Ying, N. K. Verma, R. W. Beuerman, R. Lakshminarayanan, S. Ramakrishna; *RSC Advances*, **2015** (5) 105003–105037
[5] T. Tsuzuki, P. G. McCormick; *Journal of Materials Science*, **2004** (39) 5143–146
[6] J.-L. Gardea-Torresdey, J. G. Parsons, E. Gomez, J. Peralta-Videa, H. E. Troiani, P. Santiago, M. Jose Yacaman; *Nano Letters*, **2002** (2) 397–401
[7] Z.G. Wu, M. Munoz, O. Montero; *Journal of Colloid and Interface Science*, **2003** (259) 282–286
[8] A. A. Ádám, M. Szabados, Á. Polyákovics, K. Musza, Z. Kónya, Á. Kukovecz, P. Sipos, I. Pálinkó; *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **2019** (19) 453–458

ÚJ LIPÁZ NANOBIOKATALIZÁTOROK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA SZELEKTÍV BIOTRANSZFORMÁCIÓBAN

Tóth Regina Eszter, Balogh-Weiser Diána, Poppe László

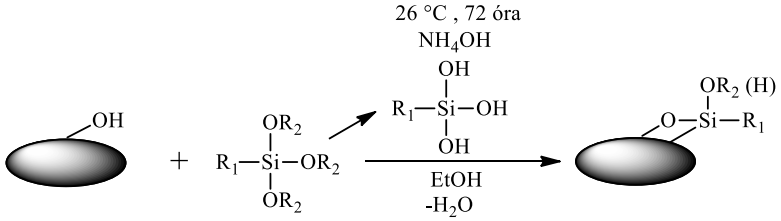
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

A biotechnológia tudományában fontos szerepet töltenek be az enzimek, mint biokatalizátorok, melyek segítségével gyorsíthatók és meghatározhatók a reakciók irányultsága, valamint enyhébb körülmények között is végbemennek a folyamatok. Enzimkatalizált eljárásokkal hatékonyabban, gazdaságosabban és a környezetet kevésbé terhelve állíthatók elő enantiomertiszta vegyületek, mint a hagyományos szintetikus útvonalak alkalmazásával. Ennek köszönhetően a biotranszformációk (biokatalizált folyamatok) egyre nagyobb teret hódítanak a gyógyszeriparban, a finomkémiai iparban, az élelmiszeriparban, a kozmetikai iparágakban vagy a textiliparban.[1] Napjainkban sokféle enzimrögzítési módszer ismeretes, melyek alapvető céljai a biokatalizátor stabilitásának növelése, valamint a szelektivitás, a specifitás és a katalitikus aktivitás fokozása.[2] Az immobilizálás lehetővé teszi, hogy a biokatalizátor visszanyerhető és újra felhasználható. Ezenkívül a kezelhetőség és a tárolhatóság is javítható.

A Szerves Kémia és Technológia Tanszék Bioorganikus Kémia Kutatócsoportjában már régebb óta foglalkoznak enzimek immobilizálásával nanostruktúrált rendszerekben.[2] Ehhez kapcsolódva, új, szelektív biotranszformációban felhasználható lipáz nanobiokatalizátorok előállítását és vizsgálatát tűztem ki célul. Kutatómunkám során a montmorillonit agyagásványok családjába tartozó, alumínium-szilikát alapú nanostruktúrált hordozó, ún. Nanoclay hordozó felületmódosításával foglalkoztam, különböző, egyszeresen szubsztituált organoszilánokat alkalmazva. A hordozó módosítása során az elsődleges célom volt olyan funkciós csoportok kialakítása, melyek enzimek hatékony rögzítését teszik lehetővé. A rögzített enzimkészítményeket a racém-1-feniletanol kinetikus rezolválásában vizsgáltam.

A felületmódosítási eljárás során a Nanoclay hordozót etanollal és ammónium-hidroxiddal síkrázógépben rázatva hozzáadtam az organoszilánt, és a mintákat 24 órán át, szobahőmérsékleten reagáltattam (1. ábra). Ezután újabb, háromszoros mennyiségű organoszilánt adtam a hordozóhoz, majd 48 órán át rázattam. A monofunkciós módosítások mellett különféle kevert felületű Nanoclay hordozók létrehozását is vizsgáltam. Ebben az esetben organoszilánok két komponensű elegyeivel hajtottam végre a felületmódosítást.

1. ábra Nanoclay hordozó felületmódosítása organoszilánokkal

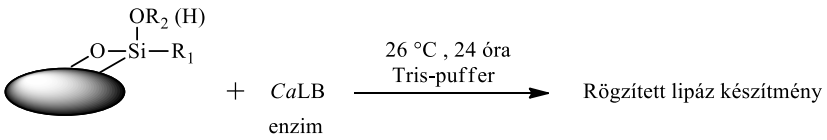


R_1 = 3-aminopropil, 3-merkaptopropil, vinil, fenil, oktil

R_2 = metil, etil

A rögzítési kísérletek során a *Candida antarctica* lipáz B (*Ca*LB) enzimet fizikai adszorpciós módszerrel immobilizáltam a különböző organoszilánokkal felületmódosított Nanoclay hordozókon (2. ábra). Az enzimrögzítési kísérleteket úgy végeztem, hogy a hordozókat 24 órán át, szobahőmérsékleten rázattam a *Ca*LB enzim Tris-pufferes oldatával.

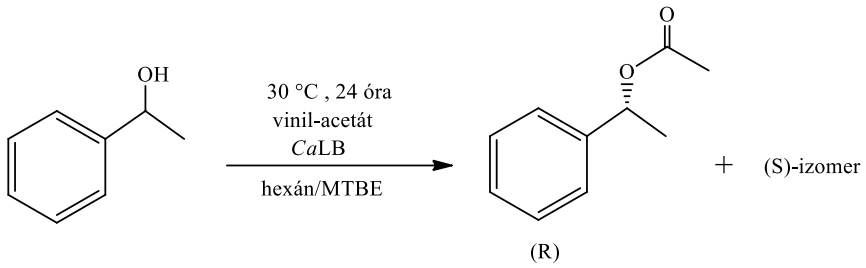
2. ábra *Ca*LB enzim immobilizálása Nanoclay típusú hordozókhoz



R_1 = 3-aminopropil, 3-merkaptopropil, vinil, fenil, oktil
R_2 = metil, etil
*Ca*LB = *Candida antarctica* lipáz B

Végül az új rögzített *Ca*LB készítményekkel vizsgáltam a racém-1-feniletanol kinetikus rezolválását és megállapítottam, hogy e biokatalizátorokkal jó aktivitás és magas szelektivitás érhető el (3. ábra).

3. ábra A rögzített *Ca*LB készítmények vizsgálata a racém-1-feniletanol kinetikus rezolválásában



[1] J.-M. Choi, S.-S. Han, H.-S. Kim; *Biotechnology Advances*, **2015** (33) 1443-1454
[2] Z. Boros, G. Hornyánszky, J. Nagy, L. Poppe; *Periodica Polytechnica*, **2015** (59(1)) 59-71

IMMOBILIZATION AND BIOIMPRINTING OF LIPASES IN POLYASPARTAMIDE NANOFIBERS

Diána Balogh-Weiser[1,2], Anna Szabó[1], Csaba Németh[1] Benjámin Gyarmati[1], László Poppe[2], András Szilágyi[1]

[1] Soft Matters Group, Department of Physical Chemistry and Materials Science, Budapest University of Technology and Economics, Műegyetem rkp. 3., H-1111 Budapest, Hungary
[2] Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics, Műegyetem rkp. 3., H-1111 Budapest, Hungary
E-mail: softmatter@mail.bme.hu

Poly(aspartic acid) (PASP) is a versatile polymer and attracts high attention in the fields of material and medicinal science. As an amino acid-based synthetic polymer, PASP can combine the benefits of synthetic polymers (e.g. well-defined molecular weight, cost-effective synthesis) and natural polymers (e.g. biocompatibility, biodegradability). Among biopolymers, PASP is promising as its derivatives can be synthesized from its precursor polymer, polysuccinimide by using simple pathways[1]. Thus, the properties of PASP can be fine-tuned for particular applications, e.g. to develop stimuli responsive hydrogels, controlled drug delivery systems, etc.

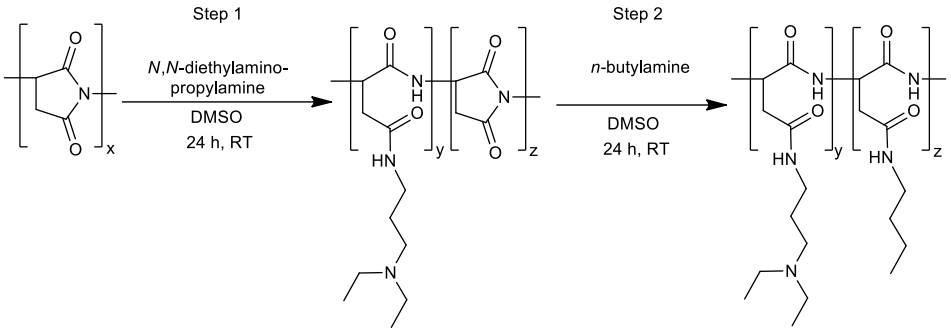
Recently, a great interest for electrospinning technique was shown. Electrospinning is considered to be an easy, robust way to prepare nanomatrices with submicron fiber diameter from polymer solutions and melts[2]. Thus, nanomatrices have considerable advantages like high surface area or the ability of manipulating the morphology through the properties of the nanofibers or the technical parameters in the desired way. Electrospun matrices are suitable for the entrapment of biomolecules (such as proteins, enzymes etc.). Solution electrospinning enables enzymes to be spun directly in the nanomatrices when the spinnable polymer and the enzyme are water soluble or the polymer solution is compatible with the buffered enzyme without denaturing the enzyme molecules[3,4]. Electrospinning makes the entrapment easier, less time consuming and comprehensively economic.

The properties of nanofibrous matrices can be adjusted by the addition of non-ionic detergents such as poly(ethylene glycol)s (PEGs). In addition, PEGs as substrate analogue molecules are able to interact with the active site of lipases, thus the conformation of the enzymes can be controlled during their immobilization. This bioimprinting effect is a unique opportunity to enhance the biocatalytic activity and selectivity of the immobilized enzymes[4].

Our research focused on the immobilization of *Candida antarctica* Lipase B (*Ca*LB), in polyaspartamide nanofibers by electrospinning technique. We determined the optimal enzyme-loading in the nanofibrous matrices to provide an efficient biocatalyst system. The bioimprinting effect of PEGs with different molecular weight was systematically studied on the properties of the nanofibrous matrices and on the biocatalytic activity and selectivity of the enzyme. The chosen biocatalyst was tested also in a continuous flow reactor. We investigated the effect of flow rate and substrate concentration on the activity and selectivity of the biocatalyst system[5,6].

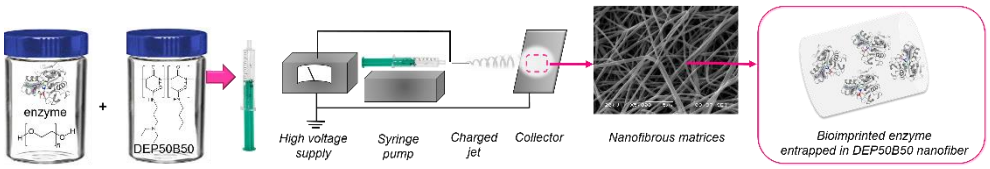
We aimed to prepare electrospun matrices of polyaspartamides providing excellent encapsulation of the enzyme. Polyaspartamide was prepared by the modification of polysuccinimide (PSI) with 50 *n/n%* 3-(diethylamino)propylamine and 50 *n/n%* *n*-butylamine (DEP50B50)[1]. The presence of ionizable dialkylaminoalkyl side groups ensures good solubility of the polyaspartamides in water over a wide pH range (pH 1-9) and also in ethanol. In addition to the cationic moiety, the polymers were modified with *n*-butyl side group to make electrospinning feasible.

Fig. 1 Synthesis of the 50 *n/n%* 3-(diethylamino)propylamine and 50 *n/n% n*-butylamine modified polysuccinimide (DEP50B50)



For the optimization of the enzyme content, well-defined amounts of *Ca*LB in Tris-buffer (0.1 M, pH 7.5) was mixed with PASP solution (in ethanol, 35 *w/w%*). For the enzyme immobilization experiments, the mixture of enzyme and PEG in Tris-buffer was mixed with the PASP solution, then this mixture was transferred to the emitter with a flow rate of 0.8-1.0 mL/min using a syringe pump. The distance between the collector and the emitter (with 0.7 mm internal diameter) of the electrospinning equipment was 10 cm and a voltage between 10 and 15 kV was applied using a direct current power supply.

Fig. 2 Electrospinning of nanomatrices for enzyme immobilization



The viscosity of DEP50B50 solutions were determined to define the optimal conditions for electrospinning. Furthermore, the viscosity of precursor mixtures with and without PEGs was studied by falling ball viscometer. The results showed that neither the buffered enzymes, nor the PEGs have a significant effect on the viscosity of the precursor mixture and on the electrospinning procedure.

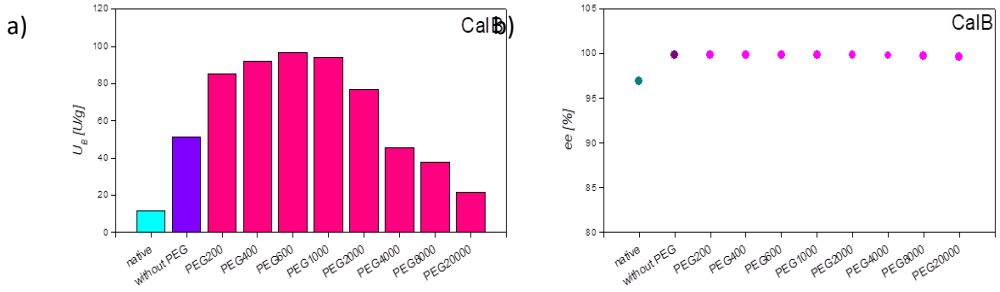
Morphology of the nanomatrices was studied by Scanning Electron Microscopy (SEM).The nanofibers were uniform without or with a low amount of enzymes (≤5 m/m%), but increased enzyme content and the presence of PEG molecules results inhomogeneities in the matrices.

Thermal properties were investigated by Differential Scanning Calorimetry (DSC). We studied the plasticizing effect of the enzymes and PEGs on the DEP50B50 matrices. Results showed that encapsulating enzymes in the DEP50B50 matrices led to a slight decrease in the glass transition temperature (T_g) of the matrices. We observed similar effect in the cases of PEGs with molecular weight between 200 and 600 g/mol. In the case of larger molecular weights, the melting peak of the PEGs overlap with the heat capacity jump at the T_g of DEP50B50 so we were not able to determine the extent of the plasticizing effect.

For the determination of the enzymatic activity (U_B), immobilized or native enzyme (10 mg) was added to the solution of a racemic secondary alcohol (20 mg, *rac*-1-phenylethanol or *rac*-2-octanol) in a hexane/MTBE/vinyl acetate 6/3/1 (*volume ratio*) mixture (1 mL). The resulting mixture was shaken (1000 rpm) at 30 °C for 2 h. Samples (50 µL) taken from the reaction were diluted with ethanol to 1 mL and analyzed by gas chromatography.

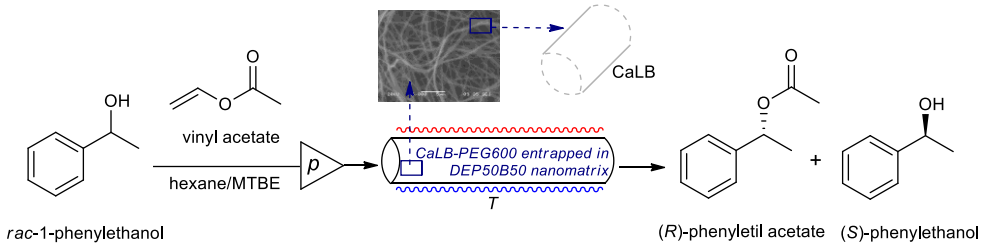
In the measurements of biocatalytic performance of *Ca*LB the results showed that all immobilized *Ca*LBs had larger enzymatic activity (U_B) than the non-immobilized, native form. It can be explained by the well-dispersed enzymes in the nanofibers and the diffusion pathway is also negligible because of the large surface area of the solid nanofibers. In addition, PEGs with molecular weight between 600 and 8000 g/mol were able to increase the enzymatic activity, especially PEG600 influenced positively the enzymatic activity due to its bioimprinting effect (Fig.1).

Fig. 3 The effect of immobilization and bioimprinting on the a) biocatalytic activity (U_B) and b) on the enantiomeric excess (ee) of *Ca*LB



The utilization of the nanofibrous matrices was tested in a continuous-flow reactor. For these tests we entrapped *Ca*LB bioimprinted by PEG600 in the DEP50B50 fibers which were tested in the kinetic resolution of *rac*-1-phenylethanol. Effect of the flow rate and the substrate concentration was studied systematically on the on the activity and selectivity of the biocatalyst. The results showed that the synthesized electrospun matrices are suitable for usage in a continuous-flow reactor, despite we were not able to realize the theoretical maximum yield of the reaction.

Fig. 4 Kinetic resolution of *rac*-1-phenylethanol by the *Ca*LB-containing nanomatrices in a continuous-flow reactor



Candida antarctica Lipase B was successfully entrapped in polyaspartamide nanofibers, which provided an efficient immobilized biocatalyst for selective biotransformations in organic media. In the nanofibrous matrices the biocatalytic performance of the enzyme increased in every case compared to the native enzyme. PEG additives as bioimprinting agents could display their beneficial effect on the activity of *Ca*LB in PASP nanofibers. The nanomatrices can be utilized in continuous-flow reactors as well, however the method can still be improved to increase the efficiency. The biocatalytic performance of further bioimprinted and immobilized lipases (C*andida rugosa*: *Cr*L, *Pseudomonas cepacia*: PS and *Thermomyces lanuginosus*: *Tl*L) are being tested to confirm the validity of the used method in general.

Acknowledgement

This research was supported by the National Research, Development and Innovation Office (NKFIH, FK 125074) and by the Higher Education Excellence Program of the Ministry of Human Capacities in the frame of Biotechnology research area of Budapest University of Technology and Economics (BME FIKP-BIO). B. Gyarmati acknowledges the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences for financial support. A. Szilágyi is grateful to the support of the ÚNKP-17-4-III New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities.

References

[1] C. Németh, D. Szabó, B. Gyarmati, A. Gerasimov, M. Varfolomeev, T. Abdullin, K. László, A. Szilágyi, European Polymer Journal, 2017, (93) 805–814.
[2] A. Rogina, Applied Surfice Science, 2014 (296) 221–230.
[3] R. Plothe, I. Sittko, F. Lanfer, M. Fortmann, M. Roth, V. Kolbach, J.C. Tiller, Biotechnology and Bioengineering, 2017 (114) 39–45.
[4] D. Weiser, P. L. Sóti, G. Bánóczi, V. Bódai, B. Kiss, Á. Gellért, Z. K. Nagy, B. Koczka, A. Szilágyi, G. Marosi, L. Poppe, Tetrahedron, 2016 (72) 7335–7342.
[5] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, Advanced Synthesis & Catalysis, 2012 (357) 17–57.
[6] G. Hellner, Z. Boros, A. Tomin, L. Poppe, Advanced Synthesis & Catalysis, 2011 (353) 2481–2491.

FIZIKAI KÉMIA II.

IMINEK AUTOKATALITIKUS HIDROLÍZISE

Lantos Emese[1], Horváth Dezső[2], Tóth Ágota[1]

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

Azon kémiai kutatások, amelyek a természetben megfigyelhető, evolúció által évmilliók alatt kialakított folyamatokat veszik alapul, nagy sikerrel alkalmazhatók gyakorlati problémák megoldására, gondoljunk csak a katalízisre, vagy éppen az önszerveződés illetve önrendeződés kérdéskörére.[1] Az olyan struktúrák mesterséges kialakítása, mely bizonyos biológiai rendszerek szerkezetét, működését, fizikai és kémiai tulajdonságait mintázza, igen összetett, multidiszciplináris kutatómunkát igényel. Példaként említhetők azok a periodikus koncentrációváltozással járó kémiai reakciók – azaz oszcillátorok –, melyeket összekapcsolva kemoszenzitív, biokompatibilis gélekkel, olyan struktúrát kapunk, amelyet sikerrel lehet alkalmazni mesterséges izomzat kialakítására vagy szabályozott hatóanyagleadásra akár az emberi szervezetben is. Az eddig vizsgált, oszcillációt mutató reakciók túlnyomó többsége toxikus reaktánsokkal, szervetlen oxidálószerek hozzáadásával megy végbe, azonban az utóbbi időben nagy számmal jelentek meg szerves reaktánsokkal működő képviselőik is, mint a metilén-glikol – szulfit – glükonolakton reakció, illetve az amidképződésen, tiol/tioészter vagy tiol/diszulfid átalakuláson alapuló reakcióháló.[2-3]

Ezen, előzőekben említett szerves oszcillátorok körének bővítését tűztük ki kutatómunkánk végső céljaként, melyhez első lépésként egy autokatalízist mutató szerves reakciót kerestünk. Esetünkben a pozitív visszacsatolásért az imin hidrolízise során fellépő, hidroxidion által vezérelt autokatalízis felelős. Kísérleti munkánk során két iminvegyületnél tudtunk kimutatni autokatalízist a pH változásának nyomon követésével. Az aktuális hidroxidionkoncentráció időbeli változásából a jellegzetes szigmoid görbe mennyiségi elemzésével az autokatalízis erősségét is meghatároztuk. Ezzel párhuzamosan a kinyert kinetikai adatokat felhasználva a reakció számítógépes modellezésével alátámasztottuk a kísérleti tapasztalatokat. Továbbá kimutattuk, hogy megfelelő negatív visszacsatolás beépítésével folytonosan kevert tankreaktorban lehetséges hidroxidionra vonatkozó periodikus viselkedés kialakítása.

Köszönetnyilvánítás: AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTÉRIUMA UNKP-18-2 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT.

[1] R. R. Naik, S. Singamaneni; *Chemical Reviews,* **2017 (**117) 12581-12583.
[2] K. Kovacs, R. E. McIlwaine, S. K. Scott, A. F. Taylor; *Journal of Physical Chemistry A*, **2007** (111) 549-551.
[3] S. N. Semenov, L. J. Kraft, A. Ainla, M. Zhao, M. Baghbanzadeh, V. E. Campbell, K. Kang, J. M. Fox, G. M. Whitesides; *Nature*, **2016** (537) 656-660.

DIFFÚZIÓVEZÉRELT KADMIUM-HIDROXID CSAPADÉKMINTÁZAT VIZSGÁLATA

Papp Paszkál[1], **Tóth Ágota**[1], **Horváth Dezső**[2]

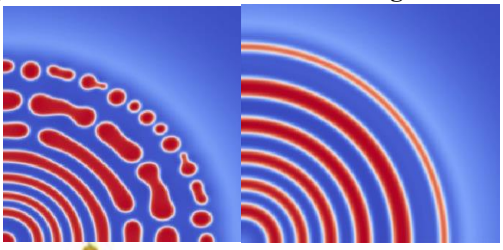
[1]*Szegedi Tudományegyetem Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék 6720 Szeged Rerrich Béla tér1*
[2]*Szegedi Tudományegyetem Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék 6720 Szeged Rerrich Béla tér 1*

A természetben számtalan jelenség van, amely a csapadékképződésnek tulajdonítható, például cseppkőbarlangokban a sztalagmitok és sztalaktitok növekedése, vagy a talajba jutó szennyeződések kiválásai is. A csapadékképző folyamatok modellezése segít megérteni a keletkezésük módját, folyamatát, amivel nemcsak a már ismert kísérleti jelenségek leírásához tudunk adekvát elméleti hátteret biztosítani, hanem kísérlettervezéshez is megfelelő predikciót tudunk nyújtani.

Az áramlásmentes rendszerekben képződő kémiai mintázatok speciális formája a Liesegang-szerkezet, amelynél egy rosszul oldódó vegyület eloszlása mutat bizonyos térbeli rendezettséget. 2014-ben beszámoltak egy olyan reakció–diffúzió rendszerről [1], amelyben a kör geometriájú cellában elhelyezett géllap alkalmazásakor nem a hagyományos kétdimenziós koncentrikus Liesegang-sávok alakultak ki, hanem egy bizonyos koncentrációtartományban a gyűrűk pöttyös mintázattá történő átmenete volt megfigyelhető. A jelenséget reprodukáltuk egy egyszerűbb kadmium-hidroxid csapadékkal. Metakrilsav adagolás segítségével hidroxidion köthető meg, annak diffúziós sebességét csökkentve. A kísérleti eredmények azt mutatták, hogy a metakrilsavat kis koncentrációban alkalmazva hagyományos sávos szerkezet jön létre, majd egy bizonyos metakrilsavkoncentráció-tartományban pöttyös mintázatok alakulnak ki. További koncentrációnövelés a hagyományos Liesegang mintázat keletkezését eredményezi.

Munkám célja a Cahn-Hilliard egyenleten [2] és a spinodális szétválási elméleten alapuló modell felállítása, amellyel a kísérleti eredmények magyarázhatók. A modellezés során különböző paraméterek, mint például a kezdeti koncentrációk, transzport paraméterek, változtatásával tanulmányozom mélyrehatóan a jelenséget.

1. ábra Liesegang minta változása a hidroxidion-megkötés növelésének hatására



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS AZEMBERIERŐFORRÁSOKMINISZTÉRIUMAUNKP-18-1 KÓDSZÁMÚÚJNEMZETIKIVÁLÓSÁGPROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

[1] M. Dayeh, M. Ammar, M. Al-Ghoul; *RSC Advances*, **2014**, 60034-60038

[2] J.W. Cahn, J. E. Hilliard; *J. Chem. Phys.*, **1958**, 258-267

MÁGNESES TÉR HATÁSA A PARAMÁGNESES CSAPADÉKMINTÁZATOKRA

Takács Dóra[1], **Schuszter Gábor**[1], **Horváth Dezső**[2], **Tóth Ágota**[1]

[1]*Szegedi Tudományegyetem Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék 6720 Szeged Rerrich Béla tér 1*
[2]*Szegedi Tudományegyetem Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék 6720 Szeged Rerrich Béla tér 1*

Világunk számos összetett mintázat, mint például különböző légköri képződmények, kőzetek megfigyelését teszi lehetővé számunkra. A laboratóriumban sokkal kisebb mérettartományban és rövidebb idő alatt is igen változatos szerkezetek – például az ozmotikus hatások következtében létrejövő szilikátnövények – alakíthatók ki. Napjainkban e változtatható hosszúságú és porozitású rendezett szervetlen struktúrák kialakítása gyakorlati fontossággal rendelkezik, többek között a katalízis során. Külső erők, mint gravitációs, elektromos és mágneses erőterek, segítségével lehetőség nyílhat ezen struktúrák makro- és mikroszerkezetének szabályozására.

Az áramlásvezérelt rendszerek egyik legismertebb és leglátványosabb példája a vegyészek virágoskertje néven ismertté vált kísérlet, melyet Thouvenel-Romans és Steinbock úgy módosított, hogy állandó áramlási sebesség mellett a fémsók oldatát injektáljuk be a vízüvegoldatba [1]. Számos kísérlettel igazoltuk, hogy az egyes struktúrák felépítését és térbeli elrendeződését különböző külső erők igénybevételével hatékonyan lehet befolyásolni. Az áramlás által biztosított többletenergia segítségével kívánt morfológiájú részecskék előállítására nyílik lehetőség [2]. Elektromos erőtérben az ionok mozgása válik szabályozhatóvá [3], míg mágneses tér jelenlétében az eltérő mágneses szuszceptibilitással rendelkező részecskéket lehet manipulálni [4], vagy a mágneses levitáció jelenségét vizsgálni. Ezen külső erők segítségével precízen tervezett csapadékmintázatok, illetve szervetlen struktúrák kialakítására van lehetőség.

Munkám során az áramoltatás és a mágneses tér mellett, a paramágnesesség és a Lorentz-erő csapadékképződésre gyakorolt hatásával foglalkoztunk a gadolínium–foszfát, illetve gadolínium–karbonát rendszerben. A megfigyelt csapadékmintázatok közül a függőlegesen felfelé növekvő csapadékcsöveket tanulmányoztuk, mivel ezeken tudtuk leginkább megfigyelni az egyes tényezők csapadékképződésre gyakorolt hatását. Mennyiségileg jellemeztük az áramlás hatását állandó mágneses tér mellett, valamint adott áramlási sebességnél a mágneses tér hatását a csapadékcsövekre. A mikroszerkezetben bekövetkező változásokat pásztázó elektronmikroszkóp, illetve mikro-komputertomográf segítségével jelenítettük meg.

[1] S. Thouvenel-Romans, O. Steinbock, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4338–4341
[2] B. Bohner, G. Schuszter, O. Berkesi, D. Horváth, Á. Tóth, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 4289–4291
[3] Zs. Virányi, Á. Tóth, D. Horváth, *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 401, 575–578
[4] M. Fujiwara, D. Kodoi, W. Duan, Y. Tanimoto, *J. Phys. Chem. B,* **2001**, 105, 3343–3345

ÁRAMLÁSVEZÉRELT CSAPADÉKKÉPZŐDÉS VÉKONY FOLYADÉKRÉTEGBEN

Balog Edina, Schuszter Gábor

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

Az élő szervezetekben és a természetben lejátszódó folyamatok szisztematikus vizsgálata és mennyiségi leírása fontos szerepet játszik azok megértésében. A kutatások, melyek a kémiai reakciók és transzportfolyamatok kölcsönhatását vizsgálják, lehetővé teszik számunkra, hogy szabályozni tudjuk a rendszerek dinamikus viselkedését. Kihasználva a különböző térbeli gradiensek (pl: koncentráció, sűrűség, mágneses térerősség, stb.) mögötti termodinamikai erőt, új (termodinamiai értelemben) instabil anyagok is előállíthatók.[1] Ilyen folyamatok tanulmányozhatóak áramlásvezérelt rendszerekben is, amikor például egy csapadékreakció és a vékony folyadékrétegben kialakuló áramlási viszonyok kölcsönhatását elemezzük.

Munkám során áramlás hatására kialakuló csapadékmintázatokat tanulmányoztam vékony folyadékrétegben. Kísérleteinkben makroszkópikus kalcium-foszfát, -szulfát, -karbonát és -szilikát mintázatokat elemeztünk, amelyeket a kiválasztott anion vizes oldatának kalciumionokat tartalmazó oldatba való injektálásával hoztunk létre két Plexi lap közötti vékony reakciótérben. Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az áramlási viszonyok hatását a szilárd fázis mennyiségére és térbeli eloszlására, valamint, hogy megértsük, a csapadékmintázatok és az azokat felépítő csapadékszemcsék fizikai tulajdonságai hogyan függenek a reagens kémiai jellegétől és a reakció kinetikájától. Kísérleteinket elvégeztük optikai mikroszkóp alatt is, hogy alaposabban megvizsgáljuk a csapadékokat alkotó szemcsék jellegét, valamint, hogy ezek milyen összefüggésben vannak a makroszkópikusan látható csapadékmintázatok alakulásával.

Megfigyelhettük, hogy az áramlási sebesség növelésével egyre több csapadék vált le, ha a reakció nem sokkal lassabb, mint az áramlás, és különálló, az áramlást kevéssé befolyásoló szemcsék képződnek. Megállapítottuk, hogy a karbonát és a szilikát ionok képesek membránszerű csapadékot képezni a kalcium ionnal egy adott áramlási sebesség elérése esetén, míg a foszfát és a szulfát reakcióiban ilyet nem tapasztaltunk. Mikroszkóp alatt vizsgálva a csapadékokat láthattuk, hogy a kalcium-szilikát és -karbonát csapadékmintázatokat több és kisebb szemcse, míg a kalcium-szulfát és -foszfát csapadékszerkezeteket kevesebb, de nagyobb szemcse alkotja. Az előbbinél a viszkózus ujjasodás jelensége, míg az utóbbinál a reakciótér permeabilitása a meghatározó a csapadékmintázat kialakulása szempontjából.

Köszönetnyilvánítás: készült a Márton Áron Szakkollégium Természettudományi szakmai műhelyének támogatásával.

[1] B. Bohner, G. Schuszter, O. Berkesi, D. Horváth, Á. Tóth; *Self-organization of Calcium Oxalate by Flow-driven Precipitation, Chem. Comm.* **2014**, 50, 4289

INDUCTION PERIOD DETERMINATION OF FAST PRECIPITATION REACTIONS

Réka Zahorán, Gábor Schuszter

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

Most of the chemical precipitations are happening as fast as a lightning but no one ever investigated what happens at the very beginning on macro scale. In a single falling droplet – depending on numerous parameters – deformation happens when impacting on the other reagent forming a pool below. After a moment they start mixing with each other and the first precipitate grains begin to appear. But what it really means in time scale? – that was we were trying to figure out during this study.

Before going ahead of our project we introduce some applications of precipitations which led us to start working on this topic. First of all, catalysts are important in industry. Considering heterogeneous catalysis, the bigger the reactive surface, the better the performance. In this context, investigating precipitation reactions under different conditions can help us to engineer the microstructures of three dimension chatalysts. The progress comes up with different technical solutions depending on the wanted product. Utilizing an airbubble or the density difference of reactant solutions can result in straight tubes grown vertically. Magnetic forces can also lead to directed patterns with appropriate properties. Nowadays, reducing atmospheric CO_2 concentration also gains attention to preserve our environment. One way for a safe removal is mineralization. Super critical CO_2 has been injected underground into basaltic rocks where precipitation process started. Scientists found out that 95% of the mineralization happened within two years – orders of magnitude shorter than expected.[1] In order to predict such processes more reliably, it is necessary to perform benchmark experiments. One of the important parameters might be the induction period, which is the time elapsed between the physical contact of reactants and the onset of precipitation.

Our journey was to explore how the induction period of fast reactions depends on the reactant contrentation. The initial step of the job was creating an experimental system to determine induction periods. We have approached the problem using a high-speed camera because the targeted reactions usually happen within less than one second. Therefore, thousands of pictures have been captured in a second about 1 ml of $Na_2(COO)_2$ reactant solution mixing with an impacting droplet of $CaCl_2$ reactant in a cuvette. The change in the average light intensity of the pictures (coused by the appearance of opaque participate particles) makes available to determine induction periods. Afterwards we validated our results using a UV-Vis spectrophotometer. In those experiments, significantly lower reactant concentrations were needed to make sure that the induction period is sufficiently long and thus its concentration dependence can be measured through systematic experiments. Based on previous results[2], the relationship between induction period and reactant concentration is found to be $t_{ind}=a\cdot c^{-b}$, ie. the induction period (t_{ind}) is a power law function of the concentration (c). The exponent (b) seems to refer to the crystallization mechanism (whether it is single- or polycrystalline), what basically determines the morphology of the product influencing its specific surface (ie., catalytic properties).

The experimental method (droplet of one reactant impacting from above on the pool of the other one) limits the reactions which can be investigated:

1. If the induction period is too short, precipitate cannot be distinghuised from the background.
2. If the induction period is too long, mixing proceeds and makes the local concentrations unknow.

To overcome the 2nd difficulty and thus to extend the potentials of our method, we plan to perform turbidity *vs.* reactant concentration calibrations which may result in well-approximated local concentrations, Hydrodinamic simulations might also help the advance.

[1] J. M. Matter, M. Stute, S. O. Snæbjörnsdottir, E. H. Oelkers, S. R. Gislason, E. S. Aradottir, B. Sigfusson, I. Gunnarsson, H. Sigurdardot-tir, 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

[2] Aglaia G. Xyla, Efthimios K. Giannimaras, Petros G. Koutsoukos: *The precipitation of calcium carbonate in aqueous solutions*, *Colloids and Surfaces* 53, **1991** 241-255

SZERVES KÉMIA III.

FOSZFONÁT OLDALLÁNCOT TARTALMAZÓ *N*-HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA MULTIKOMPONENSŰ REAKCIÓKKAL

Tóth Nóra, Hümpfner Evelyn, Rávai Bettina, Tajti Ádám, Keglevich György, Bálint Erika

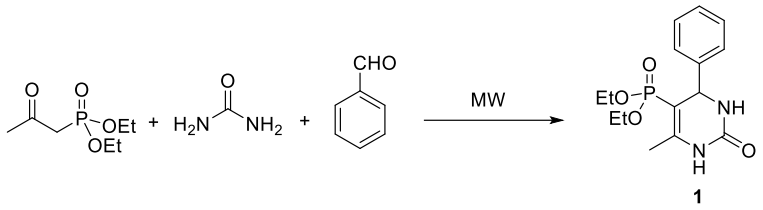
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

Szerves foszforvegyületekkel az élet számos területén találkozhatunk. Előfordulnak a mezőgazdaságban, a műanyagiparban és a gyógyászatban is.[1] Az α-aminofoszfonátok és származékaik – az α-aminosavak szerkezeti analógjaiként – sokrétű bioaktivitással rendelkeznek (antibiotikumok, enziminhibitorok, antimetabolitok, vírusellenes-, tumorellenes-, rovarellenes szerek).[2] Kutatócsoportunkban is foglalkoznak α-aminofoszfonátok és α-aminofoszfin-oxidok előállításával Kabachnik–Fields-reakción keresztül.[3] Hatékony eljárást dolgoztak ki mikrohullámú (MW) reaktorban katalizátor és sok esetben oldószer nélkül.

Az elmúlt években a heterociklusos aminofoszfonátok iránt is megnőtt az érdeklődés, melyekhez leghatékonyabban multikomponensű reakciókon keresztül juthatunk. A többkomponensű reakciók előnyei közé tartozik a nagy atomhatékonyság, a gyors, egyszerű és környezetbarát megvalósíthatóság, valamint az idő- és energiatakarékosság.[4]

Kutatómunkám során célul tűztük ki β-ketofoszfonátok Biginelli-reakciójának vizsgálatát (*1. ábra*). Először a dietil-2-oxopropilfoszfonát, a benzaldehid és a karbamid modellreakcióját tanulmányoztuk. Az irodalmi előzmények alapján különféle savkatalízist (PTSA, $Sc(OTf)_3$, $Yb(OTf)_2$, vagy $Zn(OTf)_2$) alkalmazva toluolban vagy acetonitrilben forralva végeztünk kísérleteket. A legjobb eredményeket alapul véve, a reakciót MW besugárzás hatására is megvalósítottuk. A reagensek mólarányát, a katalizátor mennyiségét, a hőmérsékletet, valamint a reakcióidőt változtatva maximalizáltuk a konverzió értékét.

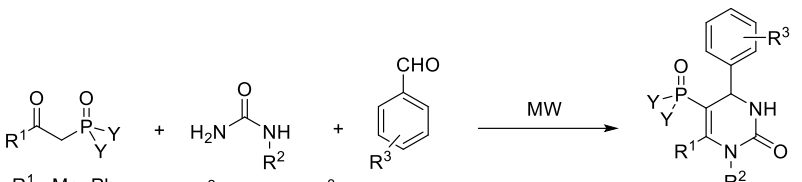
3. ábra. A dietil-2-oxopropilfoszfonát Biginelli-reakciója MW körülmények között



1

Az optimálisnak talált körülmények között, a β-ketofoszfonát (dimetil-2-oxopropilfoszfonát, dietil-(2-oxo-2-feniletil)foszfonát), a karbamid (*N*-metilkarbamid), illetve a benzaldehid (2-klórbenzaldehid, 3-klórbenzaldehid, 4-klórbenzaldehid, 4-nitrobenzaldehid, 3-metilbenzaldehid, 4-hidroxibenzaldehid) változtatásával további származékokat (**2**) állítottunk elő (*2. ábra*).

2. ábra. A Biginelli-reakció kiterjesztése további származékok előállítására



R^1= Me, Ph
Y= OMe, OEt

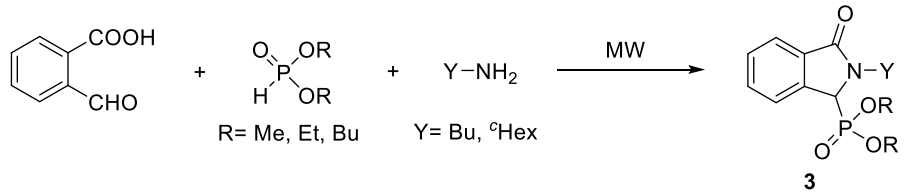
R^2= H, Me

R^3= H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-NO_2, 3-Me, 4-OH

2

Tanulmányoztuk továbbá a formil-benzoesav, dialkil-foszfitok (dimetil-foszfit, dietil-foszfit, dibutil-foszfit) és primer aminok (butil-amin, ciklohexil-amin) Kabachnik–Fields-reakcióját is, mely során izoindolin-gyűrűs vegyületeket (**3**) állítottunk elő (*3. ábra*). A kondenzációkat katalizátor és oldószer nélkül, MW besugárzás hatására valósítottuk meg, vizsgáltuk a hőmérséklet és a reakcióidő változtatásának hatását.

3. ábra. Speciális Kabachnik-Fields reakció formil-benzoesavval



Köszönetnyilvánítás: A kutatás az NKFIH FK123961 pályázat részfinanszírozásával, a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00278/17/7), valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-4-BME-131 Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

[1] *SPR - Organophosphorus Chemistry*; D. W. Allen, D. Loakes, J. C. Tebby, Eds.; Vol. 45, RSC Cambridge, 2016
[2] *Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity*; V. P. Kukhar, H. R. Hudson, Eds.; Wiley: Chichester, 2000
[3] G. Keglevich, E. Bálint; *Molecules* **2012** (*17*) 12821-12835
[4] M. Haji, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2016** (*12*) 1269-1301

α-AMINOFOSZFONÁT-SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE KABACHNIK-FIELDS-REAKCIÓVAL

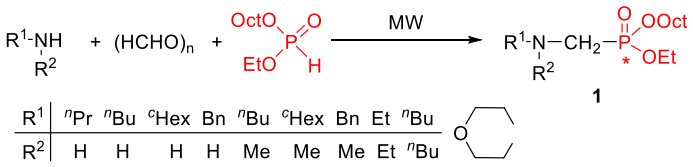
Tajti Ádám, Kalocsai Dorottya, Szatmári Enikő, Keglevich György, Bálint Erika

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

Az α-aminofoszfonátok, mint az α-aminosavak strukturális foszfor-analógjai, potenciális bioaktivitásuknak és sokrétű felhasználhatóságuknak köszönhetően, széleskörű tudományos érdeklődésre tartanak számot.[1] Egyik legjelentősebb előállítási lehetőségük a Kabachnik-Fields reakció, amelyben egy amin, egy oxovegyület és egy >P(O)H reagens kondenzációjával alakul ki a P-C-N alapváz.[2] Munkánk során a háromkomponensű kondenzációval P- vagy C-kiralitáscentrumot tartalmazó, illetve reaktív végcsoporttal rendelkező α-aminofoszfonát-származékok szintézisét tűztük ki célul.

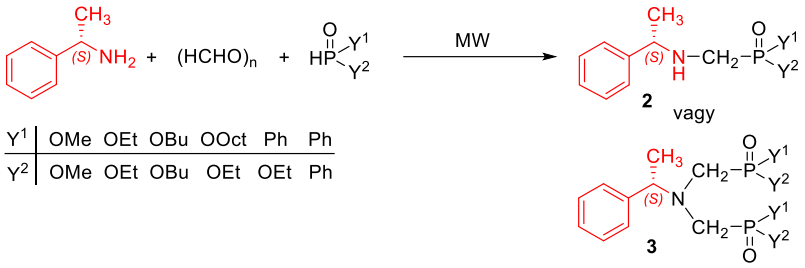
Első lépésben különféle primer és szekunder aminok, paraformaldehid és etil-oktil-foszfit Kabachnik-Fields-reakciójával a foszforon kiralitáscentrumot tartalmazó α-aminofoszfonátokhoz jutottunk (**1**).[3] A P-aszimmetriacentrum kialakulásáért felelős etil-oktil-foszfit nem kapható kereskedelmi forgalomban, így magunk állítottuk elő dietil-foszfit és oktanol reakciójával.[4]

1. ábra Kabachnik-Fields reakció etil-oktil-foszfittal

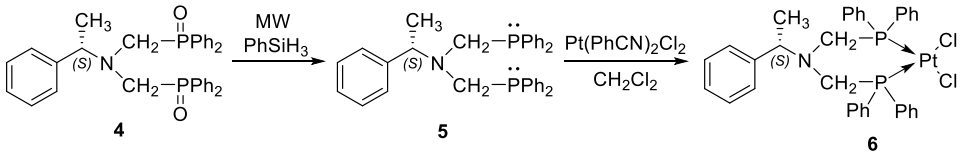


(*S*)-α-Fentiletilaminból, paraformaldehidből és különféle >P(O)H reagensekből (dialkil-foszfitokból, etil-fenil-*H*-foszfinátból vagy defenilfoszfin-oxidból) kiindulva C-királis mono- (**2**) és bisz(α-aminofoszfonát)-származékokat (**3**) szintetizáltunk.[5]

2. ábra (*S*)-α-Feniletil-aminofoszfonát-származékok szintézise

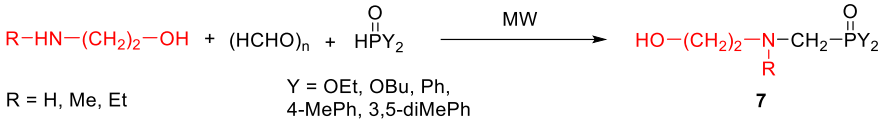


A bisz(α-aminofoszfin-oxidból) (**4**) deoxigénezéssel királis kétfogú P-ligandumot (**5**) állítottunk elő, melyet Pt(II)-komplex (**6**) képzésben hasznosítottunk.



A Kabachnik-Fields-reakciókat aminoalkoholokra is kiterjesztettük, ahol ω-OH α-aminofoszfonátokat és α-aminofoszfin-oxidokat (**7**) kaptunk. Ezeknek a vegyületeknek (**7**) a jelentősége, hogy a P-C-N funkció mellett egy továbbalakítható hidroxi-végcsoportot is tartalmaznak.

3. ábra Hidroxi-végcsoportot tartalmazó α-aminofoszfonátok és α-aminofoszfin-oxidok előállítása



Az előállított új α-aminofoszfonát-származékok szerkezetét minden esetben ^{31}P, ^{13}C és ^{1}H NMR spektroszkópiával, illetve HRMS vizsgálatokkal igazoltuk.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás az NKFIH FK123961 és a K119202 pályázatok részfinanszírozásával, valamint az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3-III-BME-251 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

[1] V. P. Kukhar, H. R. Hudson; *Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity*, Wiley, Chichester, **2000**.
[2] E. Bálint, G. Keglevich; *Molecules*, **2012** (17) 12821-12835.
[3] Á. Tajti, E. Bálint, G. Keglevich; Curr. Org. Synth. **2016** (13) 638-675.
[4] E. Bálint, Á. Tajti, L. Drahos, G. Ilia, G. Keglevich; *Current Organic Chemistry*, **2013** (17) 555-562.
[5] E. Bálint, Á. Tajti, D. Kalocsai, B. Mátravölgyi, K. Konstantin, M. Czugler, G. Keglevich; *Tetrahedron* **2017** (73) 5659-5667.

DISZUBSZTITUÁLT PIRIDINEK ULLMANN-TÍPUSÚ KAPCSOLÁSA KONVENCIONÁLIS ÉS FOTOKÉMIAI MÓDSZEREKKEL

Dávid Anna[1,2], Ignácz Gergő[1], Dr. Sipos Gellért[1]

[1] Cominnex Zrt., Budapest, Záhony utca 7., 1031
[2] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Műegyetem rakpart 3., 1111

Bevezető

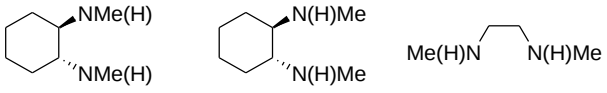
A rézkatalizált Ullmann-kapcsolás kulcsfontosságú reakció a szén–szén és szén–nitrogén kötés kialakítására irányuló szerves szintetikus kémiai eljárások között. Alkalmazásával lehetővé válik aromás halogenidek és többek között nitrogéntartalmú nukleofilek kapcsolása, ezáltal pedig számos bioaktív molekula és anyagtudományi felhasználású prekorzor állítható elő. Noha több, mint egy évszázada ismert és jól dokumentált reakció, 2000-ig nem terjedt el széles körben ez az átalakítás, ugyanis a fejlesztett eljárások általában erélyes körülményeket írtak elő úgy, mint magas hőmérséklet, sztöchiometrikus mennyiségben jelenlévő réz és emellett limitált volt a kapcsolásra alkalmas szubsztrátok sora. Az áttörést jelentő 2001–es évben olyan rézkomplexet felhasználó eljárást fejlesztettek ki, mely által C–C, C–N és C–O kötés is kialakítható katalitikus mennyiségű fémet alkalmazva enyhébb körülmények között. Mára számos réz-ligandum kombináció létezik, így komoly alternatívája lehet egy Ullmann-kapcsolás egy palládium-katalizált folyamatnak.[1]

A tapasztalat azt mutatja, hogy a diszubsztituált 3- és 4-brómpiridinek alacsony reaktivitást mutatnak pirazolokkal, triazolokkal és imidazolokkal szemben. Célom olyan C–N kapcsolási eljárás fejlesztése volt ezen molekulák között, mely szubsztrátok széles körére alkalmazható jó termeléssel, emellett enyhe körülmények között kivitelezhető, biztonságos.

Buchwald-féle N-arilezési eljárás

Buchwald és csoportja réz(I)-diamin komplexek alkalmazásával számos N-arilezési reakciót hajtottak végre sikeresen. Az általuk kidolgozott általános eljárás lehetővé teszi pirrolok, pirazolok, indazolok és triazolok kapcsolását aromás bróm- és jódvegyületekkel. Pirrolok arilezését toloulban, 2,1 ekv. K_3PO_4 bázis, 5 mol% CuI és 20 mol% ligandum alkalmazásával végezték 110°C-on. Munkájuk során megfigyelték, hogy a ligandumként alkalmazott diaminok N,N-dimetil-származékaival a kapcsolás sikeresebb, a leghatékonyabbnak az 1. ábrán látható **2**-es diamin bizonyult. A **2**-es ligandum nitrogénközpont körüli sztérikus gátlás következményeként azon kapcsolás nem történik. Funkciós csoportok széles köre, beleértve az amino-, a formil- és a ketocsoport is jelen lehet akár mind a nitrogéntartalmú heterocikluson vagy az aromás kapcsolón. Az eljárás kiterjeszthető pirazolokra is azzal az eltéréssel, hogy K_2CO_3 bázis alkalmazandó. Ennek oka a pirazolgyűrűben lévő savasabb karakterű nitrogénatom.[2]

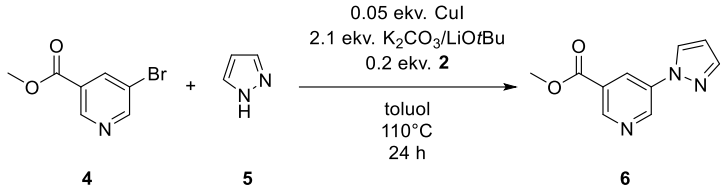
1. ábra: Alkalmazott ligandumok



1 **2** **3**

Ezen eredményekre támaszkodva vizsgáltam a **4**-es és a **5**-ös molekulák kapcsolási reakcióját (2. ábra) befolyásoló tényezőket. Irodalmi körülmények között lejátszatva a reakciót az LCMS eredmények alapján 72% mennyiségben tartalmazott a reakcióelegy kapcsolt terméket (**6**). Mértnövelési szándékkal meg lett ismételve a reakció egy 10 mL térfogatú mikrohullámú reaktorokban használatos csőben ötszörös és egy 35 mL-es nyomásálló csőben tízszeres anyagmennyiségek bemérésével. Előbbi esetben az LCMS eredmények alapján jelentős mennyiségű, 29% **4** maradt, és mindössze 37% **6** keletkezett, míg az utóbbi felállásban 30% **4**-es és 35% **6**-os vegyületet tartalmazott az elegy.

2. ábra: Metil-5-brómnikotinát (4) és pirazol kapcsolása



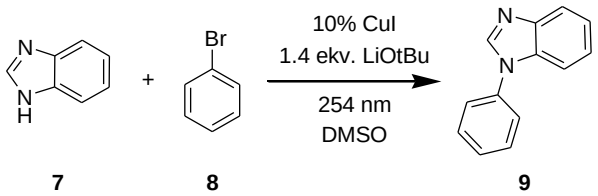
Kitekintésként más, hasonló karakterű komponensek kapcsolási reakcióját is vizsgáltam. A **4**-es vegyületet 4-brómpirazollal reagáltatva a reakcióelegy 23,6% kapcsolt terméket tartalmazott LCMS eredmények alapján, amennyiben a nitrogéntartalmú heterociklus 1,2,4-triazol vagy imidazol volt, a kapcsolások sikertelenek voltak. 20% alatti konverzióval játszódott le a metil-3-brómizonikotinát és **5**-ös illetve az 5-brómnikotinsav és **5**-ös anyag reakciója.

Fu és Peters eljárása

A réz mint katalizátor használata nukleofil nitrogéntartalmú heterociklusok és elektrofil aromás vegyületek kapcsolásakor előnyös az ára és a toxicitása szempontjából. Ugyanakkor a legtöbb esetben magas hőmérsékleten történik a reakció és számos ligandum alkalmazása is szükséges mellé, melyek szubsztrát-specifikusak. Fu és Peters csoportja leírt egy olyan eljárást, mely által szobahőmérsékleten megvalósítható a réz-katalizált ligandum-mentes N-arilezés nitrogéntartalmú aromás nukleofileken. Az eljárást karbazolokra fejlesztették ki, majd kiterjesztették benzimidazolokra, indolokra és imidazolokra is. A reakciót UV-besugárzás (254 nm) mellett végezték 10% réz(I)-jodid és lítium-tercbutilát jelenlétében acetonitril oldószerben 24 órán át.[3]

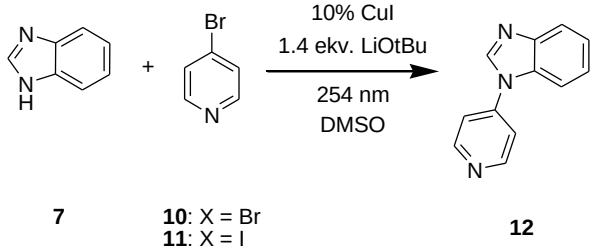
Fu és Peters csoportjának 83%-os termeléssel sikerült kapcsolnia benzimidazolt és jód-benzolt. Oldószerként acetonitril-tercbutanol 3:1 arányú elegyét alkalmazták, ám reprodukálva a kísérletet nagy mennyiségű csapadék keletkezett. Távlati célunk, hogy a kapcsolást áramlásos kémiai reaktorokban is véghez lehessen vinni, így fontos szempont volt, hogy jól oldó oldószerben játszódjon le a reakció, ezért a protokolltól eltérően DMSO-t alkalmaztam szolvensként. A 3. ábrán látható reakció az LCMS eredmények alapján 50%-ban ment végbe 21 óra UV besugárzás hatására FEP csőben és 65%-ban áramlásos körülmények között egy óra tartózkodási idővel.

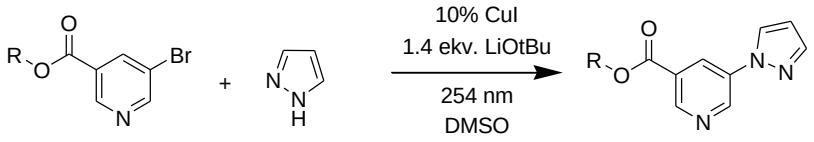
3. ábra: Benzimidazol és brómbenzol kapcsolási reakciója



Ugyanezen körülmények között más szubsztrátokkal is elvégeztem a kapcsolási reakciót, (4. ábra). A tapasztalatok azt mutatják, hogy a **10**-es brómvegyülettel a konverzió 57%, míg a **11**-es jódvegyületet alkalmazva 78%, azaz a reakció jelentősen hatékonyabb utóbbi esetben.

4. ábra: Piridinszármazékok kapcsolási reakciója





4: R = Me
13: R = H

5

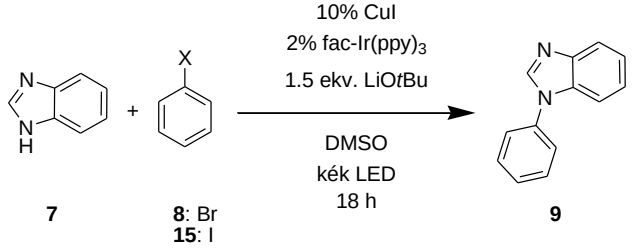
6: R = Me
14: R = H

Munkám része volt továbbá annak vizsgálata, hogy a Buchwald-féle reakció körülmények módosíthatók-e úgy, hogy 110°C-ra fűtés helyett 30°C-os hőmérsékleten UV besugárzás hatására végbe menjen a reakció. Amennyiben irodalmi összetételnek megfelelően történt a kiindulási elegy bemérése, az LCMS eredmények alapján nem keletkezett kapcsolt termék. Az alkalmazott bázist lítium-tercbutilátra cserélve a reakció továbbra sem volt eredményes toluolos közegben. Amennyiben viszont DMSO oldószerben lett reagáltatva a **4**-es és **5**-ös anyag ugyanezen bázis jelenlétében, a reakcióelegy 19% **6**-os terméket, 27% kiindulási anyagot és 18% elhidrolizált **4**-es anyagot tartalmazott az LCMS eredmények alapján. Fu és Peters körülményeit alkalmazva a reakció egyáltalán nem, ment végbe a **13**-as savval, míg a **4**-es észter formával 16% -os termelést értünk el. Összességében tehát elmondható, hogy ezen konkrét kiindulási anyagok esetén termikus körülmények között a reakció sikeresebb a Buchwald-féle körülményeket alkalmazva, viszont további vizsgálatok szempontjából említésre méltó alternatíva az UV besugárzás hatására történő reakció

Kobayashi-féle kombinált katalitikus eljárás

Fotoredox katalitikus eljárások egy családja esetén olyan d-elemek komplexeit alkalmazzák, melyek elektrontranszfer szerepét töltik be, ám közvetlenül nem vesznek részt a koordinációs szférán belüli kötéskialakításban. Fu és Peters csoportja kontrollkísérletként indol és jódbenzol kapcsolására $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ komplexet alkalmazott, és azt tapasztalták, hogy a rézkatalizátor az eljárásuk körülményei között nem váltható ki. Kobayashi és munkatársai demonstrálták, hogy látható fény hatására történő redox katalízis és átmenetifém-katalízis együttes alkalmazásával viszont szintén lehetőség nyílik nitrogéntartalmú heterociklusok és aromás vegyületek kapcsolására. A kettős katalizátorrendszer által karbazolok és aromás jódvegyületek C-N kapcsolását valósították meg. Munkám során ezen körülmények között vizsgáltam a benzimidazol (**7**) arilezési reakcióját (5. ábra).[4]

5. ábra: Benzimidazol (7) arilálási reakciója kombinált katalitikus körülmények között



7

8: Br
15: I

9

LCMS eredmények alapján a jódbenzollal (**15**) történő reakció 49% kapcsolt terméket eredményezett, míg brómbenzollal (**8**) ilyen körülmények között az arilezés sikertelen volt. Amennyiben a **15**-ös vegyülettel történő reakció lítium-tercbutilát bázis helyett lítium-bisz(trimetilszilil)amiddal lett kivitelezve, a kapcsolás nem ment végbe.

Ezen körülmények között a bróm-és jódszármazékok reaktivitása jelentősen eltér piridinszármazékok esetén is, amennyiben benzimidazol a kapcsolópartner. 4-jódpiridinnel az LCMS eredmények alapján 73%, míg 4-brómpiridinnel 4% kapcsolt terméket tartalmazott a reakcióelegy 18 óra megvilágítást követően. Kitekintésképp megvizsgáltam a benzimidazollal való kapcsolási reakciót 2-klór-5-jódpiridinnel is, mely LCMS eredménye alapján 35%-ban ment végbe.

Összefoglalva tehát jelenleg még nincs általános módszer arra, hogy ezen szubsztrátok hatékony C-N kapcsolása végbemenjen. Ennek ellenére ígéretes a fotokémiai megoldás, laborunkban további kísérletek vannak folyamatban.

Irodalomjegyzék

[1] F. Monnier, M. Taifeller, *Angewandte Chemie International Edition*, **2009** (48) 6954–6971

[2] J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Journal of Organic Chemistry*, **2004** (69) 5578–5587

[3] D. T. Ziegler, J. Choi, J. M. Munoz-Molina, A. C. Bissember, J. C. Peters, G. C. Fu, *Journal of the American Chemical Society*, **2013** (135) 13107–13112

[4] W-J. Yoo, T. Tsukamoto, S. Kobayashi, *Organic Letters*, **2015** (17) 3640–3642

POTENCIÁLISAN RÁKELLENES HATÁSÚ KOMPLEXKÉPZŐ (TIO)SZEMIKARBAZON LIGANDUMOK SZINTÉZISE

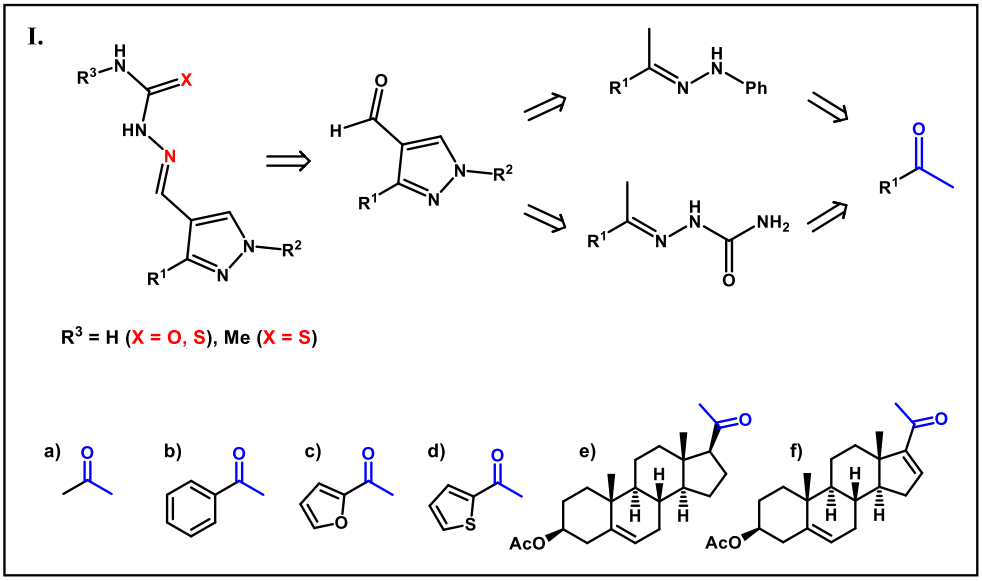
Kiss Márton Attila, Frank Éva

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

A rákos megbetegedések során használt platina-tartalmú citosztatikumok közismert nemkívánatos mellékhatásai az új típusú fémkomplexek fejlesztését ösztönzik. Jelen munka többek között a bizonyítottan tumorellenes hatású triapinhoz, illetve a szalicilaldehid-tioszemikarbazonhoz hasonló, komplexképző, két- és háromfogú (*N*-metil)tio- és szemikarbazon ligandumok szintézisét foglalja magába.[1]

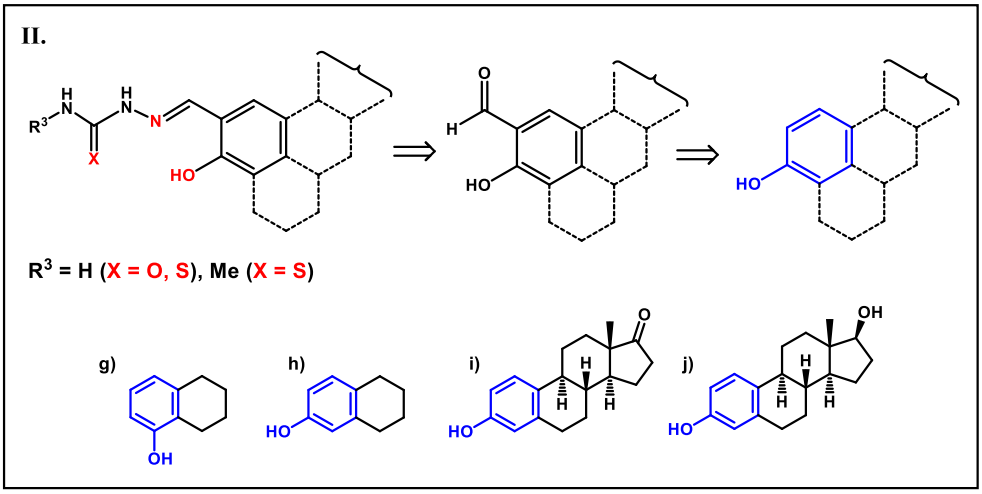
A szintetikus munka során két különböző stratégiával állítottunk elő karbaldehideket; metil-ketonokból képzett fenilhidrazonok és szemikarbazonok *Vilsmeier-Haack* reagenssel végbemenő gyűrűzárásával és *in situ* formilezésével (**I.**), illetve fenol molekularésszel rendelkező vegyületek közvetlen formilezésével (**II.**).[2-3] Az így kapott aldehidek szemikarbaziddal, tioszemikarbaziddal, illetve *N*-metil-tioszemikarbaziddal végzett kondenzációs reakcióival bi- és tridentát ligandumokhoz jutottunk.

1. ábra: A metil-ketonok átalakításainak retroszintetikus ábrázolása



Az **I.** módszer esetén az acetil-csoportot hordozó acetont (**a**), acetofenont (**b**), 2-furil-metil-ketont (**c**), 2-acetil-tiofént (**d**), valamint a szteránvázas pregnenolon-acetátot (**e**) és pregnadienolon-acetátot (**f**) használtuk fel kiindulási vegyületekként.[4] A *Vilsmeier-Haack* reakciót sikeresen elvégeztük az acetofenon szemikarbaziddal nyert kondenzációs termékén is.

2. ábra: A fenolszármazékok átalakításainak retroszintetikus ábrázolása



A **II.** szintézisút során az 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol (**g**), az 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (**h**), és az utóbbival szerkezeti analógiát mutató ösztron (**i**) és ösztradiol (**j**) formilezési reakcióit végeztük el, vizsgálva – ahol ez felmerült – a reakciók régioszelektivitását. Az így nyert termékek korábban már említett kondenzációs reakcióival háromfogú ligandumokat kaptunk.[3]

Vizsgáltuk továbbá a különbözőféleképpen szubsztituált 4-formil-pirazolok termékképződésre és oldhatóságra gyakorolt hatásait, valamint a termikus reakciólépéseknél a hagyományos melegítés mikrohullámú besugárzással történő helyettesítésének lehetőségét a reakciók hozamainak növelése, illetve a reakcióidők csökkentése érdekében. Az előállított vegyületek fizikai tulajdonságainak meghatározása mellett az egyes származékok szerkezetét is igazolni kívántuk.

A továbbiakban az előállított ligandumokat fémionok jelen- és távollétében oldategyensúlyi- és ráksejt osztódás gátlást célzó hatástani vizsgálatokra kívánjuk bocsájtani együttműködések keretében.

[1] M. N. M. Milunović, A. Dobrova, N. Ghenadie, N. Gligorijević, S. Radulović, J. Kožišek, P. Rapta, É. A. Enyedy, V. B. Arion; *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2017** (40) 4773–4783.
[2] B. F. Abdel-Wahab, R. E. Khidre, A. A. Farahat; *Archive for Organic Chemistry*, **2011** (i) 196–245.
[3] Ø. W. Akselsen, T. V. Hansen; *Tetrahedron*, **2011** (67) 7738–7742.
[4] D. Kovács, J. Wölfling, N. Szabó, M. Szécsi, Zs. Schelz, I. Zupkó, É. Frank; *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016** (120) 284–295.

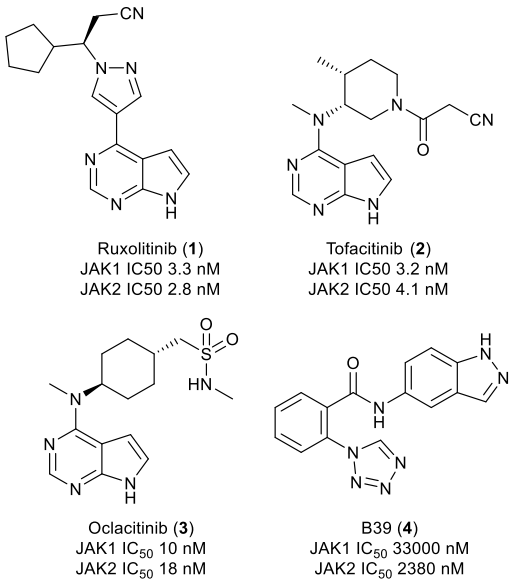
JANUS KINÁZ INHIBITOROK SZERKEZET ALAPÚ OPTIMÁLÁSA

Egyed Attila, Pável Zsófia, Bajusz Dávid, Keserű György Miklós

[1]*Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok krt. 2.*

A Janus kinázok (JAK) a nem receptor típusú tirozin kinázok családjába tartoznak. Négy altípust különböztetünk meg JAK1, JAK2, JAK3, TYK2. Fontos szerepük van a JAK/STAT jelátviteli útvonalon a géntraszkripció szabályozásában (gyulladásos folyamatok, immun válasz). A JAK/STAT útvonal szabálytalan működése számos betegséghez hozzájárulhat (myelofibrosis, essential thrombocythaemia, polycythameia vera).[1-3] Jelenleg három gyógyszert engedélyezett az FDA (Food and Drug Administration, US): ruxolitinib (1), tofacitinib (2), oklaticinib (3) (állatgyógyászatban).[4-6]

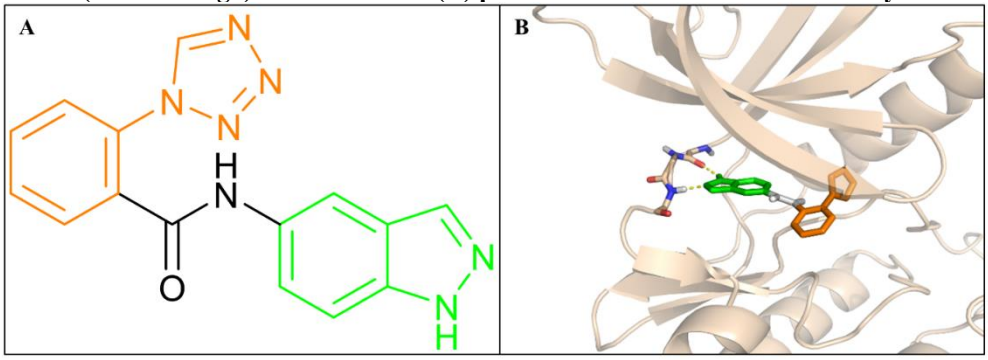
1. ábra A 3 forgalomban lévő JAK inhibitor szerkezete és in vitro (JAK1, JAK2) adataik, valamint B39 (virtuális szűrésből)



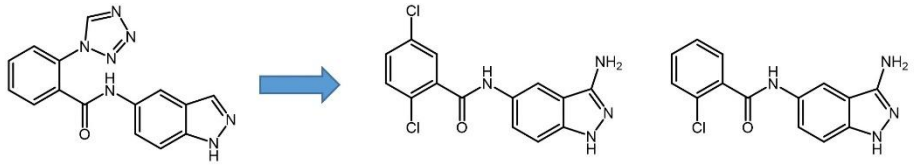
Mint az **1. ábrán** látható a már forgalomban kapható inhibitorok egyike sem mutat JAK1/JAK2 szelektivitást, ennek egyik oka, hogy a JAK altípusok ATP kötőhelye szerkezetileg nagyon egyforma. A szelektív inhibitorok hozzájárulnának a mellékhatások csökkentéséhez, valamint a JAK-k szerepének pontosabb megismeréséhez.

Kutatócsoportunk korábban kidolgozott egy virtuális szűrési protokollt Janus kinázokra.[7-8] A módszer során kiválasztottuk a 4-es vegyületet, hogy JAK2 aktivitását és JAK2/JAK1 szelektivitást optimáljuk. A vegyületet 3 részre osztottuk: hinge binder, linker, szelektivitási zsebbe ékelődő rész (**2. ábra**)

2. ábra (A) Hinge binder (zöld), linker (fekete/fehér), szelektivitási zsebbe ékelődő rész (narancssárga) 2D szerkezeten (B) prediktált kötőmód a JAK2 kötőhelyén



Az optimálás során elvégeztük a szelektivitási zseb feltérképezését a tetrazol gyűrű pozíciójának változtatásával valamint metilén csoport beépítésével a fenil gyűrű és a tetrazol közé. Következő lépésben az amid linker cseréjét hajtottuk végre heteroaromás gyűrűkre (tiazol, izoxazol, triazol, imidazol). Végül vizsgáltuk az indazol szerkezeti elem módosításának lehetőségét, illetve a tetrazolt kisebb térkitöltésű csoportokkal helyettesítettük. Valamint eredményeink alapján számítógépes módszerrel vizsgáltuk a JAK2 vízhálózatát.



B39 (**4**)
IC_{50}(JAK1): 33 µM
IC_{50}(JAK2): 2,38 µM
Szelektivitás 14X

5
IC_{50}(JAK1): 151 nM
IC_{50}(JAK2): 23 nM
Szelektivitás 6X

6
IC_{50}(JAK1): 1820 nM
IC_{50}(JAK2): 101 nM
Szelektivitás 18X

[1] C. J. Menet, L. Van Rompaey, R. Geney, *Prog. Med. Chem*., **2013**, (525), 153-223
[2] J. E. J. Darnell, I. M. Kerr and G. R. Stark, *Science*, **1994**, (264), 1415–1421
[3] J. N. Ihle, B. A. Witthuhn, F. W. Quelle, K. Yamamoto, W. E. Thierfelder, B. Kreider and O. Silvennoinen, *Trends Biochem. Sci.*, **1994**, 19, 222–227.
[4] M. E. Flanagan, T. A. Blumenkopf, W. H. Brissette, M. F. Brown, J. M. Casavant, C. Shang-Poa, J. L. Doty, E. A. Elliott, M. B. Fisher, M. Hines, C. Kent, E. M. Kudlacz, B. M. Lillie, K. S. Magnuson, S. P. McCurdy, M. J. Munchhof, B. D. Perry, P. S. Sawyer, T. J. Strelevitz, C. Subramanyam, J. Sun, D. A. Whipple and P. S. Changelian, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 8468–8484
[5] A. J. Gonzales, J. W. Bowman, G. J. Fici, M. Zhang, D. W. Mann and M. Mitton-Fry, *J. Vet. Pharmacol. Ther*.**, 2014**, 37, 317–324
[6] A. Quintas-Cardama, K. Vaddi, P. Liu, T. Manshouri, J. Li, P. A. Scherle, E. Caulder, X. Wen, Y. Li, P. Waeltz, M. Rupar, T. Burn, Y. Lo, J. Kelley, M. Covington, S. Shepard, J. D. Rodgers, P. Haley, H. Kantarjian, J. D. Fridman and S. Verstovsek, *Blood*, **2010**, 115, 3109–3118.
[7] D. Bajusz, G. G. Ferenczy and G. M. Keserű, *J. Chem. Inf. Model.*, **2016**, 56, 234–247.
[8] D. Bajusz, G. Ferenczy and G. Keserű, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2017**, 17, 2235–2259**.**

JANUS-KINÁZ INHIBITOROK SZINTÉZISE

Pável Zsófia, Egyed Attila, Dr. Keserű György

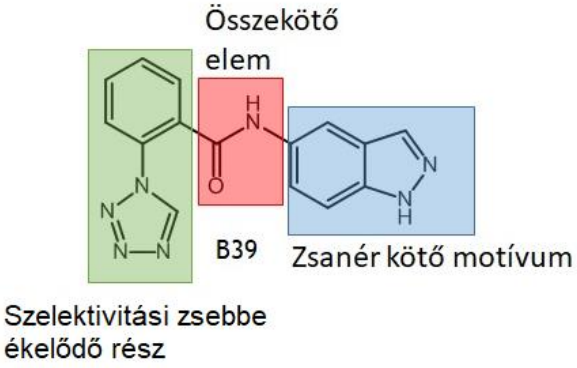
Magyar Tudományos Akadémia Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok krt. 2.

A Janus-kinázok (JAK) a citoplazmatikus tirozin kinázok egy csoportja, amely a citokin által közvetített jeleket alakítja át a JAK-STAT útvonalon keresztül. A JAK családnak négy tagja ismert: JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2 [1]. A citokineknek fontos szerepük van a sejtek növekedésében, amit a különböző Janus-kinázokon keresztül tudnak megtenni. Ezen kinázok aktivitásának gátlásával megakadályozható a sejtek további növekedése. [1]

A Janus-kináz inhibitorok működésük során gátolják egy vagy több Janus-kináz enzim aktivitását, ezáltal zavarva a JAK-STAT jelátviteli útvonalat. Ezeknek az inhibitoroknak terápiás jelentőségük van onkológiai kórképek valamint a gyulladásos betegségek, mint például a reumás ízületi gyulladás kezelésében. Kutatások folynak különböző bőrbetegségek kezelésének irányába is. [2,3,4]

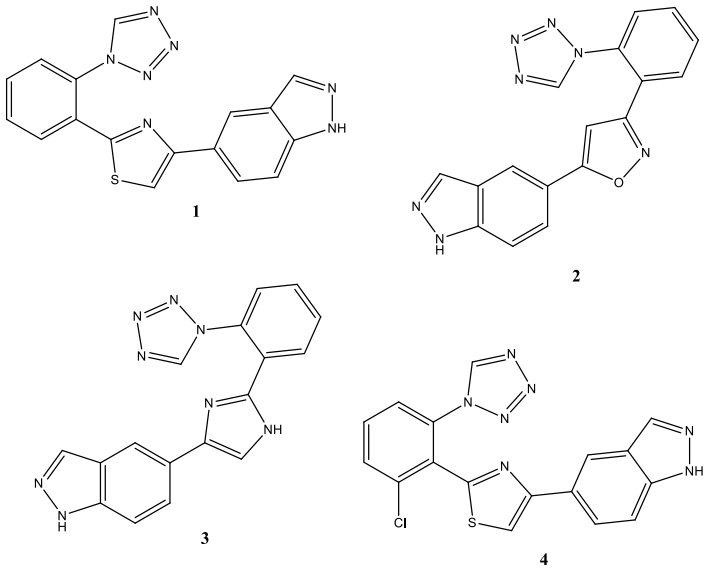
A Magyar Tudományos Akadémia Természet Tudományi Központjában néhány éve egy új virtuális szűrési protokollt dolgoztak ki 1-es típusú szelektív JAK2 inhibitorok felfedezésére. A szűrési protokoll a fehérje alapú dokkolásra és egy ujjlenyomat (IFP) alapú pontozási rendszerre épül, amelyek együttes alkalmazásával lehetővé válik a ligandum affinitások és szelektivitások becslése. [5] A módszer segítségével egy kereskedelmi adatbázisból azonosították a B39 molekulát (1. ábra).

1.ábra: B39 molekula szerkezete



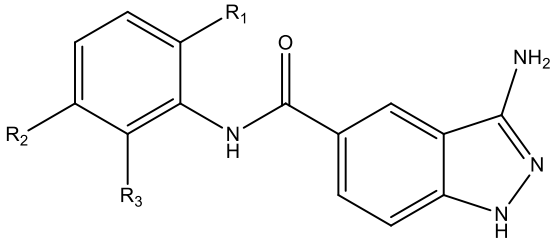
Munkám során bekapcsolódtam B39 molekola optimálásába. Elsőként különböző heterociklusokat próbáltam ki összekötő elemként. Három új ilyen linkert alkalmaztam, melyek a tiazol, izoxazol és imidazol gyűrűk voltak. A tiazol gyűrű jó eredményeket mutatott, így ennek előállítottam egy olyan változatát, melyben a benzol gyűrű orto heylzetben egy klór ligandumot is tartalmaz (2. ábra).

2.ábra: Új összekötő elemek alkalmazása



Következő lépésként a csoport által korábban optimált szelektivitási zsebbe ékelődő részt tartalmazó molekulákat állítottam elő, úgy hogy abban az eredeti B39 molekulában található amid kötést megfordítottam (3.ábra).

3.ábra: Fordított amid kötést tartalmazó vegyületek



5a R_1: Cl R_2:H R_3:Cl
5b R_1:F R_2: F R_3:H
5c R_1:OH R_2:Cl R_3:H
5d R_1:Cl R_2:NO_2 R_3:H

A munkám során előállított vegyületeket biológia vizsgálatra küldtük (4. ábra). A vizsgálatok eredményeit a lenti táblázatban foglaltam össze.

.4.ábra: Biológia vizsgálatok eredménye

Molekula száma	***Szelektivitás***	***JAK1 IC_{50} (nM)***	***JAK2 IC_{50} (nM)***
1	5	7940	1540
2	2	3300	2000
3	na.	>10000	>10000
4	13	21600	1680
5a	16	460	28
5b	Mérés alatt		
5c			
5d			
B39	14	33000	2380

[1] O'Shea, J.J.; Plenge, R., *Immunity* **2012** (36) 542–550.
[2] Kontzias A.; Kotlyar A.; Laurence A.; Changelian P.; O'Shea JJ., *Curr. Opin. Pharmacol.,* **2012** (12) 464–70.
[3] Pesu M.; Laurence A.; Kishore N.; Zwillich SH.; Chan G.; O'Shea JJ., *Immunol. Rev.,* **2008** (223) 132–42.
[4] Norman P., *Expert Opin. Invest. Drugs,* **2014** (23) 1067–77.
[5] D. Bajusz; Gy. G. Ferenczy; Gy. M. Keserű, *J. Chem. Inf. Model*., **2016**, 56, 234−247.

NEM-TERMÉSZETES HETEROAROMÁS *A*-, ILLETVE *B*-AMINOSAVAK ELŐÁLLÍTÁSA, ÉS VIZSGÁLATA ENZIMKATALITIKUS REAKCIÓBAN

Szokol Bianka[1], Gyáfrás Lilla[1], Dr. Nagy József[1] és Dr. 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

1. Bevezetés

a. Az aminosavak szerepe

Az α- és *ß*-aminosavaknak illetve azok származékainak kiemelt szerepe van a gyógyszeriparban. Felhasználják többek között antibiotikumként[1], vérnyomáscsökkentőként[2], epilepsziaellenes szerként[3], és *Parkinson*-kórellen.[4] A peptidkémiában[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, lumineszencia.[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 p*H*, légköri nyomás), környezetbarát oldószereket igényel, mint például víz, vagy vizes-alkoholos közeg. Kémiailag 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, p*H*, és oldószer tartományban működnek optimálisan. Érzékenyek a szennyező anyagokra, nem visszaforgathatók, és jóval drágábbak a hagyományos kémiai katalizátorokhoz képest.

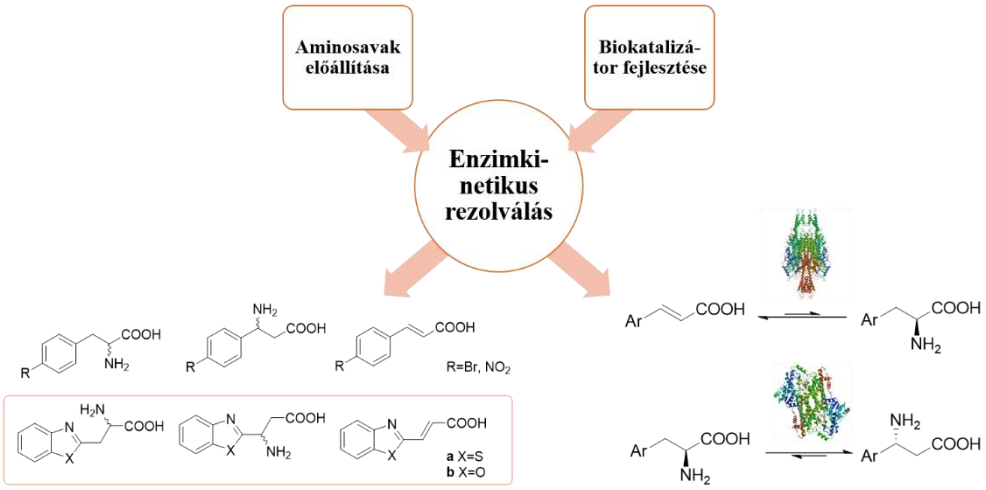
Az enzimek rögzítésével számos hátrány kiküszöbölhető. Így például a készítmények stabilabbá tehetők, illetve tűrőképességük a reakciókörülményekkel szemben növelhető. 2012-ben véletlenül fedezték fel a nanohibrid-virágokat[9], egy olyan új enzimrögzítésre alkalmas technikát, amellyel egy lépésben állíthatók 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 enzim alkalmazása azóta az iparban, valamint klinikai-, és biotechnológiai területen jelentősen megnőtt.[14] Pal enzim mellett munkánk során foglalkoztunk a szintén *N*-MIO prosztetikus csoportot tartalmazó fenilalanin-aminomutáz enzimmel (Pam) is, amely az alfa és béta aminosav átalakulást katalizálja, ily módon a Pam enzimnek fontos szerepe lehet a *β*-aminosavak enentioszelektív előállításában.

2. Kutatás célja

Jelenlegi kutatásunkban célunk volt újabb nem természetes heteroaromás aminosavaknak az előállítása, több fenilalanin-ammónia-liáz és fenilalanin-aminomutáz enzim szubsztráttoleranciájának vizsgálata, illetve az enzim felhasználásával olyan új nanovirágokat is létrehoztunk, amelyekkel nemcsak szakaszos, hanem átfolyásos reaktorban is meg lehet valósítani kinetikus rezolválást. Ehhez felületmódosított szilika nanorészecskéket használtunk, így tovább növelve a biokatalizátor aktivitását.

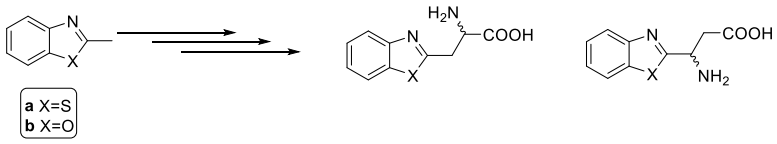
1. ábra: Kutatás céljának sematikus vázlata



3. Eredmények

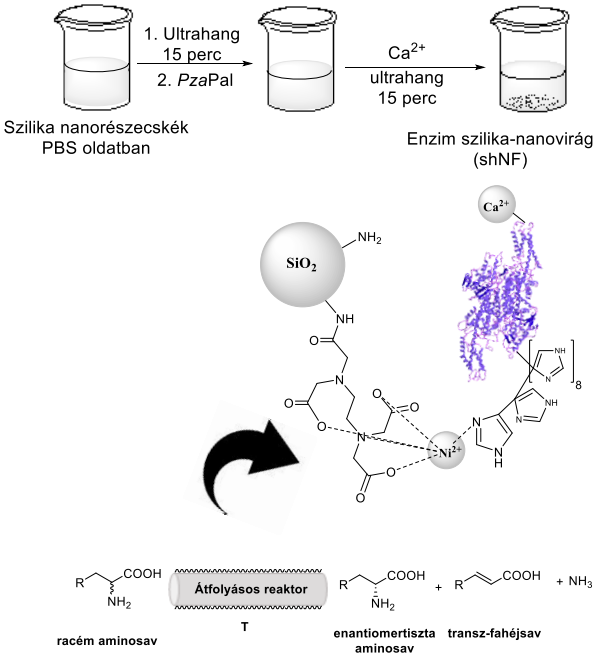
A kutatás első fázisában a nem-természetes aminosavak szintézisét valósítottuk meg oly módon, hogy a kereskedelmi forgalomban is kapható 2-metilbenzoxazol és 2-metilbenzotiazol felhasználásával a kiindulási anyag már tartalmazta a heteroaromás vázat.

2. ábra: Megvalósított szintézis út új heteroaromás *α* és *β*-aminosavak előálltására



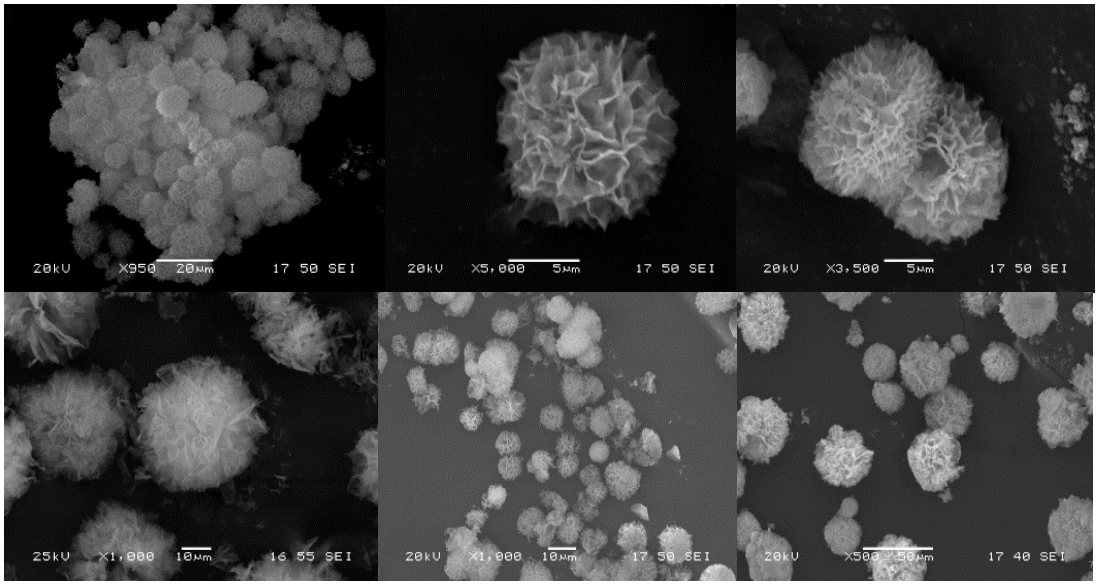
Ezt követően az enzimek immobilizálása illetve a folyamat optimalizálása következett melynek során az aromás *α*-fenilalnin, és *β*-fenilalnint használtam kiindulási anyagként. A biokatalizátor előálltásának és felhasználásának sematikus ábrázolását a . ábrán mutatom be.[15]

3. ábra: Biokatalizátor előállítása és a kinetikus rezolválás megvalósítása átfolyásos reaktortban



Az immobilizálás során létrehozott biokatalizátorok szerkezetét pásztázó elektronmikroszkóppal ellenőriztük (nanovirágok és hibrid nanovirágok), mely minden esetben a kívánt nagy fajlagos aktivitású virág szerkezetet eredményezte.

4. ábra: Pásztató elektronmikroszkóppal készült felvételek az előállított biokatalizártorokról.



Mivel az enzimrögzítés egyik célja, hogy szélesebb hőmérséklettartományban is funkcionáló, hőmérséklettel szemben is ellenállóbbá tegyük az enzimeket. A mechanikai stabilitás vizsgálata mellett végeztünk méréseket, hogy megállapítsuk, milyen a tűrőképessége az általunk létrehozott készítményeknek 30-60°C közötti hőmérsékleten. A natív enzim a vártnak megfelelően drasztikusan gyorsan vesztett eredményességéből már 30°C-on is, ezzel szemben a hibrid nanovirágok stabilabbnak bizonyultak, még a viszonylag magas 60°C-on is.
Végezetül az általunk előállított új heteroaromás aminosavakkal is végeztünk enzimkatalitikus átalakításokat, mely során sikerült több olyan enzimtörzset is találni, melyek elfogadják e vegyületeket, és felhasználhatóak kinetikus rezolválás céljából.

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 Chem*istry, **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] B. Szokol, F. Nagy, J. Nagy. L. Poppe, *XL. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK* **2017**, 248–252.

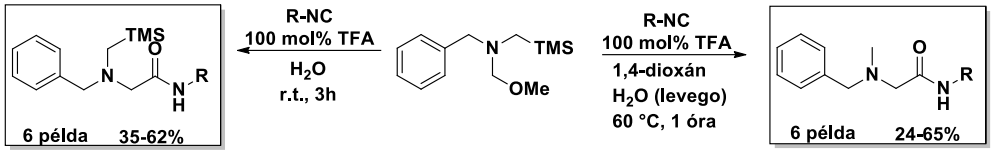
IZONITRIL ALAPÚ KEMOSZELEKTÍV ÁTALAKÍTÁSOK

Traj Péter[1,2], Wölfling János[2], Kanizsai Iván[1]

[1] Avidin Kft. 6726, Szeged Alsó Kikörő sor 11/D
[2] SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék

Az N-metoximetil és N-trimetilszilil egységet tartalmazó tercier aminok megfelelő körülmények között reaktív azometin ilid prekurzorrá alakíthatóak. Számos irodalmi példa ismert, amelyben Brønsted, Lewis sav katalizátorok jelenlétében vagy fény hatására a prekurzornak választott N-benzil-N-(metoximetil-)trimetilszilil-amin [3+2] cikloaddícióra képes azometin ilidként reagál és a megfelelő heterociklusokat képzi [1-2]. Izocianidok és azometin ilidek reakciója az irodalomban nem ismert kombináció, tekintve a korábbi példákat, ahol az izocianidok megfelelő reakciókörülmények között cikloaddícióra bírható molekulák, a transzformáció érdekes kimeneteleket eredményezhet[3-4].

Aromás és alifás izonitrileket felhasználva cikloaddíciót nem tapasztaltunk, a reakciók során N-benzil glicinamidok képződtek (24-65%), de a megfelelő oldószerben kemoszelektíven két glicin termékcsaládhoz jutottunk. Vízben vagy poláris-protikus oldószerben elvégezve a reakciókat a megfelelő α-trimetilszililezett származékokat (35-62%) kaptuk jó szelektivitással, poláris-aprotikus oldószerben elvégezve az átalakításokat az N-metilezett glicinamidokat nyertük jó hozammal (24-65 %).



R: t-Bu, t-Oktil, Ciklohexil, 4-Nitrofenil, 3,4,5-Trimetoxifenil. Tozilmetil

[1] A. Padwa, W. Dent; J. Org. Chem. **1987**, 235–244
[2] D. Orain, S. Hintermann, M. Pudelko, D. Carballa, A. Jedrzejczak; Synlett, **2015**, 26, 1815–1818
[3] S. Tong, Q. Wang, M.-X. Wang, J. Zhu, Angew. Chem., **2015**, 127, 1309–1313
[4] S. Tong, Q. Wang, M.-X. Wang, J. Zhu, Chem. Eur.J. **2016**, 22, 8332–8338

KÖRNYEZETI KÉMIA

AgO_x/TiO_2 KATALIZÁTOROK VISELKEDÉSE GLICERIN FOTOKATALITIKUS REFORMÁLÁSI REAKCIÓJÁBAN: A KO-KATALIZÁTOROK HATÁSA

Majrik Katalin[1], Turcsányi Árpád[2], Vass Ádám[1], Szabó Tamás[2], Pászti Zoltán[1], Giuseppe Bonura[3], Tompos András[1], Tálas Emília[1]

[1]MTA Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
[2]Szegedi Tudományegyetem Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék 6720 Szeged, Aradi vértanúk tere 1.
[3]National Council of Research –CNR-ITAE, ''Nicola Giordano'', Via S. Lucia 5, 98126 Messina, Italy.

Bevezetés. Nagy kihívás, hogy a nap elektromágneses sugárzásában rejlő energiát közvetlenül hasznosítsuk, illetve tároljuk. A hidrogén a jövő egyik ígéretes másodlagos energiaforrása mivel tüzelőanyag-cellákban, nagy hatásfokkal, környezetbarát módon alakítható át elektromos energiává. Számos kutatás foglalkozik alkohol-víz reakcióelegyekből félvezető oxidokon történő fotoindukált hidrogénfejlesztéssel. Ha az alkoholt biomasszából állítjuk elő, a széndioxid kibocsátás sem nő, mivel a reakcióban annyi CO_2 keletkezik, amennyi a biomassza anyagok létrejöttekor felhasználásra került.

Mivel a fotoindukált reformálás nem korlátozódik az egyszerű alkoholokra, és figyelembe véve, hogy a növekvő biodízeltermelés növekvő glicerin melléktermékkel jár együtt, a glicerin nyersanyagként történő alkalmazása a fotokatalitikus reformálási reakcióban (1) izgalmas lehetőséget kínál.

$$C_3H_8O_3 + 3H_2O \xrightarrow{\text{fotokatalizátor, h}\nu} 7\,H_2 + 3CO_2 \qquad (1)$$

Bár a fotokatalitikus reformálási reakcióban a glicerin konverzió egy-két nagyságrenddel kisebb, mint más glicerin átalakítási folyamatban, az (1) reakciót széles körben tanulmányozzák és modellreakcióként alkalmazzák fotokatalizátorok összehasonlítására.

Jó stabilitása és nagy hatékonysága miatt a TiO_2 az egyik leggyakrabban használt fotokatalizátor. Bármilyen hidrogén-termelő fotokatalitikus reakcióban, függetlenül attól, hogy alkoholok fotokatalitikus reformálásáról vagy fotokatalitikus vízbontásról van-e szó, csak akkor érhető el jelentős aktivitás, ha a félvezetőn megfelelő ko-katalizátor is jelen van. Ismeretes, hogy a felületi fémoxid vagy nemesfém nanorészecskék növelik a fotokatalizátor hatékonyságát azáltal, hogy sikeresen megakadályozzák a besugárzás hatására kialakult elektron-lyuk pár rekombinációját. Emellett a ko-katalizátornak van egy kevésbé hangsúlyozott, ám fontos szerepe: katalizálhatja azokat az elemi reakciólépéseket is, amelyek nem kapcsolódnak közvetlenül a besugárzáshoz, a töltés szeparációhoz.[1] A fotokatalitikus hidrogéntermelést tekintve az elektroncsapdázáshoz az egyik legjobb ko-katalizátor a platina; emellett kiváló katalitikus aktivitást mutat a H^+ redukciójában és elősegíti a felületi adszorbeált H atomok egyesülését molekuláris hidrogénné. Azonban mindinkább előtérbe kerül a Pt-nál olcsóbb, nagyobb mennyiségben rendelkezésre álló anyagok vizsgálata. Az ezüst megfelelhet a követelményeknek, mivel más nemesfémekhez viszonyítva olcsó, és a titán-dioxid fotokatalitikus aktivitására gyakorolt hatása sem elhanyagolható. Szol-gél módszerrel készült Ag_2O-TiO_2 fotokatalizátor aktívnak bizonyult a glicerin fotokatalitikus reformálásában.[2] Egy közelmúltban megjelent közlemény szerint a nano-TiO_2 részecskék felületén lévő Ag_2O-Ag fázisok kölcsönhatása fontos szerepet játszik a magas H_2 termelésben napfénnyel történő besugárzás esetén.[3] Az Ag/TiO_2 módosítása szénalapú anyagokkal aktivitásnövekedést eredményezett.[3]

Jelen munka céljául azt tűztük ki, hogy vizsgáljuk a különböző oxidáltságú AgO_x/TiO_2 minták, valamint Ag/grafit-oxid/TiO_2 terner rendszer viselkedését a glicerin fotokatalitikus reformálási reakciójában.

Kísérleti rész. TiO_2–ként Evonik Aeroxide P25-t használtunk, melynek fajlagos felülete ~50 m^2/g, átlagos szemcsemérete 25-30 nm közötti volt, benne a kristályos fázis 90% anatáz és 10% rutilt tartalmazott. Na-borohidrides redukcióval számított mennyiségű $AgNO_3$ oldatból 0,5 m/m% vagy 1,0 m/m% fémezüstöt választottunk le a TiO_2-ra. A „vak" minta esetén az oldat nem tartalmazott $AgNO_3$-ot. A mintákat centrifugálás, vizes mosás után szárítószekrényben szárítottuk. E minták elnevezése „levegőnek kitett" (LK). Az LK minta egy részét 1 órán át 300°C-on, levegőn kalcináltuk (Kalc), más részét 400°C-on hidrogén áramban frissen kezeltük (H2red). Az Ag/grafit-oxid/TiO_2 terner rendszer előállításához a korábban kifejlesztett heterokoagulációs eljárással[4] Brodie módszerrel előállított grafit-oxidból (GO) 2%GO/TiO_2 kompozitot (GO/TiO_2) készítettünk, melyre a fenti módszerrel 1% fémezüstöt választottunk le (Ag/GO/TiO_2 LK). Összehasonlítás céljára 1% fémtartalmú Pt/TiO_2 mintát állítottunk elő $Pt(NH_3)_4(NO_3)_2$ vizes oldatával történő impregnálással majd hidrogénes redukcióval 400 °C-on (Pt/TiO_2).

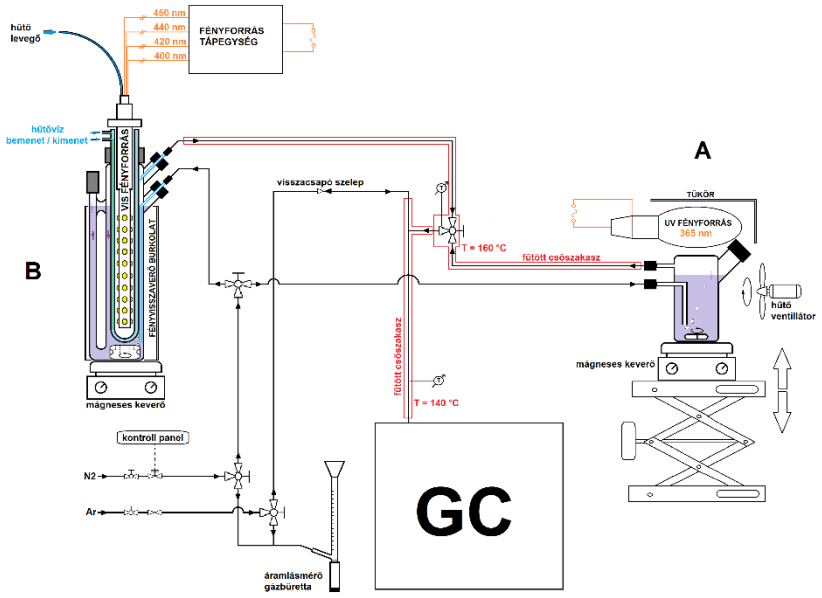
Az elkészült mintákat UV-látható diffúz reflexiós spektroszkópiával, transzmissziós elektronmikroszkópiával (TEM) jellemeztük. Az Ag/TiO_2 minták utókezelése (kalcinálás, hidrogénezés) hatását az Ag állapotára *in situ* röntgen fotoelektron spektroszkópiás (XPS) vizsgálatokkal modelleztük.

A glicerin fotokatalitikus reformálását 30-35°C hőmérsékleten, 6 %-os glicerin oldat (260-370 cm^3) és 50-200 mg katalizátor felhasználásával, állandó N_2 áram alatt, az 1. ábrán bemutatott fotoreaktor rendszerben végeztük. A reaktor rendszer két eltérő geometriájú és megvilágítású reaktorból állt; a megvilágítás vagy Osram HQL de luxe (125W) fényforrással (λ≥365 nm) vagy LED sorokkal (λ=400; 420; 440, 450 nm) történt. A reakcióidő az UV-látható besugárzás esetén 270 perc, LED fényforrással besugározva 60 perc volt. A H_2 fejlődést gázkromatográfiásan követtük, SUPELCO Carboxen 1010 kolonna, hővezető képességi detektor és argon belső standard használatával.

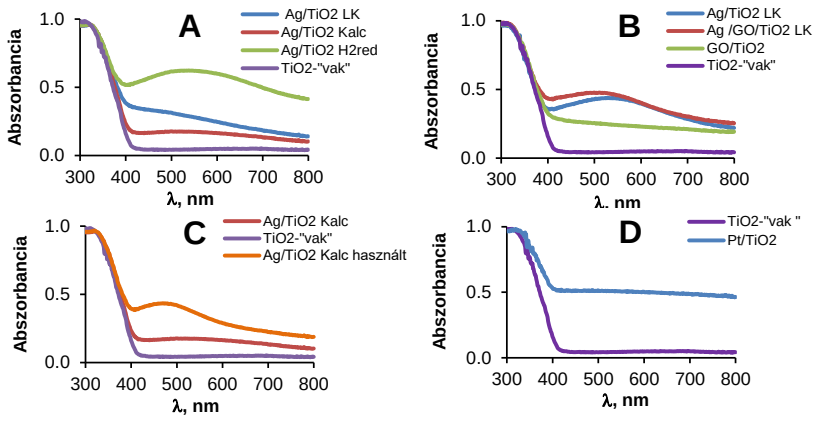
Eredmények és értékelésük. A fém vagy GO felvitele a minta sötétedését okozta, amit az UV-látható diffúz reflexiós spektrumok is tükröztek (2. ábra). Az abszorpciós élek a P25 TiO_2-nek feleltek meg. Ag ko-katalizátor esetén látható volt a felületi plazmon rezonancia hatása. A plazmon rezonancia csúcs az $Ag/GO/TiO_2$ H2red minta esetén volt a legnagyobb (2A. ábra). A TEM felvételek (3. ábra) szintén a P25-re jellemzők, az $Ag/GO/TiO_2$ LK minta esetén megfigyelhető a GO jelenléte (3C. ábra) is a kompozit szerkezetben: az elemi, ill. közel elemi rétegekre diszpergált lamellák kis kontrasztúak az extrém alacsony rétegvastagság miatt, és elsősorban a lemezek gyűrődései által meghatározott részecskekontúrok által azonosíthatóak. A TEM képek alapján meghatározott részecskeméret eloszlás szerint (3B. ábra) az Ag nanorészecskék döntő része a 1-15 nm tartományba esett; a Pt méreteloszlási tartománya sokkal szűkebb volt, a Pt nanorészecskéket 1-3 nm nagyságúnak találtuk (3D. ábra).

A 0,5% Ag tartalmú mintákon kapott reformálási eredményekből látszik, hogy mind az UV-látható (λ≥365 nm), mind a 400 nm hullámhosszú fénnyel történő besugárzás során

1. ábra A fotoreaktor rendszer felépítése.

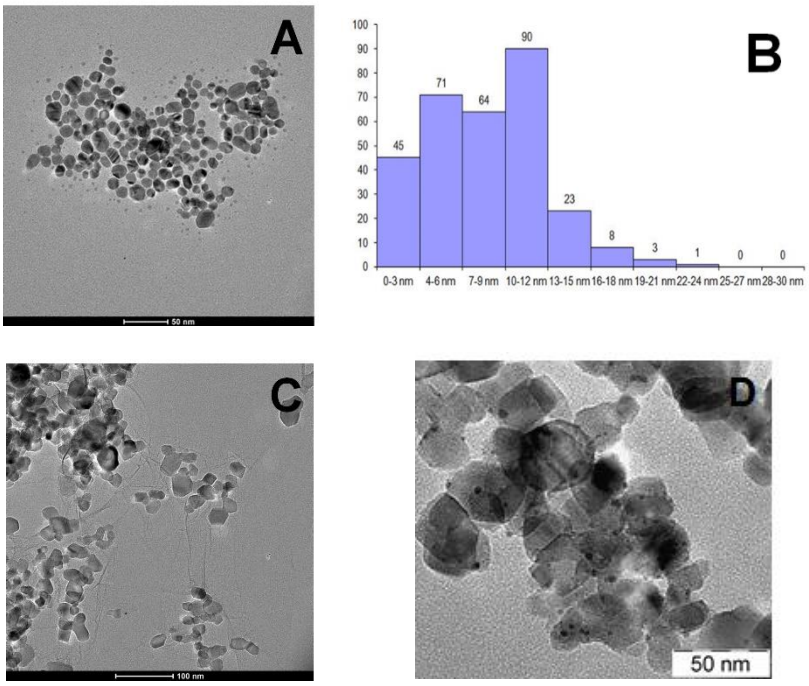


2. ábra Diffúz reflexiós spektrumok. A: 0,5% Ag; B: 1% Ag; C: használt Kalc 0,5%Ag; D: 1% Pt.

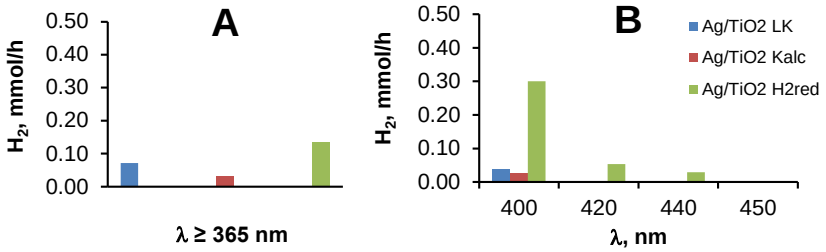


a frissen hidrogénezett mintán volt tapasztalható a legnagyobb H_2 fejlődés (4. ábra). A Kalc minta volt a legkevésbé aktív, hozzá meglehetősen hasonló volt az LK minta viselkedése. A Kalc minta a reakció során színt váltott; a szürkésfehér zagy szürkés rózsaszínné alakult.

3. ábra TEM felvételek. A: 1% Ag/TiO_2 LK; B: 1%Ag szemcseméret-eloszlás (gyakoriság-részecskeátmérő függvény); C: Ag/GO/TiO_2 LK; D: Pt/TiO_2.



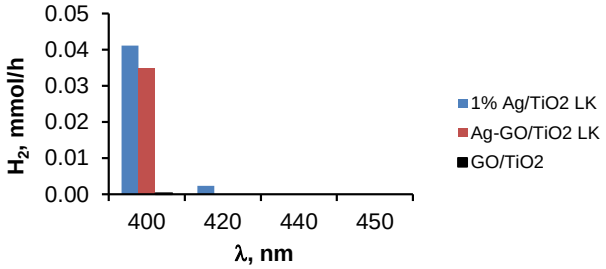
4. ábra H_2 fejlődés különböző módon utókezelt 0,5%Ag/TiO_2 mintákon.



Ez a besugárzás és/vagy a glicerin, illetve az *in situ* fejlődött hidrogén redukáló hatásának tudható be. Abból, hogy az LK és a Kalc minta hasonlóan kevés H_2 fejlődést mutatott, arra következtethetünk, hogy az LK mintában az Ag a nanorészecskékben, legalábbis azok felszínén szintén főként oxidált állapotban volt jelen, amit az UV-látható diffúz reflexiós spektrum és az XPS modellezés megerősített. Érdekes megfigyelni, hogy a legaktívabb (H2red) mintánál nem csak a 400, de a 420 és 440 nm hullámhosszú fénnyel történő besugárzás esetén is volt mérhető H_2 fejlődés, holott a TiO_2 fényelnyelése 440 nm-nél már elhanyagolhatóan kicsi. Ez a jelenség az Ag plazmonikus hatásával magyarázható.

A terner kompozitban (5. ábra) az Ag/TiO_2 mintához képest csekély aktivitás csökkenés volt meg figyelhető, ami vélhetően a GO árnyékoló hatásának köszönhető.[4]

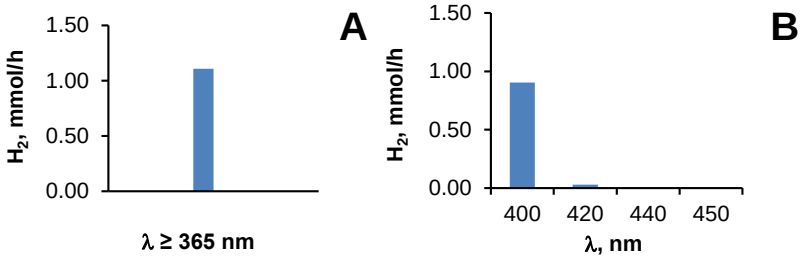
5. ábra. A GO hatása.



Az irodalom[3] alapján várt Ag-GO szinergikus hatás nem jelentkezett, amit annak tudtunk be, hogy ott a terner rendszer eltérő módon, szilárd-állapotú diszperziós módszerrel (solid-state dispersion method (SSD)) került kialakításra. Az Ag-mentes GO/TiO_2 mintán nem volt kimutatható H_2 fejlődés ebben a rendszerben.

Az összehasonlítónak készült Pt/TiO_2 fotokatalizátor (6. ábra) a legaktívabb Ag tartalmú mintához képest mintegy háromszor nagyobb H_2 fejlődést mutatott, ami betudható a ko-katalizátor anyagi minőségének. Ahhoz, hogy a fém nanorészecskék méretkülönbségének hatásáról is tehessünk megállapítást, további vizsgálatok szükségesek.

6. ábra. H_2 fejlődés Pt/TiO_2 fotokatalizátoron.



Összefoglalás. Bár a Pt/TiO_2 nagyobb H_2 fejlődést mutatott, a frissen redukált Ag/TiO_2 fotokatalizátor jelentős aktivitással rendelkezett a glicerin fotokatalitikus reformálási reakciójában. Az általunk előállított Ag/GO/TiO_2 terner rendszerben nem jelentkezett Ag-GO szinergikus hatás. A látható tartományban az aktivitás nagyobb hullámhossz felé tolódott az Ag plazmon rezonancia következtében.

Köszönetnyilvánítás. A szerzők köszönik a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alap (FK-124851, Szabó Tamás) és az MTA olasz magyar kétoldalú nemzetközi egyezményen alapuló közös kutatási projektjének (NKM-68/2016, Tompos András) anyagi támogatását.

[1] J. Yang, D. Wang, H. Han, C. Li; *Account of Chemical Research* **2013** (46) 1900-1909.
[2] C. Wang, X. Cai, Y. Chen, Z. Cheng, X. Luo, S. Mo, L. Jia, P. Lin, Z. Yang; *Chemical Engineering Journal* **2017** (317) 522-532 .
[3] G. Sadanandam, V. D. Kumari, M. S. Scurrell; *International Journal of Hydrogen Energy* **2017** (42) 807-820.
[4] T. Szabó, Á. Veres, E. Cho, J. Khim, N. Varga, I. Dékány; *Colloids and surfaces. A, Physicochemical and engineering aspects* **2013** (433) 230-239.

N-klór-α-alanin és szubsztituált származékainak képződés- és bomláskinetikája

Simon Fruzsina[1], Szabó Mária[1], 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

e-mail: simon.fruzsina@science.unideb.hu

A vizeket számos kórokozó mikroorganizmus, vírusok és gombák szennyezhetik. Ezek eltávolításához kiterjedten alkalmaznak hipoklórossavat.[1,2] Ennek a vegyületnek fontos szerepe van fertőtlenítési technológiákban és nagy hatékonyságú oxidációs eljárásokban.

A hipoklórossav és az aminocsoportot tartalmazó vegyületek közötti reakciók általában klóraminok képződését eredményezik. A klóraminok kémiája két területen különösen fontos. A vízben levő ammónia és szerves aminok, valamint az említett fertőtlenítőszer reakciójában keletkező *N*-klóraminokat másodlagos fertőtlenítőszereknek tekintjük, mivel kisebb hatékonysággal ugyan, de szintén képesek az előzőekben említett vírusok és mikroorganizmusok elpusztítására. Emellett a klóraminok biológiai szerepe is kiemelkedő. Az élő szervezetben lévő kloridion és hidrogén-peroxid mieloperoxidáz enzim által katalizált reakciójában hipoklórossav keletkezik. Erélyes oxidálószerként képes reagálni a fehérjékkel, peptidekkel és aminosavakkal, így az *N*-klóraminok az élő szervezetben is megjelennek. Ezek a vegyületek képesek áthatolni a sejtfalon és oxidatív stresszt kiváltani. Az oxidáció biológiai szempontból negatív hatású ugyanis a sejtek pusztulásához vezet.

Az élő szervezetekben és a vízkezelés során lejátszódó, lényegében azonos típusú reakciók mechanizmusának feltárása alapvető fontosságú az *N*-klór-vegyületek biológiai szerepének tisztázásában. A klóraminok biológiai hatásmechanizmusát, illetve redoxireakcióit behatóan tanulmányozzák, ugyanakkor e vegyületek bomlási folyamatainak kinetikájáról és mechanizmusáról viszonylag kevés megbízható adat található az irodalomban, valamint számos ellentmondás található a korábbi kutatási eredményekben. Célunk ezen ellentmondások tisztázása és a klóraminok képződésének, valamint bomlásának részletes kinetikai leírása, a reakciók teljes mechanizmusának felállítása, amely hozzájárulhat *in vivo* folyamatok megértéséhez.

Munkánk során az α-, a β-, az *N*-metil-, valamint a fenilalanin és a hipoklórossav között lejátszódó reakciót vizsgáltuk. Részletesen tanulmányoztuk a reakcióban keletkező *N*-klóralanin-származékok képződés- és bomláskinetikáját, továbbá az α-alanin esetében keletkező *N*-klóramin bomlásának mechanizmusát is.

A klóramin képződésre vonatkozó sebességi állandókat mind az aminosav, mind az oxidálószer függvényében is meghatároztuk. Eredményeink alapján a reakció bruttó másodrendű kinetikával írható le. Meghatároztuk a másodrendű sebességi együttható értékeket is a pH függvényében és azt tapasztaltuk, hogy a sebességi együtthatók haranggörbe szerint változnak. Az *N*-klóralanin-származékok képződésére jellemző aktiválási paraméterekben egyedül az *N*-klór-*N*-metilalanin esetében találtunk kiugró értékeket. A metilcsoport elektronküldő hatásával értelmezhető, hogy az *N*-metilalaninból keletkező klóramin átmeneti állapotában lévő N-Cl kötés erősebb, valamint az átmeneti komplex rendezettebb is, mint a másik három aminosav esetében.

Az α-, a β- és az *N*-metilalaninból képződő klóraminok bomláskinetikájának vizsgálata során a spektrális változások alapján megállapítottuk, hogy a bomlási reakció eltérő módon játszódik le a három aminosav esetében. Erősen lúgos közegben az *N*-klór-α-alanin bomlását nagyobb hullámhosszakon tudjuk detektálni, míg kisebb hullámhosszakon az abszorbancia nő, amely a termékek képződésére utal. A *N*-klór-β-alanin bomlását nem tudjuk követni, a spektrumban csak abszorbancia növekedést látunk, amelynek oka, hogy a bomlása során keletkező termék moláris abszorpciós koefficiense jóval nagyobb a megfelelő klóraminénál. Az *N*-klór-*N*-metilalanin spektrális változása esetében pedig az abszorbancia időben csökken, tehát csak a klóramin bomlását tudtuk követni. Az *N*-klór-α-alanin és az *N*-klór-β-alanin bomlási sebessége függ, míg az *N*-klór-*N*-metilalanin bomlási sebessége független a pH-változásától.

^{1}H-NMR vizsgálatok segítségével meghatároztuk az *N*-klór-α-alanin bomlása során keletkező anyagfajtákat és felállítottuk a reakció teljes mechanizmusát. Megállapítottuk, hogy két paralell reakcióút van, ami a pH-tól erősen függ. Erősen lúgos közegben a főtermék a piruvátion, másodlagos termék az *N*-acetilalanin, míg pH = 10,5 alatt az acetaldehid válik a főtermékké.

[1] G. C. White; *Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants. Van Nostrand Reinhold*, **1992**, New York.
[2] M. Deborde, and U. von Gunten; *.Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment - Kinetics and mechanisms: A critical review. Water Res.*, **2008, (**42) 13-51.
[3] J. M. Pullar, M. C. M. Vissers and C. C. Winterbourn: *Living with a killer: The effects of hypochlorous acid on mammalian cells. Iubmb Life 50*, **2000**, 259-266.

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 K-124983).

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

A KLORITION – HIPOKLÓROSSAV REDOXIREAKCIÓ

Szabó Mária[1], Angyal Dávid[1,2], Fábián István[1,2]

[1]Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem,
4032 Debrecen, Egyetem tér 1., Magyarország
[2]MTA-DE Redoxi- és Homogén Katalitikus Reakciók Mechanizmusa Kutatócsoport,
Debreceni Egyetem, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1., Magyarország

A hipoklórossav–klorition reakció minden olyan folyamatban végbemegy, amiben a kloritiont reaktánsként alkalmazzák, mivel köztitermékként minden esetben megjelenik a hipoklórossav. Korábbi irodalmi előzmények is rámutattak arra, hogy a reakció kinetikájának és mechanizmusának ismerete és tanulmányozása elengedhetetlen a kloritionnal 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 ionkromatográfiás módszereket alkalmaztunk. A reakció sztöchiometriáját egy olyan házilag elkészített készülékkel vizsgáltuk, ami biztosítja, 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 e 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 klorátion, mint termékek koncentrációját. A kloridiont, kloritiont és klorátiont kvantitatíven ionkromatográfiás módszerrel is meghatároztuk.

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 K-124983).

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

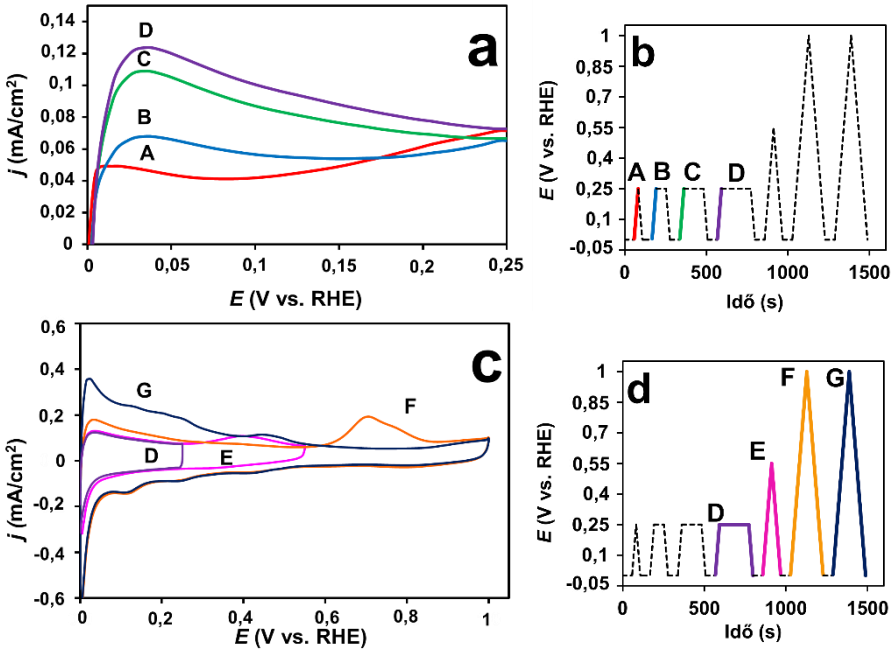
A MOLIBDÉN HATÁSA A PLATINA ELEKTROKATALIZÁTOROK SZÉN-MONOXID OXIDÁCIÓS TULAJDONSÁGAIRA

Vass Ádám[1], Borbáth Irina[1], Bakos István[1], Pászti Zoltán[1], Tompos András[1]

[1]MTA Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

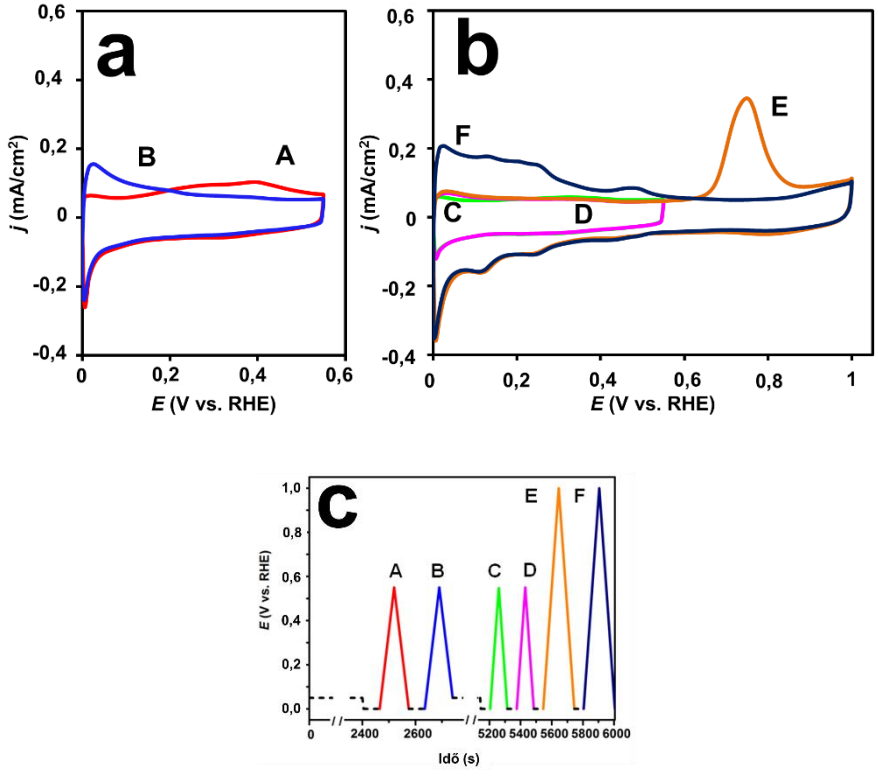
Bevezetés. A szén-monoxid-tűrő képesség mindaddig fontos tulajdonsága a polimer elektrolit membrános tüzelőanyag-elemek (PEMFC) anód oldali katalizátorainak, amíg az üzemanyagként használt hidrogén döntő részét reformálással állítják elő, ez ugyanis, bár kis koncentrációban, de mindig tartalmaz szén-monoxidot.
Korábbi munkáink során alkalmas módszert dolgoztunk ki Mo-nel adalékolt rutil szerkezetű TiO_2 és aktív szén kompozitját tartalmazó, $Ti_{(1-x)}Mo_xO_2$–C (x= 0,2-0,4) összetételű hordozó előállítására.[1,2] Elektrokémiai mérésekkel és tüzelőanyag-elem tesztméréssel is bizonyítottuk, hogy az általunk előállított Pt/$Ti_{(1-x)}Mo_xO_2$–C katalizátorok az alacsony potenciálon történő szén-monoxid oxidációban előnyösebb tulajdonságokkal rendelkeznek, mint az irodalomban általában legjobb CO-tűrő referencia-katalizátorként hivatkozott, kereskedelmi forgalomban kapható szénhordozós platina-ruténium.[1-3] Kimutattuk, hogy a Pt/$Ti_{(1-x)}Mo_xO_2$–C katalizátorok felületén a szén-monoxid elektrooxidációja már kivételesen alacsony potenciál értéken (50 mV) megkezdődik. Ez a Pt/MoO_x határfelületi aktív helyek kialakulásával magyarázható. A saját készítésű katalizátor kisebb mértékű degradációt mutatott a ruténium tartalmúhoz képest (Quintech, 20 m/m% Pt és 10 m/m% Ru aktív szén hordozón).[4]
Mérési eredmények és értékelésük. Ezen munka során a korábban előállított, és anyagtudományi, valamint elektrokémiai módszerekkel már egyaránt tanulmányozott katalizátorok alacsony potenciálú CO elektrooxidációs viselkedését vizsgáltuk, amihez különböző potenciálprogram szerint végrehajtott módosított Ar-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás méréseket végeztünk.[5] A katalizátorunk 20 m/m % platinát tartalmazott, amit $Ti_{0,6}Mo_{0,4}O_2$-C összetételű kompozit hordozóra vittünk fel *in-situ* redukciós módszerrel $NaBH_4$ és etilénglikol segítségével.[1] Jelen munkánkban a vegyes-oxid/szén tömegarány 75/25, a Ti/Mo mólarány 60/40 volt.
A módosított Ar-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás méréseket háromelektródos cellában valósítottuk meg szobahőmérsékleten, az alap elektrolit 0,5 M H_2SO_4 volt, segédelektródként platinaelektródot, referencia elektródként hidrogénelektródot alkalmaztunk. A munkaelektród üvegszén elektródra tinta formájában (5 mg katalizátor 4 ml H_2O + 1 ml izopropanol + 20 µl Nafionoldat elegyében szuszpendálva) felcseppentett, majd szárított katalizátor volt (Pt: 10 µg/cm^2).
A katalizátor mintákat a méréseket megelőzően 50 mV és 1000 mV közötti ciklikus polarizációval készítettük elő (10 ciklus, 100 mV/s sebességgel), Ar-nal gázmentesített elektrolit oldatban, aminek célja ebben az esetben a katalizátorok tisztítása, egységes előkezelése volt.
A módosított Ar-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás mérések során először CO-val telítettük az elektrolitot (20 perc CO buborékoltatás), melynek során a beoldódó gáz megkötődött a platina felületén, lemérgezve a katalitikusan aktív helyeket. Ezután Ar segítségével eltávolítottuk az oldott és a csak fizikailag kötött CO-t (20 perc Ar buborékoltatás). A gázokkal történő öblítés folyamán a munkaelektród potenciálját 50 mV-on tartottuk. Ezután a mérésnek megfelelő potenciál program szerint polarizáltuk a munkaelektródot 10 mV/s sebességgel.
Az első mérés során a munkaelektród potenciálját először 50 mV-ről 0 mV-ra változtattuk, ezen az értéken tartottuk 1 percig, utána 250 mV-ra, majd rögtön vissza 0 mV-ra polarizáltuk. Ezt háromszor ismételtük, azzal a különbséggel, az egymást követő ciklusok során 1, 2 majd 3 percig 250 mV-on tartottuk. A kísérlet folytatásábanaz anódos polarizáció potenciál határát először 550, majd 1000 mV-ra emeltük, a katódos változatlanul 0 mV maradt, egy perces megállásokkal ezen az értéken. Az 1.a és 1.c ábrán látható a mérés eredménye, az 1.b és 1.d ábrán pedig az alkalmazott potenciálprogram.
Az 1.a ábrán jól látszik, hogy a mérés előrehaladtával jelentős áramsűrűség növekedés tapasztalható 0-100 mV potenciáltartományban, a különböző ideig történő 250 mV-on való tartással arányosan. Ez azzal magyarázható, hogy a 250 mV-ig történő polarizációk során a platina felületén kemiszorbeált CO egy része oxidálódik, amit az irodalomban CO oxidációs elő csúcsként ismernek,[5,6] és a CO borítás alól felszabadult platina felületen hidrogén adszorpció és oxidáció játszódik le. A mérés második felének végrehajtása során (1.c ábra, görbe ***E***) azt tapasztaltuk, hogy az 550 mV-ig történő polarizálás csak kismértékű hidrogén oxidációs áram növekedést eredményezett, ugyanakkor a következő ciklusban az 1000 mV-ig történő polarizálás során már nem jelenik meg oxidációs áramcsúcs 350 és 550 mV között.

1. ábra A Pt/$Ti_{0,6}Mo_{0,4}O_2$-C katalizátor mintán végzett Ar-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás mérés eredményei (a, c) és a mérés potenciálprogramja (b, d).[5]



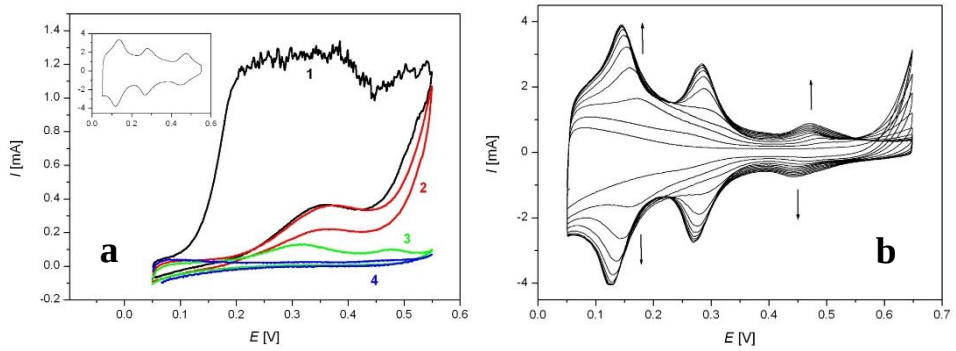
Eredményeink bizonyítják, hogy a Pt/$Ti_{0,6}Mo_{0,4}O_2$-C katalizátor elveszíti az alacsony potenciálon történő CO oxidációs képességét (1.c ábra, görbe ***F***), ha a Mo oxidálódik (kb. 400 mV fölött). Jelentősebb hidrogén oxidációs áram, valamint a molibdénhez társított redox csúcs pár megjelenése csak a tejes szén-monoxid borítás eltávolítása után volt tapasztalható;[5,7] CO mentes platina jelenlétében a felületi oxidált Mo képes visszaredukálódni, ezáltal az alacsony potenciálon történő CO oxidálási képessége visszaállítható. Ez azonban csak 550 mV potenciál érték fölött, az erősen kötött CO eltávolításával érhető el (1.c ábra, görbe ***G***).

2. ábra A Pt/$Ti_{0,6}Mo_{0,4}O_2$-C katalizátor mintán végzett módosított Ar-öblítéses CO_{ads}-stripping voltammetriás mérés eredményei (a, b) és a mérés potenciálprogramja (c).[5]



A következő kísérlettel célunk további részletek feltárása volt a Mo tartalmú katalizátorok esetében tapasztalható előcsúcs és a szén-monoxid oxidációs folyamat összefüggéséről. A mérés kezdetén a katalizátor felületének szén-monoxiddal történő lemérgezése az előzőekkel megegyező módon történt. A második CO_{ads}-stripping voltammetriás mérés során tapasztalt, ún. CO oxidációs előcsúcs felbontható legalább két oxidációs reakcióra: a gyengén kötött CO és a Mo oxidációjára (2.a ábra, görbe ***A***). A 2.a ábrán látható voltammogramok rögzítése után megismételtük a CO telítést és a két polarizációs ciklust ugyanazokkal a paraméterekkel. A mérés során alkalmazott potenciál program a 2.c ábrán látható. A teljesen megegyező eljárás ellenére a 2.b ábrán látható ***C*** és ***D*** görbék jelentősen különböznek a 2.a ábra ***A*** és ***B*** görbéjétől. Egy jellegzetes, az első mérés során tapasztalt áramcsúcs, nevezetesen a gyengén kötött szén-monoxid oxidációs csúcsa az első ciklus és a hidrogén oxidációs csúcs a második ciklus során, sem jelent meg a második mérés során. Ez azt jelenti, hogy a katalizátor elvesztette az alacsony potenciálon történő CO oxidációs képességét, és az aktív helyeket továbbra is az adszorbeált CO borítja. Ezzel együtt a 400 mV körül található jellegzetes Mo redox csúcs pár szintén nem jelenik meg a 2.b ábra ***C*** görbéjén, ami összefüggésre utal a Mo oxidációs állapota és a CO tűrő képesség között. Azonban az aktivitás vesztés ebben az esetben nem irreverzibilis. Az erősen kötött CO oxidációját követően (2.b ábra, görbe ***E***) a hidrogén oxidációs csúcs és a Mo redox csúcs pár újra megjelenik, az alacsony potenciálon történő CO oxidációs képességgel együtt (2.b ábra, görbe ***F***). Az eredmények arra engednek következtetni, hogy 6+ oxidációs állapotúnál kisebb oxidációs állapotú felületi Mo szükséges az alacsony potenciálú CO oxidációhoz.

3. ábra Szén-monoxid oxidáció Mo/Pt modell felületen.[8]



A katalizátor mintákon kapott eredmények értelmezését modell katalizátorokon (platina elektródra leválasztott molibdén) végzett elektrokémiai vizsgálatok is segítették. [8] Ehhez először a molibdén leválasztás optimális körülményeit kívántuk megállapítani: a leválasztáshoz alkalmazott potenciál értéket és időt, továbbá azt, hogy milyen felületi molibdén borítottság érhető el. A leválasztáshoz ammónium heptamolibdát tetrahidrát oldatát adtuk hozzá az alap elektrolitunkhoz. Az optimális körülmények feltárása során megállapítottuk, hogy a prekurzorban (VI) állapotban jelenlevő molibdén (IV) állapotban válik le a felületre. A platina felületén monoréteges, teljes borítottság érhető el, és ennek kb. 20-25%-a még több cikluson keresztül, széles potenciál tartományban végrehajtott polarizálást követően is a felületen marad. Az irreverzibilisen adszorbeált Mo részleges monoréteg jelentősen megváltoztatja a Pt felület CO- mérgezéssel kapcsolatos tulajdonságait (3. ábra). Csak a Mo(IV) ionokkal módosított Pt felület aktív az alacsony potenciálon végbemenő CO oxidációban. Ha az erősen kötött Mo ionokat a (VI) állapotba oxidáljuk, 4 ciklus után alacsony potenciáloknál megszűnik a CO oxidációja (3.a ábra).

Annak érdekében, hogy feltárjuk az összefüggést az erősen kötött CO és a fentebb említett felületi Mo(VI) redukciós tulajdonsága között a Mo-Pt modell rendszer esetében, a kísérlet folytatásaként a polarizáció felső potenciál határát 650 mV-ra emeltük. Ennek következtében az előző ciklizálás ellenére még a felületen maradt CO oxidálása megkezdődik. A 3.b ábrán jól látszik, a 650 mV-ig történő polarizálás ciklusainak a Mo-Pt elektród felületi összetételére gyakorolt hatása.

Eredményeink bizonyítják, hogy a katalizátor aktivitása visszaállítható a Mo (IV) állapotba történő redukciójával, ez azonban tiszta, CO mentes Pt felületet igényel. Ha a Pt felületet nagy mennyiségű CO borítja, a Mo(VI) ionok (IV) állapotba történő redukciója nem lehetséges, így az alacsony potenciálokon végbemenő CO oxidáció nem megy végbe.

Összefoglalás. Kimutattuk, hogy a Mo-al módosított Pt katalizátorokban az úgynevezett CO-oxidációs előcsúcs legalább két oxidációs folyamathoz köthető: a molibdén jelenléte miatt a platinán gyengén kötött szén-monoxid oxidációjához, és a felületi molibdén oxidációjához. A gyengén kötött CO eltávolítása után a felszabadult platina felületen hidrogén adszorpció és oxidáció játszódhat le. A molibdén oxidációja következtében (400 mV-nál pozitívabb potenciálra történő polarizáció) megszűnik a katalizátor alacsony potenciálon történő szén-monoxid oxidációs képessége, ami csak a teljes platina felületet borító szén-monoxid réteg eltávolítása után áll vissza.

A Pt-Mo modellfelületek vizsgálata során kimutattuk, hogy platina elektródra leválasztott molibdén monoréteg kb. 20-25%-a irreverzibilesen kötődik a felületen még a (VI) állapotba történő (550 mV-nál pozitívabb potenciálra történő polarizáció) oxidációt követően is. Ez a borítottság elegendő a Pt felület szén-monoxid-tűrő képességének jelentős növeléséhez. Csak a Mo(IV) ionokat tartalmazó Pt felület aktív az alacsony potenciálon végbemenő CO oxidációban. Az irreverzibilisen kötött, 550 mV-nál pozitívabb potenciálon (VI) állapotban lévő molibdén visszaredukálható, és így a katalizátor aktivitása helyreállítható. A redukcióhoz azonban CO mentes Pt felület szükséges.

Köszönetnyilvánítás. A VEKOP-2.3.2-16-2017-00013 projekt keretében folyó kutatásokat az Európai Unió és Magyarország Kormánya támogatta az Európai Regionális Fejlesztési Alap hozzájárulásával. A szerzők emellett köszönetüket fejezik ki Országos Tudományos Kutatási Alapprogramoknak az OTKA K112034 keretében nyújtott anyagi támogatásért.

[1] Á. Vass, I. Borbáth, Z. Pászti, I. Bakos, I. Sajó, P. Németh, A. Tompos; *Reaction Kinetics Mechanism and Catalysis,* 2**017** (121) 141-160.
[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] 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.
[4] Á. Vass, I. Borbáth, I. Bakos, Z. Pászti, A. Tompos; *XL. Kémiai Előadói Napok*, A. Ádám, Z. Tímár, Sz. Ziegenheim (szerk.), Szeged: Magyar Kémikusok Egyesülete, **2017** 231-235.
[5] Á. Vass, I. Borbáth, I. Bakos, Z. Pászti, I.E. Sajó, A. Tompos; *Topics in Catalysis* **2018** (61) 1300-1312.
[6] R.A.M. Esfahani, S.K. Vankova, A.H.A. Monteverde Videla, S. Specchia; *Applied Catalysis B: Environmental*, **2017** (201) 419-429.
[7] O. Guillén-Villafuerte, R. Guil-López, E. Nieto, G. García, J.L. Rodríguez, E. Pastor, J.L.G. Fierro; *International Journal of Hydrogen Energy*, **2012** (37) 7171-7179.
[8] I. Bakos, I. Borbáth, Á. Vass, Z. Pászti, A. Tompos; *Topics in Catalysis* **2018** (61) 1385-1395.

SZERVES KÉMIA IV.

AMARYLLIDACEAE ALKALOID DIOXEPINO ANALOGONOK INTERMEDIERJEINEK SZINTÉZISE VANILLINBÓL

Német Norbert[1], Varró Gábor[1,2], Hegedűs László[1], Simon András[3], Ónodi Kinga[1], Grün Alajos[1], Kádas István[1]

[1]BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Bp. Budafoki út 8.
[2]Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt, 1103 Bp. Gyömrői út 19-21.
[3]BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, 1111 Bp. Szt. Gellért tér 4.

Az *Amaryllidaceae* alkaloidok az amarilliszfélék családjához tartozó növények alkaloidjai, amelyekből mostanáig több mint ezret sikerült izolálni. Ezek közé tartozik a narciklazin **1**, a likoricidin **2**, a pankratisztatin **3** és a *trans*-dihidro-narciklazin **4** fenantridon alkaloidok (1. ábra), melyek rendkívül erős antitumor hatásúak.

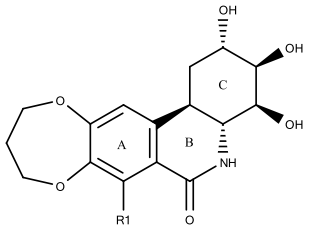
[15] **4. ábra**

1 R_1=OH Narciklazin **3** R_1=OH, R_2=OH Pankratisztatin
2 R_1=H Likoricidin **4** R_1=OH, R_2=H *Trans*-dihidro-narciklazin

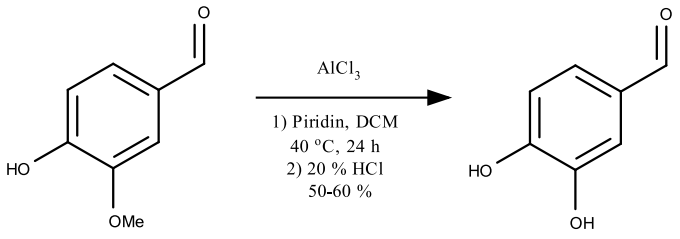
A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszéken régóta foglalkoznak a fenti alkaloidok és analogonok szintézisével.[1-7]

Jelen munkánk során célul tűztük ki két dioxepino fenantridon alkaloid analogon (2. ábra, **5** és **6**) szintézisét a már korábban kidolgozott szintézisút alkalmazásával. Mindkét esetben a többlépéses szintézissor kiinduló vegyülete a vanillin.

[16] **5. ábra**

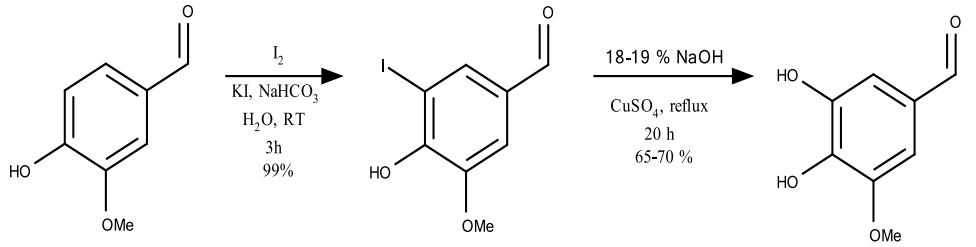


A protokate **5** R_1=H 2,3,4-trihidroxi-[1,4]dioxepino[2,3-j]fenantridin-6-on ból **7** előállítható volt a
6 R_1=OH 2,3,4,7-tetrahidroxi-[1,4]dioxepino[2,3-j]fenantridin-6-on



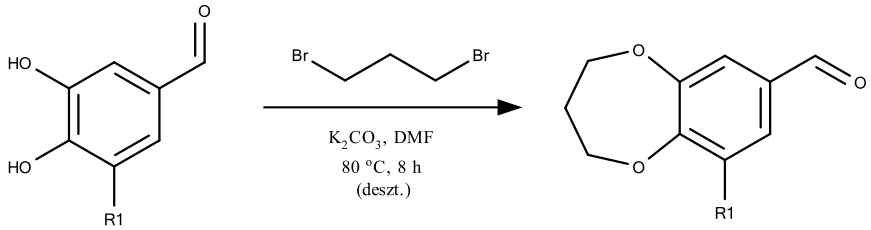
7 **8**

Szintén vanillinból kétlépéses reakció során előállítható volt az 5-hidroxi-vanillin **10**. Első lépésként szelektív jódozást végeztünk, majd a keletkező 5-jódvanillint **9** Goesmann és munkatársai módszerét alkalmazva hidrolizáltuk közel 20 %-os nátrium-hidroxid oldattal és réz-szulfát katalizátor jelenlétében. [9,10]



7 **9** **10**

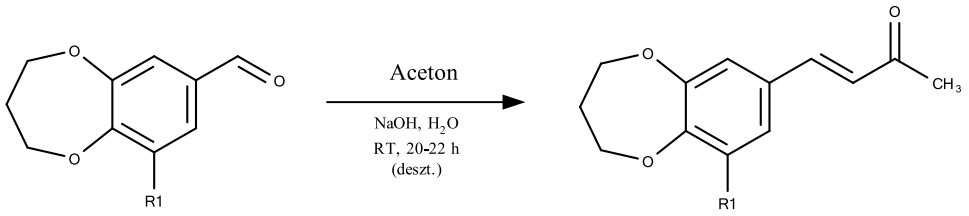
A dihidroxi-csoportot tartalmazó protokatechoaldehiden **8** és az 5-hidroxivanillinen **10** ezután kettős O-alkilezést hajtottunk végre 1,3-dibrómpropánnal kálium-karbonát savmegkötő jelenlétében. Mindkét esetben sárga színű olajat kaptunk nagyvákuumdesztilláció után.



8 R_1=H
10 R_1=OMe

11 R_1=H 75-85 %
12 R_1=OMe 70-80 %

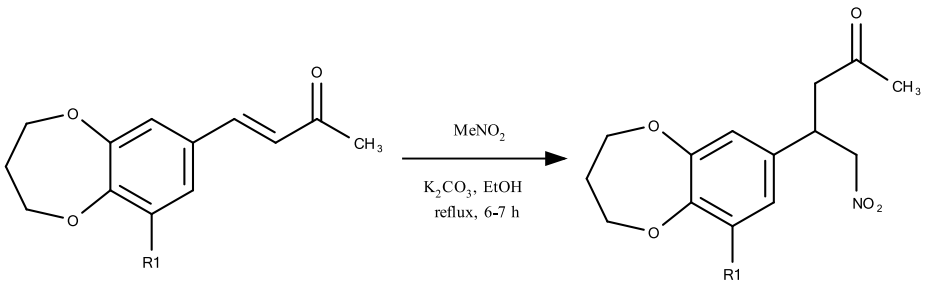
Az így kapott benzaldehid származékokat (**11** és **12**) NaOH jelenlétében acetonnal történő kondenzációval a megfelelő benzilidénaceton származékokká alakítottuk (**13** és **14**). A melléktermékként képződő dibenzilidénaceton származékoktól nagyvákuummal történő desztillációval sikerült megszabadulni.



11 R_1=H
12 R_1=OMe

13 R_1=H 75-85 %
14 R_1=OMe 45-50 %

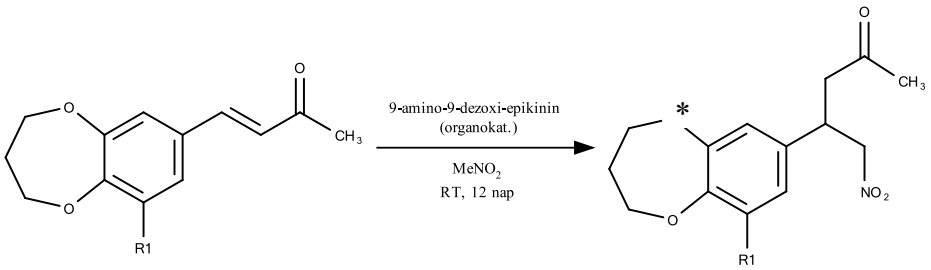
A racém nitropentanon származékok (**15** és **16**) előállítását nitrometánnal történő Michael-addícióval végeztük Peseke módszerével kálium-karbonát jelenlétében.[11]



13 R_1=H
14 R_1=OMe

15 R_1=H 65-70 %
16 R_1=OMe 45-60 %

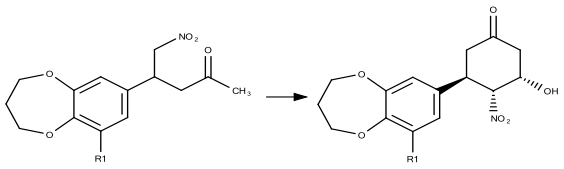
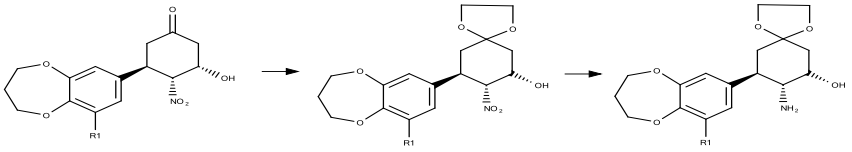
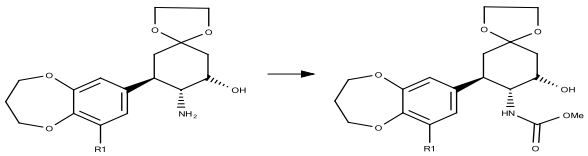
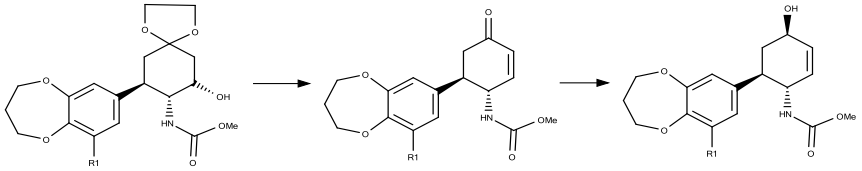
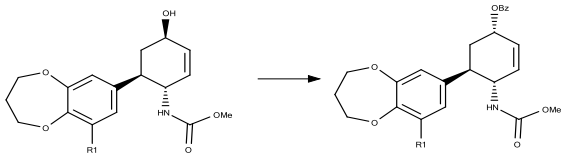
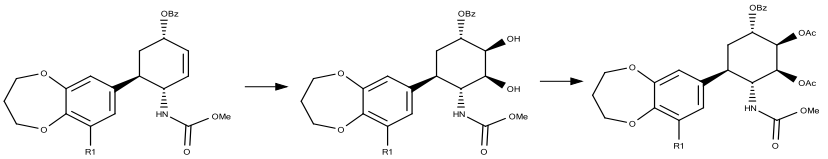
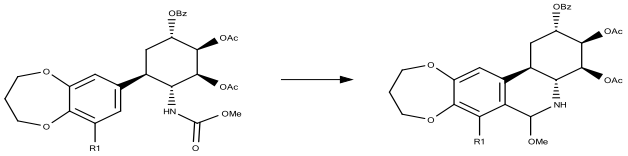
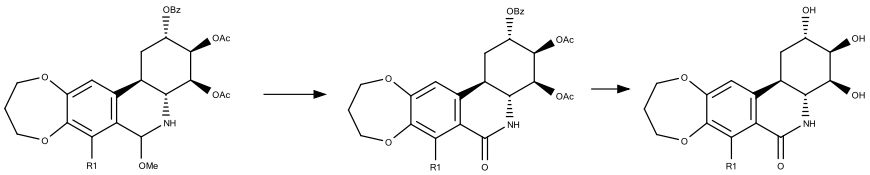
Szintén ennél a lépésnél enantioszelektíven 9-amino-9-dezoxi-epikinin organokatalizátor jelenlétében is elvégeztük a Michael-addíciót.



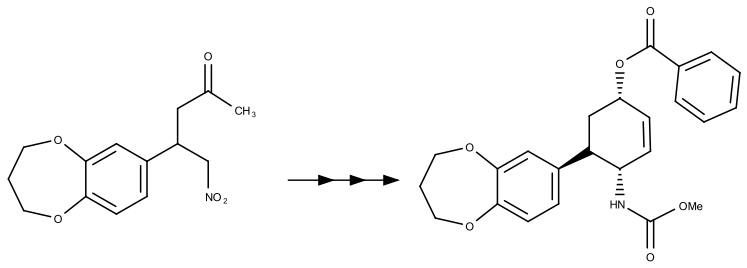
13 R_1=H
14 R_1=OMe

17 R_1=H
18 R_1=OMe

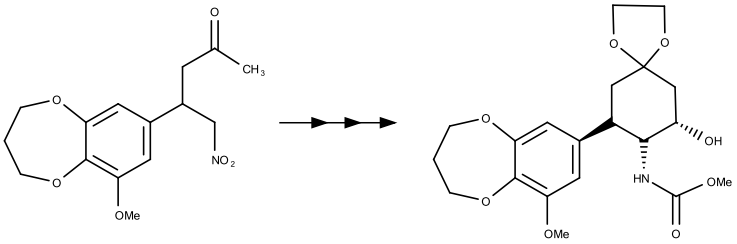
1 táblázat A folyamatban levő további lépések:[1-7]

Claisen-Aldol kondenzáció etil-formiáttal és nátrium-metoxiddal	
Ketálozás, az oxocsoport védése és a nitrocsoport katalitikus hidrogénezése	
Uretán képzés klórhangyasav-metilészterrel	
A védőcsoport eltávolítása és vízkiléptetés, majd Utimoto-féle sztereoszelektív redukció	
Mitsunobu-reakció benzoesavval	
Sharpless-Upjohn-féle dihidroxilizálás, majd a cisz-diol acetil-csoporttal történő védése	
Bischler-Napieralski-féle gyűrűzárás trifluormetánszulfonsav-anhidriddel, 4-dimetilaminopiridin jelenlétében	
Savazás, majd Zemplén-féle dezacetilezés	

Jelen pillanatban a metoxi nélküli származéknál **15** a Mitsunobu-reakciónál **17**, a metoxi származék **16** esetén pedig az uretán **18** képzésnél tartunk.



15 **17**



16 **18**

[1] L. Balázs, M. Nyerges, L. Tőke, I. Kádas: *Synthesis*, **1995**, 1373-5
[2] L. Balázs, L. Tőke, I. Kádas: *J. Het. Chem.*, **1998** (35) 343-8
[3] L. Balázs, L. Tőke, I. Kádas: *Tetrahedron Letters* **2000** (41), 7583-7
[4] G. Szántó, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, Á. Simon, I. Kádas: *Tetrahedron Lett.*, **2009** (50) 2857-9
[5] G. Szántó, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, Á. Simon, I. Bitter, G. Tóth, L. Tőke, I. Kádas: *Tetrahedron,* **2009** (65), 8412
[6] G. Varró, L. Hegedűs, A. Simon, I. Kádas: *Tetrahedron Lett.,* **2016** (57), 1544-6
[7] G. Varró, L. Hegedűs, A. Simon, A. Balogh, L. Grün, I. Leveles, G. B. Vértessy, I. Kádas: *J. Nat. Prod.,* **2017** 80 (6), 1909-1917
[8] R. G. Lange: *J. Org. Chem.*, **1962** 27 (6), 2037-2039
[9] P. Smith: *J. Chem Soc.*, **1958**, 3740
[10] M. Altemöller, T. Gehring, J. Cudaj, J. Podlech, H. Goesmann, C. Feldmann, A. Rothenberger: *Eur. J. Org.*, **2009**, 2130-40
[11] K. Peseke, L. Götze, H. Reinke: *J. Prakt. Chem.*, **1997** (339) 656-9

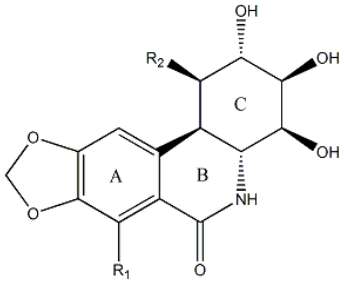
ANTINEOPLASZTIKUS HATÁSÚ FENANTRIDON ALKALOID-ANALOGONOK SZINTÉZISE 1,4-DIHIDROXIANTRAKINONBÓL

Lévai Balázs[1], Varró Gábor[2], Hegedűs László[1], Simon András[3], Kádas István[1]

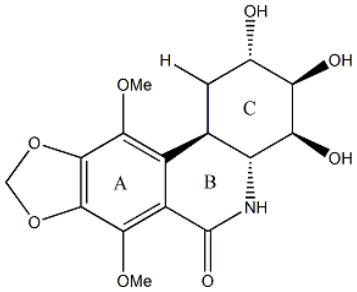
[1]BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Bp. Műegyetem rkp. 3-9.
[2]Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
[3]BME, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, 1111 Bp. Szt. Gellért tér 4.

Az amarilliszfélék családjába tartozó növények alkaloidjai között nagyszámú jelentős biológiai hatással bíró vegyületet fedeztek fel. A több mint 100 eddig izolált és elkülönített vegyület közül különleges a fenantridon alkaloidok csoportja, mivel laktám (ciklikus savamid) gyűrűt tartalmazó szerkezetük miatt az általában bázikus alkaloidoktól eltérően semleges karakterűek. Szinte valamennyi jelentős antineoplasztikus hatással bír, ezért a világszerte folyó rákellenes kutatás ígéretes képviselői. Az irodalom tanúsága szerint ezek az alkaloidok több ráktípus ellen is aktivitást mutattak, így Ehrlich-szarkóma, limfocitikus leukémia, tüdő-, hasnyálmirigy-, emlő-, vastagbél-, prosztata- és petefészekrák ellen.[1]

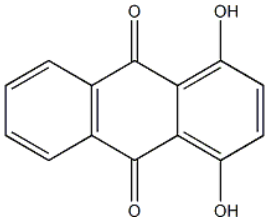
A fenantridon alkaloidok az amarilliszfélék növénycsaládjának 60 nemzetsége közül csupán 4 nemzetséghez: a *Narcissus*- (nárciszfélék-), a *Lycoris*- (japánliliomfélék-), a *Hymenocallis*- (pókliliomfélék-), és a *Zephyranthes*- (zefirvirágfélék-) nemzetségéhez tarozó növényekben fordulnak elő. Az antineoplasztikus hatás tekintetében kiemelkedő jelentőségű: a pancrtatistatin (**1**), a 7-dezoxi-pancratistatin (**2**), a transz-dihidro-lycoricidine (**3**), és a 7-dezoxi-transz-dihidro-narciclasine (**4**). Az irodalom tanúsága szerint az utóbbi két évtizedben világszerte több totálszintézist is kidolgoztak az említett alkaloidok és analogonjaik előállítására, ám viszonylag kevés figyelmet kapott a felsorolt vegyületek közül a szintén jelentős hatású transz-dihidro-lycoricidine (**3**). Ezért a Tanszéken célul tűzték ki a **3** és analogonjai totálszintézisét. A dimetoxi származékhoz (**5**) vezető totálszintézis kiinduló vegyületének Newson és munkatársai eredményei alapján a színezékiparban is széles körben használt, viszonylag olcsó, és nagyobb mennyiségben is hozzáférhető 1,4-dihidroxiantrakinont (kinizarin) (**6**) találtuk alkalmasnak.[2]



1 R_1=OH, R_2=OH pancrtatistatin
2 R_1=H, R_2=OH 7-dezoxi-pancratistatin
3 R_1=H, R_2=H transz-dihidro-lycoricidine
4 R_1=OH, R_2=H transz-dihidro-narciclasine

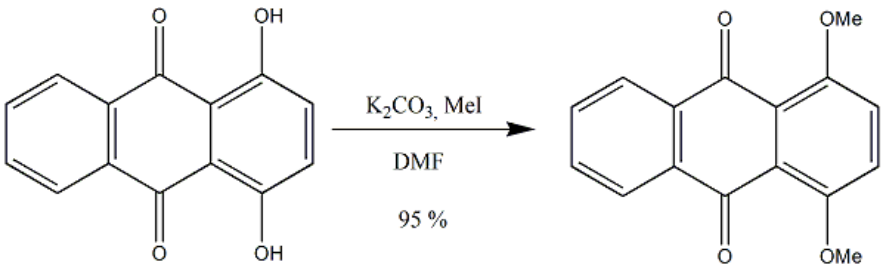


5



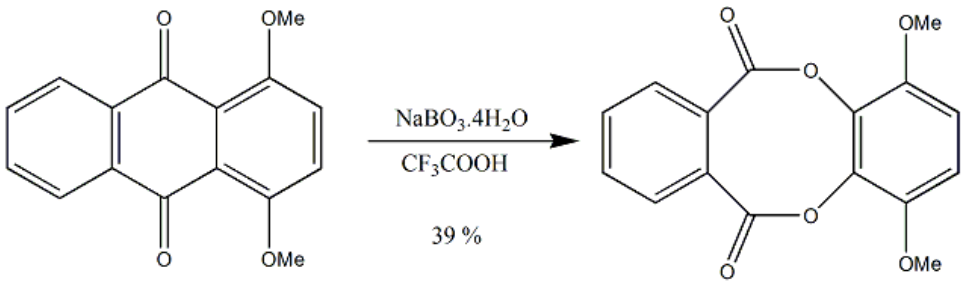
6

A szintézis kezdő lépéseként a kinizarin mindkét hidroxilcsoportját metileztük.[2]



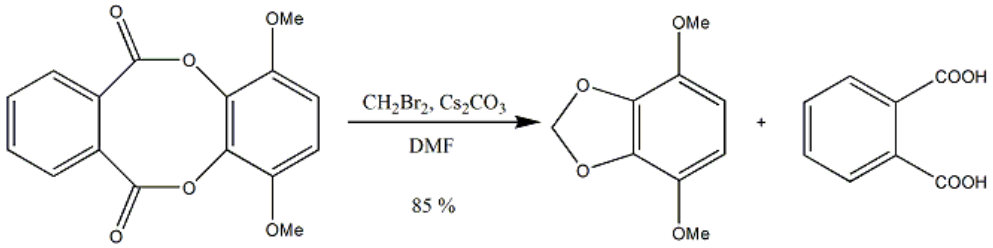
6 **7**

A kinizarin-dimetiléter (**7**) a körülmények megfelelő megválasztásával dupla Baeyer-Villiger reakcióban a 8 dilakton-származékot eredményezett.[2]



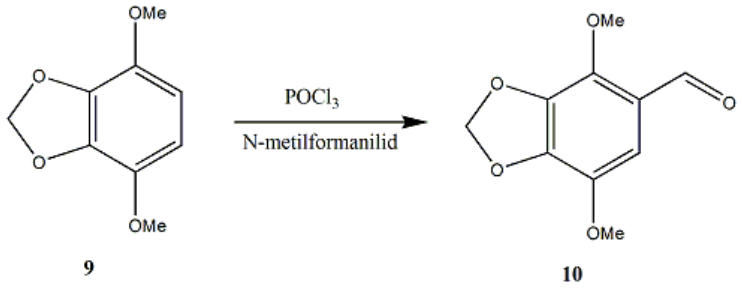
7 **8**

A dibenzo[*b,f*][1,4]-dioxocin-6,11-dion gyűrűrendszer a **9** benzodioxollá hasítható metilén-bromiddal és cézium-karbonáttal molekulaszitán szárított dimetilformamidban.[2]



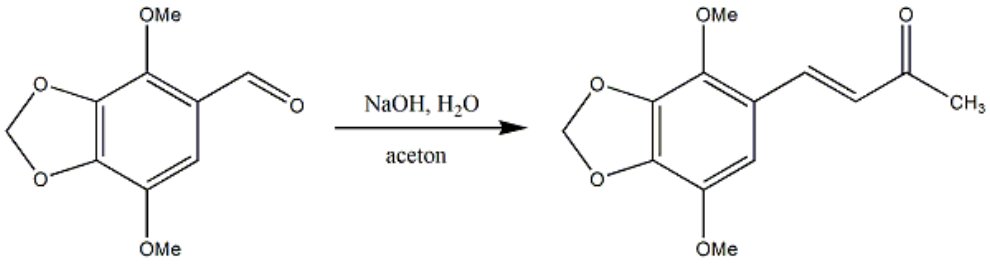
8 **9**

Ezt követően a 4,7-dimetoxi-1,3-benzodioxolt (9) 5-ös helyzetben szandékozzuk formilezni. Ezzel remélhetőleg megoldjuk az apiolaldehid (**10**) viszonylag gazdaságos előállítását.[2]



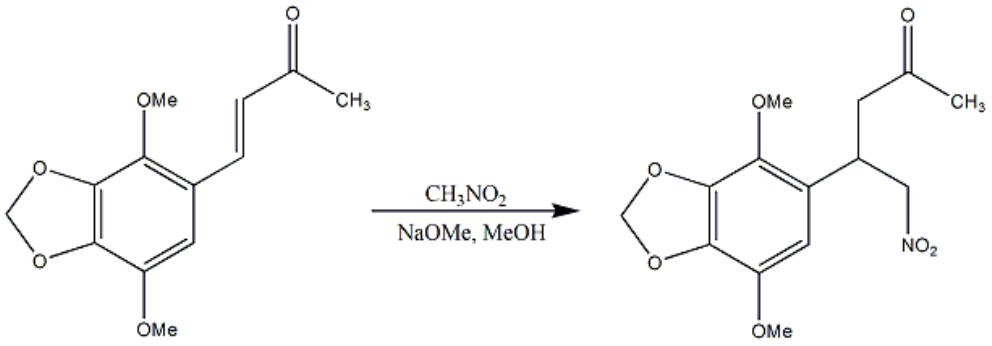
9 **10**

Az apiolaldehidet (**10**) acetonnal aldol kondenzációban a megfelelő benzilidénacetonná (**11**) tervezzük alakítani.[3]



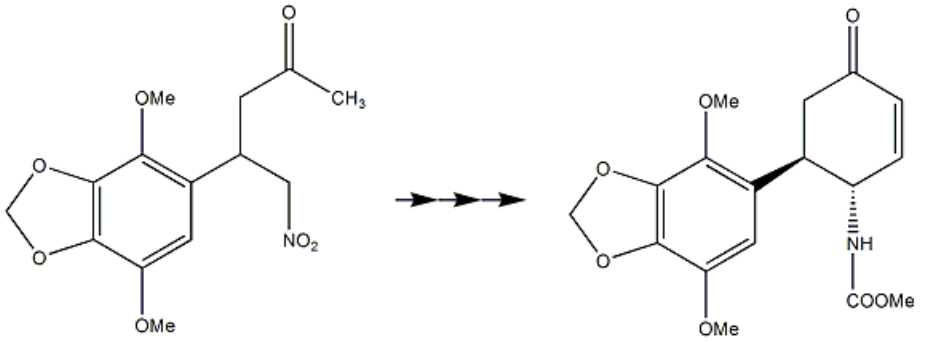
10 **11**

Az enon (**11**) ezután nitrometánnal Michael addíció során eredményezi a nitropentanont (**12**).[3]

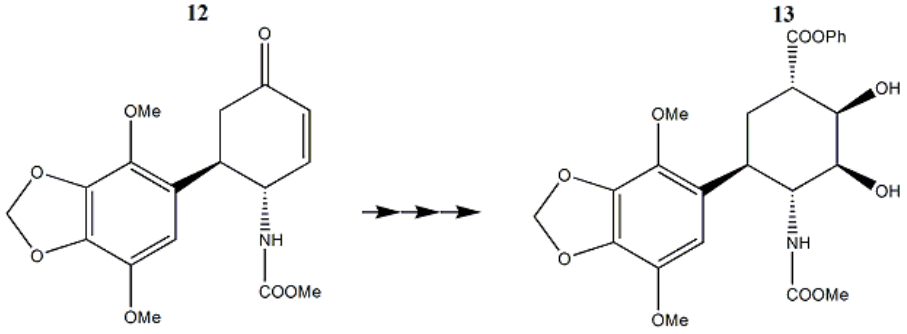


11 **12**

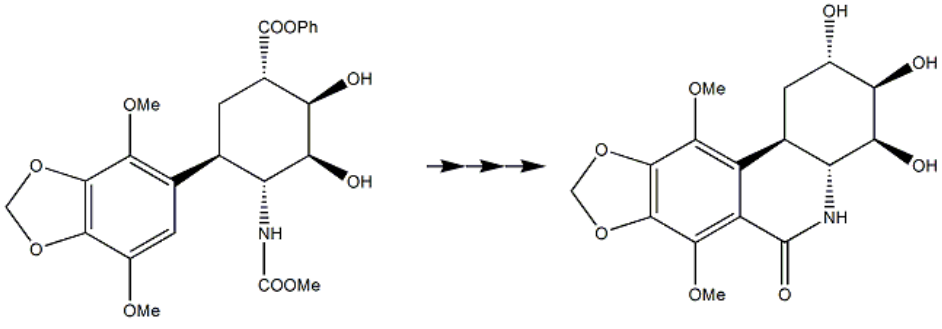
Ezt követően elvégezhető a végtermékhez vezető szintézislépéssor és megkapható az 5 dimetoxi-származék.



12 **13**



13 **14**



14 **5**

Irodalomjegyzék

[1] A. Kornienko, A. Evidente; *Chemical Reviews*, 2008 (108) 1982.
[2] H. L Newson, D. A., Wild, S. Y. Yeung, B. W. Skelton, G. R. Flematti, J. E. Allan, M. J. Piggott; *The Journal of Organic Chemistry*, 2016 (81) 3127–3135.
[3] G. Varró, L. Hegedűs, A. Simon, I. Kádas; *Tetrahedron Letters* 2016 (57) 1544.

MULTIKOMPONENSŰ REAKCIÓK T3P® ALKALMAZÁSÁVAL

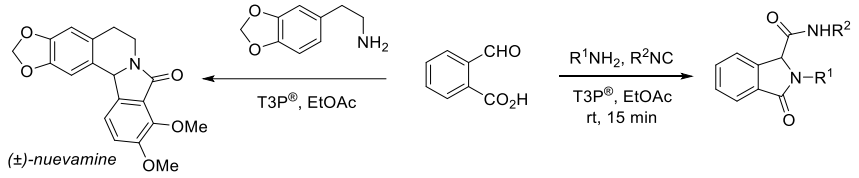
Varga Valentina[1,2], Milen Mátyás[3], Ábrányi-Balogh Péter[1,2]

[1]1. MTA-TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.
[2]2. VBK Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.
[3]3. Egis Gyógyszergyár Zrt., 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

A propilfoszfonsav hármas cikloanhidridje (T3P®) könnyen alkalmazható foszfortartalmú kondenzálószer. Kutatócsoportunkban évek óta foglalkoznak a T3P® alkalmazásával, jelenlegi kutatómunkánk során multikomponensű reakciókban (MKR) vizsgáljuk a T3P® szerepét és működésének mechanizmusát.

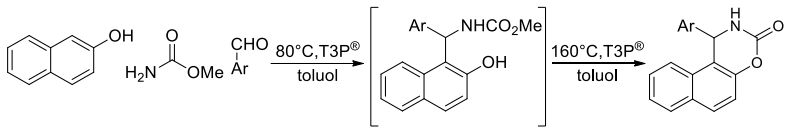
A MKR-k jelentős képviselője az izonitril-alapú Ugi-reakció, amely hatékonyan alkalmazható a gyógyszerkémiában elterjedt könyvtárszintézisek során. A reakció hátránya a meglehetősen hosszú reakcióidő, amelyet T3P® alkalmazásával sikeresen csökkentettünk a *3-oxoizoindolin-1-karboxamidokhoz* vezető Ugi-reakcióban. Az optimalizált körülmények felhasználásával egy 25 tagú molekulakönyvtárat hoztunk létre és megvalósítottuk a (±)-nuevamine alkaloid egylépéses szintézisét. A T3P® Ugi-reakcióban betöltött vízmegkötő szerepét ^{31}P-NMR mérésekkel vizsgáltuk [1].

1. ábra (±)-Nuevamine alkaloid egylépéses szintézise és *3-oxoizoindolin-1-karboxamidok* szintézise T3P®-vel



Az Ugi-reakcióban elért eredményeink alapján a multikomponensű Betti-reakció vizsgálatával is foglalkozunk. Munkánk során optimalizáltuk az *1,2-dihidro-1-arilnaft[1,2-e][1,3]oxazin-3-on* származékok kétlépéses szintézisét [2]. A reakciót egy üst eljárásban fejlesztjük tovább és az optimalizált körülményekkel vegyületkönyvtár létrehozását tervezzük.

[17] **2. ábra *Az 1,2-dihidro-1-arilnaft[1,2-e][1,3]oxazin-3-on származékok kétlépéses szintézise***



[1] V. Varga, M. Milen, P. Ábrányi-Balogh, *Tetrahedron Letters*, **2018** (59) 3683–3689.
[2] C. Cardellicchio, M. A. M. Capozzi, F. Naso, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010** (21) 507–517.

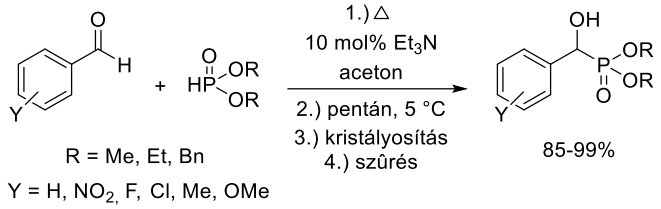
α-HIDROXIFOSZFONÁTOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS TOVÁBBALAKÍTÁSA BIOAKTÍV SZÁRMAZÉKOKKÁ

Rádai Zita[1], Kiss Nóra Zsuzsa[1], Hodula Viktória[1], Szabó Réka[1], Windt Tímea[2], Nagy Veronika[2], Mucsi Zoltán[3], Keglevich György[1]

[1]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
[2]Magyar Tudományos Akadémia, Enzimológiai Intézet, Membrán Fehérje Kutatócsoport
[3]Femtonics Kft.

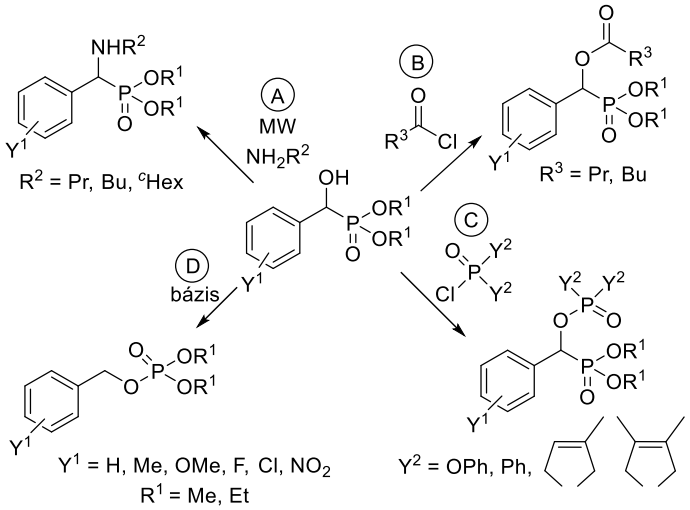
Az α-hidroxifoszfonátok bioaktivitásuk miatt tartoznak a legjelentősebb foszforvegyületek közé. Az α-hidroxifoszfonátokat a szakirodalomban leggyakrabban aldehid vagy keton és dialkil-foszfit báziskatalizált addíciójában állítják elő. A cikkek szerzői gyakran hangsúlyozzák az oldószermentes körülményeket a reakció során, azonban figyelmen kívül hagyják a feldolgozási lépések (extrakció, átkristályosítás és/vagy oszlopkromatográfia) oldószerigényét.[1,2] Ebből a felismerésből kiindulva egy új eljárást dolgoztunk ki α-hidroxifoszfonátok előállítására, mely során a kiindulási szubsztituált benzaldehid és dialkil-foszfit ekvimoláris elegyét katalitikus mennyiségű trietil-amin jelenlétében forraltuk. Ezt követően a reakcióelegyhez pentánt adtunk, így hűtés hatására a várt termék kikristályosodott a reakcióelegyből, amit egy egyszerű szűréssel, nagy tisztaságban (>99%) kiváló termeléssel (85–99%) kaptunk (1. ábra).[3] Ezáltal egy olyan módszert dolgoztunk ki α-hidroxifoszfonátok előállítására, ahol az oldószerfelhasználás minimális, így az irodalmi példáknál „zöldebb" eljárás.

1. ábra α-Hidroxifoszfonátok előállítása egy új, „zöld" eljárással.



Az α-hidroxifoszfonátok szabad hidroxil-funkciójuk révén könnyen továbbalakíthatók, így az 1. ábra alapján előállított vegyületeket új, értékes származékok előállításában hasznosítottuk. Az α-hidroxifoszfonátokat mikrohullámú (MW) besugárzás hatására α-aminofoszfonátokká alakítottuk, katalizátor- és oldószermentes körülmények között (2. ábra, A reakcióút).[4,5] Az α-hidroxifoszfonátok acilezésével nyerhető α-aciloxifoszfonátok jelentősége bioaktivitásukban rejlik, hiszen ennek a vegyületcsaládnak számos képviselője növényvédőszerként ismert (2. ábra, B útvonal). Annak ellenére, hogy az α-hidroxifoszfonátok acilezését karbonsav-kloridokkal a szakirodalomban széleskörűen tanulmányozták, az α-hidroxilcsoport reakciója *P*-kloridokkal egy új, keveset vizsgált terület. Célul tűztük ki új α-foszforiloxifoszfonátok, illetve α-foszfinoiloxifoszfonátok előállítását α-hidroxifoszfonátok és foszforsav-, illetve foszfinsav-kloridok reakciójában, melyet sikerrel valósítottunk meg (2. ábra, C útvonal). Az α-hidroxifoszfonátok bázis jelenlétében benzil-foszfátokká alakíthatók átrendeződési reakcióban (2. ábra, D útvonal). Az úgynevezett foszfa-Brook átrendeződést különféle szerves és szervetlen bázisok jelenlétében vizsgáltuk. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy az aromás gyűrű szubsztituensének, illetve az észter-funkció alkilláncának milyen hatása van a reakció lejátszódására. Alátámasztottuk, hogy Y^1 elektronikus tulajdonsága nagymértékben befolyásolja a reakció-készséget.

2. ábra α-Hidroxifoszfonátok továbbalakítása.



Két reakciót, az α-hidroxifoszfonátok előállítását trietil-amin jelenlétében és az α-hidroxifoszfonátok reakcióját primer aminokkal, kvantumkémiai számításokkal is vizsgáltuk. Mindkét esetben javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára.[4,5]

Az α-hidroxifoszfonátok és származékaik számos biológiai hatása ismert az irodalomból, így napirendre tűztük az általunk előállított vegyületkönyvtár citotoxicitás-vizsgálatát. A mérések során találtunk olyan vegyületeket, melyek hatásosnak bizonyultak a vizsgált humán szarkóma sejtvonallal (Mes-Sa) szemben. Az α-hidroxifoszfonátok rákos sejtekkel szembeni aktvitását csupán egyetlen cikkben tanulmányozták eddig, így az általunk végzett mérések úttörőnek számítanak.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a Chinoin–Sanofi Gyógyszergyár és a Varga József alapítvány támogatásával jött létre.

AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTÉRIUMA ÚNKP-18-3-IV-BME-265 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT.

Emberi Erőforrások
Minisztériuma

[1] K. U. M. Rao, C. S. Sundar, S. S. Prasad, C. R. Rani, C. S. Reddy; *Bulletin of the Korean Chemical Society,* **2011 (**32) 3343-3347.
[2] D. L. Kong, R. D. Liu, G. Z. Li, P. W. Zhang, M. S. Wu; *Asian Journal of Chemistry,* **2014** (26) 1246-1248.
[3] G. Keglevich, Z. Rádai, N. Z. Kiss; *Green Processing and Synthesis,* **2017** (6) 197-201.
[4] N. Z. Kiss, A. Kaszás, L. Drahos, Z. Mucsi, G. Keglevich; *Tetrahedron Letters*, **2012** (53) 207-209.
[5] N. Z. Kiss, Z. Rádai, Z. Mucsi, G. Keglevich, *Heteroatom Chemistry*, **2016** (27) 260-268.

KIRÁLIS LIGANDUMOK SZINTÉZISE OPTIKAILAG AKTÍV, TERMÉSZETES VEGYÜLETEK FELHASZNÁLÁSÁVAL

Major Máté Miklós, Rövid Gergő, Bakos József, Farkas Gergely

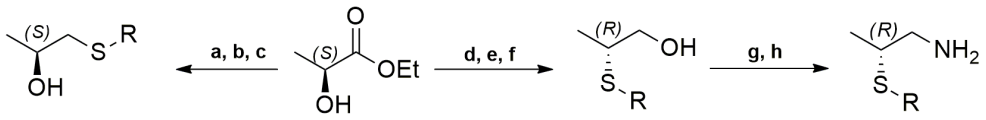
Pannon Egyetem Szerves Kémia Intézeti Tanszék, 8200 Veszprém, Egyetem utca 10.

A molekuláris kiralitás pontos szabályozása rendkívül fontos szerepet játszik a szintetikus szerves vegyipar területén. Enantioszelektív szintézisek segítségével számos biológiailag aktív vegyület, így például számos gyógyszer- és növényvédőszer-komponens állítható elő. Az ilyen optikailag aktív vegyületek szintéziséhez elterjedten alkalmaznak aszimmetrikus átmenetifém-komplex katalizátorokat.

Az átmenetifém-komplexek sztérikus és elektronikus tulajdonságainak módosításával kiemelkedő aktivitás és szelektivitás érhető el. Ezt a célt katalizátormódosító ligandum szerkezeti finomhangolásával érhetjük el. Az átmenetifém-komplexek elektronikus és sztérikus deszimmetrizálása megvalósítható királis heterodonor ligandumok, például kelátképző P,N-, S,N-, O,N-rendszerek alkalmazásával. Korábban kutatócsoportunkban több, nagy hatékonyságú és moduláris szintetikus eljárást fejlesztettünk ki heterodonor ligandumok előállítására, valamint sikeresen alkalmaztuk e ligandumok fémkomplexeit aszimmetrikus katalitikus reakciókban.[1-2] A katalizátorok által hordozott királis információ átadásának hatékonysága tovább növelhető új aszimmetrikus egység beépítésével. Ilyen nagy királis induktivitással rendelkező vegyületekként említhetők a királis binaftil-[3] vagy a ciklodextrin-származékok[4] (CD). Ez utóbbi vegyületek természetes, optikailag aktív molekulákból épülnek fel. A ciklodextrin-komponens kapcsolásával nagyméretű királis befogadó („gazda") egységek beépítése valósítható meg, mellyel a szubsztrátum molekulák szelektív megkötődése és átalakítása válik lehetségessé. Lényeges ugyanakkor, hogy a CD-egység szabad hidroxilcsoportjai jelentősen megnövelhetik a katalizátorok vízoldhatóságát. A ligandumok ciklodextrinnel történő kapcsolása ily módon kivételes tulajdonságokat kölcsönöz a katalizátoroknak, szupramolekuláris rendszert létrehozva.[5]

Az említett szintézisek végrehajtásához elengedhetetlen a kapcsolásra alkalmas „kötőelemek" szintézise, melyek ugyancsak előállíthatók természetes, optikailag tiszta molekulákból. Az utóbbi időben természetes királis kiindulási anyagok enantioszelektív átalakításával értékes bidentát kapcsolókomponenseket sikerült előállítanunk, amely vegyületek egyszerűen funkcionalizálhatók.[6] Igen változatos szerkezetű tioéter-aminok és tioéter-alkoholok állítható elő a kereskedelemben nagy mennyiségben rendelkezésre álló, olcsó etil-(*S*)-laktátból kiindulva.

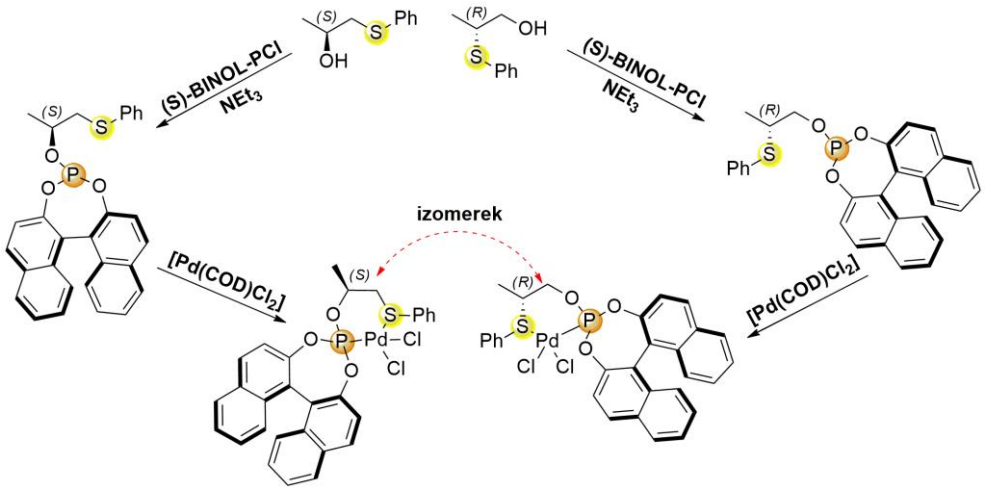
1. ábra Ligandum prekurzorok előállítása (*S*)-etil-laktát sztereoszelektív átalakításával



a) THF, $LiAlH_4$ b) Piridin, TsCl c) ACN, K_2CO_3, RSH d) Piridin, TsCl, e) ACN, K_2CO_3, RSH f) Et_2O, $LiAlH_4$ g) DEAD, PPh_3, Ftálimid h) N_2H_4, cc. HCl

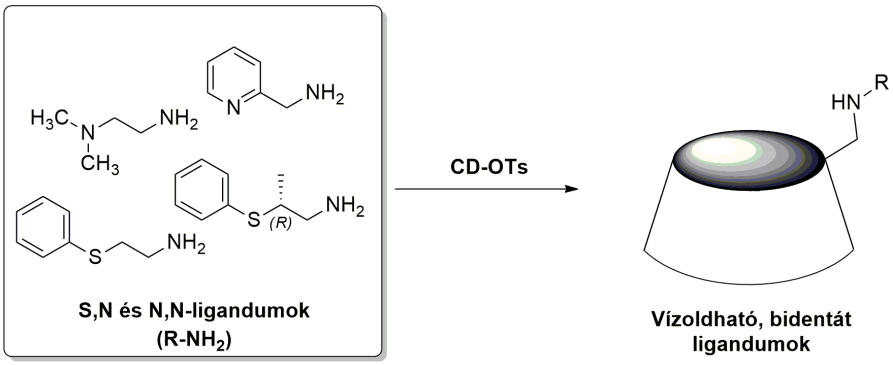
A megfelelő tioéter-alkoholok további funkcionalizálásával, mindössze egyetlen lépésben (*S*)-binaftil-csoporttal rendelkező tioéter-foszfitok állíthatók elő. Az így nyert P,S-ligandumok koordinációs kémiai és katalitikus tulajdonságainak vizsgálata során megállapítottuk, hogy a váz szerkezete jelentősen befolyásolja a kialakuló kelátgyűrű konformációját, valamint a kénatom koordinációjának sztereoszelektivitását.

2. ábra Királis tioéter-foszfit ligandumok kialakítása (*S*)-BINOL kapcsolásával



További kísérleteink során ciklodextrin-egységek különböző primer aminokkal történő szubsztitúciós reakcióit tanulmányoztuk[7]. A ciklodextrin tartalmú ligandumok várhatóan jó vízoldhatóságot, és a gazda-vendég kölcsönhatásoknak megfelelően nagyfokú szelektivitást biztosítanak katalitikus rendszerben.

3. ábra Ciklodextrin-egység kapcsolása N,N- és S,N-típusú molekulákhoz



Munkánk eredményeként változatos kapcsolókomponensek sztereoszelektív szintézisét sikerült kidolgozni, valamint kísérleteket végeztünk ciklodextrin molekularészlet kapcsolására vonatkozóan. A tioéter-amin és tioéter-alkohol kapcsolókomponensek felhasználásával előállított ligandumok várhatóan kiemelkedő katalitikus tulajdonságokat kölcsönöznek a segítségükkel előállított átmenetifém-komplexeknek.

Köszönetnyilvánítás

A kutatás az NKFIH K 115539 és K 128074 projektek, valamint az Új Nemzeti Kiválóság Program ÚNKP-18-3-I. keretében történt. Az utóbbi pályázat az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

[1] Z. Császár, G. Farkas, A. Bényei, G. Lendvay, I. Tóth, J. Bakos; *Dalton Transactions*, **2015** (44) 16352-16360.
[2] G. Farkas, Z. Császár, Sz. Balogh, I. Tóth, J. Bakos; *Tetrahedron Letters*, **2014** (55) 4120-4122.
[3] R. Noyori, T. Ikeda, T. Okhuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi; *Journal of the American Chemical Society*, **1989** (111) 9134–9135.
[4] F. Macaev, V. Boldescu; *Symmetry* **2015** (7) 1699-1720.
[5] A. Schlatter, M. K. Kundu, W.-D. Woggon; *Angewandte Chemie International Edition*, **2004** (43) 6731-6734.
[6] G. M. Coppola, H. F. Schuster; α-Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses, VCH, Weinheim, **1997** 1-136.
[7] G. Tripodo, C. Wischke, A. T. Neffe, A. Lendlein; *Carbohydrate Research*, **2013** (381) 59-63.

ÉN-REDUKTÁZOK KOVALENS RÖGZÍTÉSE ÉS ALKALMAZÁSA KOFAKTOR REGENERÁLÁS MEGVALÓSÍTÁSÁVAL

Barna Bence[1], Nagy Flóra[2], Dr. Tasnádi Gábor[3], Dr. Poppe László[4]

[1] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, H-1111 Budapest, XI. Szent Gellért tér 4
[2] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, H-1111 Budapest, XI. Szent Gellért tér 4
[3] Austrian Centre of Industrial Biotechnology, Department of Chemistry, University of Graz, A-8010 Graz, Petersgasse 14., Austria
[4] Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, H-1111 Budapest, XI. Szent Gellért tér 4

Napjaink vegyi-, biotechnológiai- és gyógyszeriparának egyik legnagyobb kihívása az, hogy a különböző termékek előállítása úgy haladjon egyre "zöldebb", fenntarthatóbb irányba, hogy közben az adott termék ne veszítse el piaci versenyképességét. Erre jó megoldást kínálnak az enzimek, melyek nagyfokú specifikusságuk és szelektivitásuk mellett hatékonyak, környezetkímélőek és a velük végzett reakció a szintetikus úttal ellentétben gyakran csak fiziológiás körülményeket igényel (mint pl. semleges pH, környezeti hőmérséklet és nyomás). Az enzimek immobilizálása a homogén fázisban végzett reakciókkal szemben számtalan előnnyel jár, például az enzim hő- és pH-stabilitásának javításával, a hatékonyság növelésével és a - gyakran költséges - enzim visszanyerhetővé tételével.

Célkitűzésem ezért egy olyan immobilizált rendszer létrehozása és optimalizálása volt, ahol az alkalmazott enzimek iparilag fontosak, de eddig kevesebb irodalmi háttérrel rendelkeznek. A kísérleteim során vizsgálom az enzimek felhasználhatóságát is – minél olcsóbb és reprodukálhatóbb körülmények között. Választásom az OYE3 és NCR én-reduktáz enzimekre esett, melyek működésükhöz kifejezetten drága redukált kofaktorokat igényelnek (pl. NAD(P)H), így megvalósítottam egy kofaktor regeneráló ciklus létrehozását is, amelyben egy második enzim egy olcsó koszubsztrát felhasználásával redukálta a vizsgált én-reduktázok kofaktorát, a NAD(P)+-t. Ez a második enzim a glükóz-dehidrogenáz (GDH), a koszubsztrát pedig a D-glükóz volt. Az enzimrögzítést így a két enzim együttes koimmobilizálásával dolgoztam ki, kereskedelmi forgalomban elterjedt polimer hordozókra (Relizyme HA, Immobead 150). A kész biokatalitikus rendszereket egy egyszerű tesztreakcióban, a ciklohexén-2-on redukciós reakciójában tanulmányoztam. Az ipari felhasznosíthatóság érdekében méretnövelési vizsgálatokat is végeztem. Később az optimalizált, koimmobilizált készítménnyel az illatanyagként (parfümökben, mosószerekben) igen elterjedt Lilial®-t állítottam elő kiindulási anyagának redukálása révén. Az enantiomer tisztaság növelése érdekében a rendszert különböző koszolvensek alkalmazása mellett is teszteltem.

CISZ-4-AMINOCIKLOHEXANOL SZÁRMAZÉKOK REDUKTÍV GYŰRŰNYITÁSOS MÓDSZERREL TÖRTÉNŐ DIASZTEREOSZELEKTÍV ELŐÁLLÍTÁSA ÁRAMLÁSOS KÉMIAI RENDSZERBEN

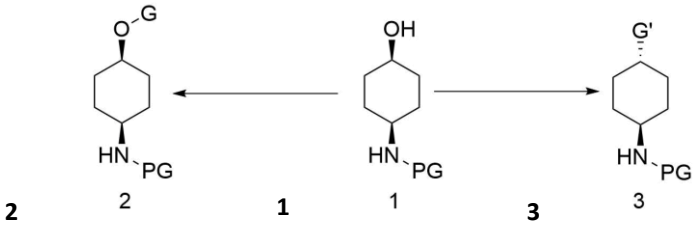
Szabó Balázs Péter[1,2], Tamás Bálint[1], Dr. Faigl Ferenc[1], Dr. Éles János[2]

1. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem; 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3
[2]2. Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.; 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

1. Bevezetés

A gyógyszerkutatásban egyre növekvő igény van a sztereoszelektív eljárások kidolgozására, melyben az áramlásos kémia a lehetőségek széles tárházát kínálja.[1] A N-en védett *cisz*-4-aminociklohexanol származékok **(1)** fontos szerepet játszanak nagy számú biológiailag aktív vegyület szerkezetének felépítésében.[2] Ezen molekulák fontossága a széleskörű felhasználhatóságukban rejlik: lehet egyszerű oxigénen szubsztituált terméket **(2)**,[3] vagy egy S_N2 mechanizmussal végbemenő reakcióval a kívánt transz terméket (**3**) előállítani (1. ábra).[4] Előbbire példa a Voglibose alfa-glükozidáz inhibitor, ami egy vércukor csökkentésére alkalmazott gyógyszer cukorbetegség esetén. Utóbbira példa a Richter Gedeon Gyógyszergyár originális készítménye a Cariprazine, melyet skizofrénia és bipoláris depresszió indikációkban alkalmaznak.

1. ábra

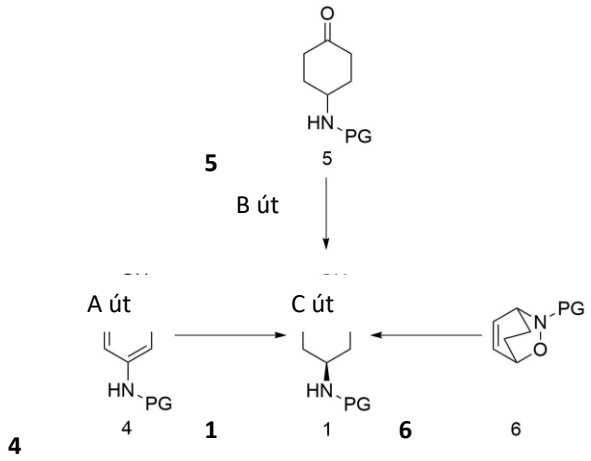


Az **1**-es vegyület előállítására számtalan módszer létezik a szakirodalomban. Szintézise megvalósítható fenol származékok **(4)** katalitikus hidrogénezésével, a módszer hátránya azonban, hogy a mechanizmusból fakadóan csak a cisz-transz izomerelegy előállítása valósítható meg, ebből fakadóan a tiszta cisz terméket további tisztítási lépések alkalmazásával nyerhetjük ki, mely csökkenti a kihozatalt és növeli a költségeket (2. ábra, A útvonal). Li és munkatársai által elvégzett mérések apján elmondható, hogy optimalizált reakciókörülmények között a cisz-transz arány 1:1.1, melyet 85 %-os termelés mellett értek el autoklávban, magas nyomáson és hőmérsékleten.[5]

Egy másik reakcióutat alkalmazva a kívánt terméket (**1**) 4-aminociklohexanon származékok (**5**) hidrides reakciójával nyerhetjük (2. ábra, B útvonal).[6] Ezen módszer elterjedését azonban a hidrid reagens magas beszerzési ára és az inert körülmények szükségessége korlátozza.

A sztereoszelektivitás a reagensek szerkezetéből egyértelműen következhet. A 2-oxa-3-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én cikoaddukt **(6)** esetén a nitrogén és az oxigén egymáshoz viszonyítva cisz térállásúak, mely megfelelő reduktív körülményeket alkalmazva, a N-O kötés hasításával a tiszta cisz izomer állítható elő (2. ábra, C útvonal).

2. ábra



Régebbi eljárásokban a gyűrűnyitási lépést szakaszosan végezték: első lépésben a nitrogén-oxigén kötés hasítását Na- vagy Al-amalgámmal,[7] cinkkel ecetsavas közegben,[8] vagy nátriummal.[9] Ezen reagensek használata sem biztonsági, sem környezetvédelmi szempontból nem megfelelő. A fentiekben felsorolt problémák kiküszöbölhetőek, ha heterogén katalitikus hidrogénezést használunk. Az irodalmi példák alapján a legtöbb esetben csupán az olefin kötés telítése valósítható meg. Az olefin kötés telítése és N-O kötés konszekutív hasítása szakaszos Pd/C katalizált hidrogénezéssel csak hosszú reakcióidővel valósítható meg.[11]

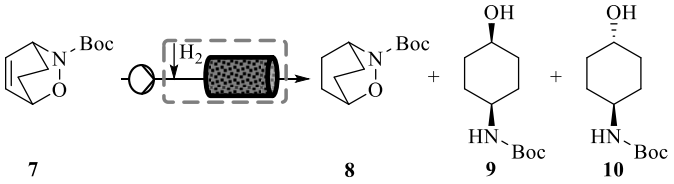
2. Eredmények és értékelésük

Kutatásaink kezdetén a reduktív gyűrűnyitás optimalizálása volt a célunk egy Thalesnano által gyártott H-Cube Pro® használatával (3. ábra). Az H-Cube Pro® egy folyamatos áramú hidrogénező berendezés a szükséges hidrogént víz elektrolízisével állítja elő, melléktermék csupán az oxigén. A készülék a hidrogéntartályban egyszerre csak kis mennyiségű hidrogént tárol, mellyel így csökkentett a robbanásveszély kockázata a hidrogénpalackos tároláshoz képest, ahol egyszerre nagyobb mennyiségű hidrogén van jelen. Az áramlásos rendszerben végzett heterogén katalitikus reakciók előnye, hogy a katalizátornak a töltetben való alkalmazásának köszönhetően a katalizátor reakcióelegytől való elválasztása nem szükséges és a katalizátort többször is felhasználhatjuk.

Ehhez tesztvegyületnek a terc-butoxi-2-oxa-3-azabiciklo[2.2.2]okt-5-én-3-karboxilátot (**7**) választottuk. Az egylépéses eljárás elérése érdekében a katalizátor, a hőmérséklet és a nyomás pontos megválasztása volt szükséges. Első lépésként három gyakran alkalmazott, kereskedelmi forgalomban könnyen elérhető katalizátort (10% Pd/C, 5% Ru/C és Raney nikkel) választottunk, és vizsgáltuk meg a szelektivitásuk hőmérsékletfüggését 25-150°C között.

Fix paraméternek 20 bar nyomást és 0,5 ml/perc-es áramlási sebességet alkalmaztunk. Hogy a reakció az NDA kondenzációval, és a lehetséges további lépésekkel is kompatibilis legyen, THF-t használtunk oldószernek. A konverzió és a szelektivitás mérését a reakcióelegy bepárlása után gázkromatográfiás mérésével végeztük. Az analitika eredményei megmutatták, hogy a kettőskötés már 25°C-on is 100%-os konverzióval telítődik mindhárom katalizátoron (1-3. diagram).

3. ábra Reduktív gyűrűnyitás sematikus ábrája

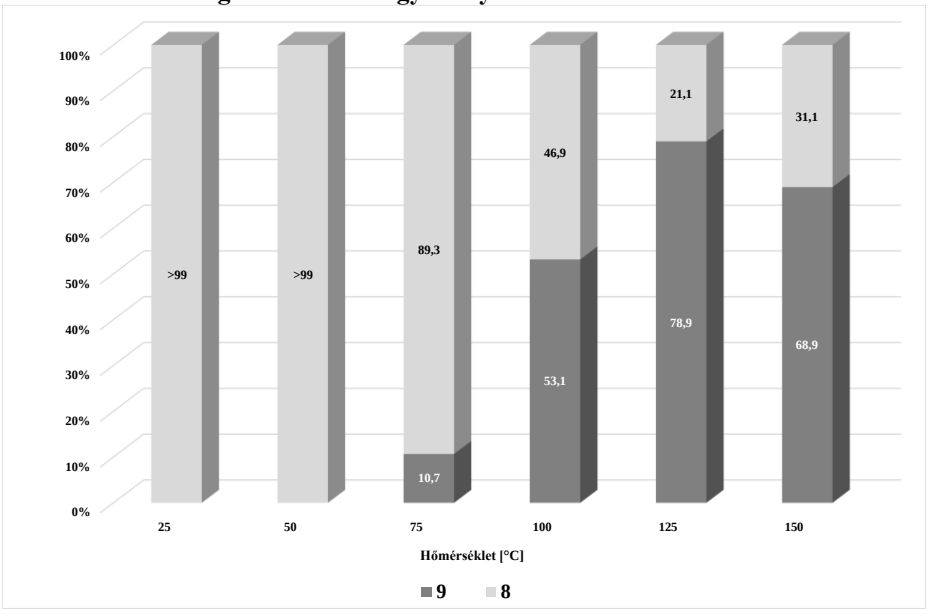


7 **8** **9** **10**

10%-os Pd/C és 5%-os Ru/C katalizátorok esetén a N-O kötés felbomlása a hőmérséklet emelésével elérhető, de a nem megfelelő hatékonyság a **8**-as és **9**-es vegyületek keverékét eredményezi. A kapott eredmények összhangban vannak a mechanizmussal, amit a szakirodalomban korábban találtunk.[12]

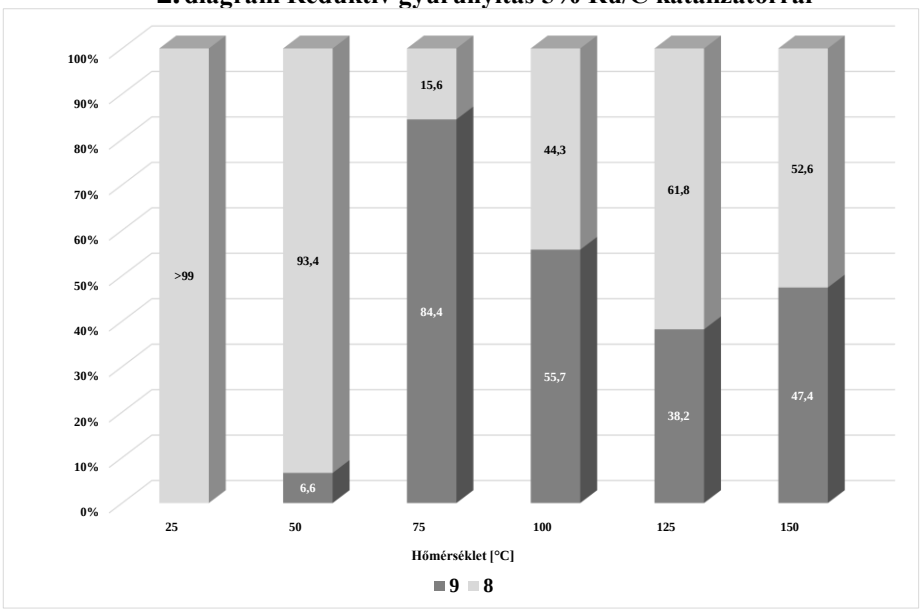
5% Ru/C esetén 50°C-on (6,6% **9**) és 75°C-on (84,4% **9**) nagyobb aktivitást tapasztaltunk, mint a 10%-os Pd/C esetén, de ez magasabb hőmérsékleten megmagyarázhatatlanul lecsökken. Ahogy a diagramon is látszik a Raney nikkel kiemelkedő aktivitást mutat a N-O kötés felszakításában már akár 25°C-os is (12,6%), és 75°C-on a kívánt Boc védett 4-aminociklohexanolt kitűnő szelektivitással (>99%) megkaptuk (3. diagram). Megfigyelhető, hogy magasabb hőmérsékleten ez a katalizátor cisz-transz izomerizációját okozza a **9**-es terméknek, ezzel transz melléktermékét előállítva (**10**), mely reakció ismert a szakirodalomból. [13]

1. diagram Reduktív gyűrűnyitás 10% Pd/C katalizátorral

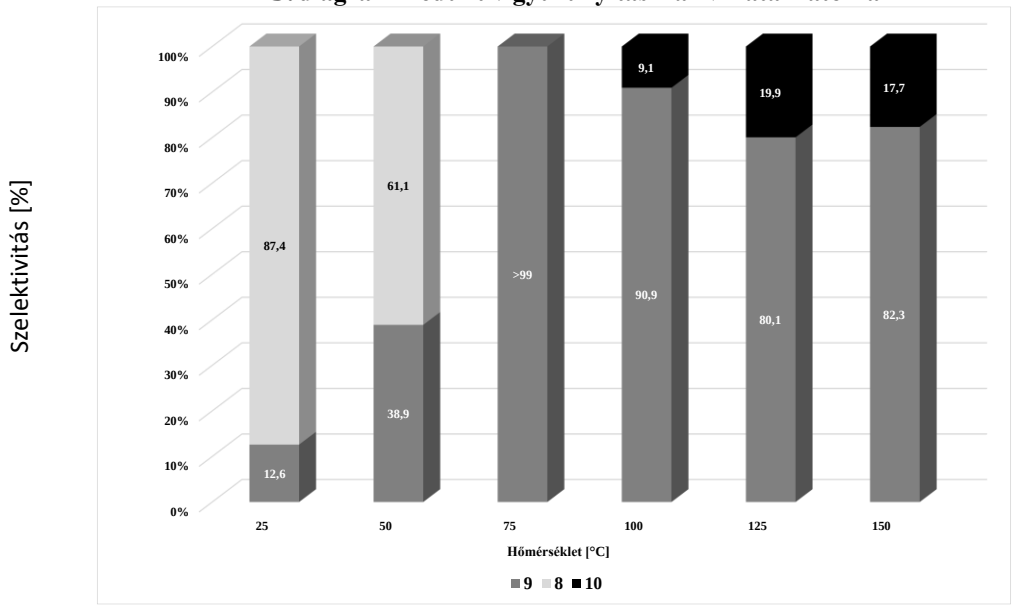


A **7**-es heterociklus kereskedelmi forgalomból nehezen beszerezhető, így a gyűrűnyitás sikeres optimalizálását követően figyelmünket a nitrozo-Diels Alder reakció áramlásos rendszerbe történő integrálására fordítottuk. Az irodalomban kétféle megoldás ismeretes a nitrozo hetero-Diels-Alder reakció áramlásos kémiai rendszerekbe ültetésére. Egyik esetben perjodátot alkalmaztak oxidáló ágensnek,[15] a másikban CuCl és levegő keverékét, illetve egy MnO_2-dal töltött oszlopreaktort (0,03 ml/perc, szobahőmérséklet, 5 ekvivalens MnO_2) használtak oxidálószerként.[16]

2. diagram Reduktív gyűrűnyitás 5% Ru/C katalizátorral

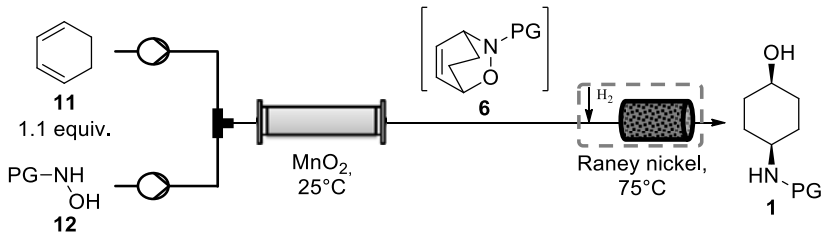


3. diagram Reduktív gyűrűnyitás Ra-Ni katalizátorral



A fent felsorolt módszerek hátránya a szervetlen maradék eltávolításához szükséges tisztítási lépés beépítése. Azonban az utóbbi, MnO_2-vel történő heterogén oxidáció megoldást nyújt a problémára. A mi esetünkben nagyobb töltetet (5g MnO_2) és áramlási sebességet (0,5 ml/perc) kellett alkalmazni a fentiekben említett irodalmi példánál, mivel az H-Cube Pro® készüléknek legalább 0,3 ml/perc-es áramlási sebesség szükséges a stabil működéshez. A MnO_2-vel töltött Omnifit oszlopot közvetlenül csatlakoztattuk az H-Cube Pro-hoz (1. táblázat). Teljes konverziót tudtunk elérni 1,1 ekvivalens 1,3-ciklohexadién (**11**) és 1 ekvivalens *N*-Boc-hidroxilamin (**12**) (4. ábra) esetén.

4. ábra



Néhány mérés után arra lettünk figyelmesek, hogy a katalizátortöltet veszít az aktivitásából. A reakcióelegy lehetséges mangántartalma okozhatja ezt, ami a leggyakrabban idézi elő a katalizátorok aktivitásának romlását.[17] Atomabszorpciós mérések szerint az átlagos mangántartalom 15 ppm volt. A mangán ionok oldatba kerülésének megakadályozása érdekében a mangán-dioxid töltetet egy, a kereske delemből beszerezhető, mangán ionokra szelektív szilárd fázisú kelátképzővel (SiliaMetS AMPA) zártuk le. A fenti módosítások alkalmazásával a termék minősége időben állandóvá vált.

3. Referenciák

[1] J. Atodiresei, C. Vila, Magnus Rueping, *ACS Catal.*, **2015** (5) 1972–1985.
[2] L. Dirikolu, T. Chakkath, T. Fan, Nolan R. Mente, *Journal of Analytical Toxicology*, **2009** (33) 595-603.
[3] F. Himmelsbach, B. Jung, Patent number: WO2008055854, **2008**.
[4] B. J. Anthony, P. R. Jamesó, Patent number: WO/2008/091594, **2008**.
[5] E. Asedegbega-Nieto, B. Bachiller-Baeza, *Carbon*, **2008** (46) 1046-1052.
[6] R. 0. Hutchins, W. Y. Su, R. Sivakumar, F. Cistone, Y. P. Stercho, *J. Org. Chem*. **1983** (48) 3412-3422.
[7] Tomas Hudlicky, H. F. Olivo, *Tetrahedron Letters*, **1991** (32) 6077-6080.
[8] Prof. Dr. G. Kresze, *European Journal of Organic Chemistry*, **1987** (12) 1129-1130.
[9] Marlon Cowart, M. J. Bennett, J. F. Kerwin, *J. Org. Chem.* **1999** (64) 2240-2249.
[10] C. A. Miller, R. A. Batey, *Organic Letters*, **2004** (6) 699-702.

[11] Christopher Barfoot, G. Brooks, *Tetrahedron Letters*, **2010** (51) 2846–2848.
[12] S. Ranganathan, K. Shaji George, *Tetrahedron*, **1997** (*53*) 3347-3362.
[13] A. D. Cohen, B. B. Zeng, S. B. King, J. P. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003** (125) 1444-1445.
[14] Jean-Christophe M. R. Monbaliu, *Tetrahedron Letters*, **2010** (51) 5830–5833.
[15] E. Nakashima, H. Yamamoto, *Chem. Commun.*, **2015** (51) 12309-12312.
[16] M. D. Argyle, C. H. Bartholomew, *Catalysts*, **2015** (*5*) 145–269.

A 2018. ÉVI KÉMIAI ELŐADÓI NAPOKAT TÁMOGATTÁK:

MTA Szegedi Akadémiai Bizottság

Magyar Kémikusok Egyesülete

Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoport