

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



XLIII. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

Előadás összefoglalók

Szegedi Tudományegyetem
Szeged, 2020. október 27-28.

Szerkesztették

Böszörményi Éva

SZTE TTIK Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Kocsis Marianna

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

Lektorálta

Dr. Pálinkó István, egyetemi tanár

a Magyar Kémikusok Egyesületének főtitkára

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

ISBN 978-615-6018-04-5

A MAGYAR KÉMIKUSOK EGYESÜLETE ÁLTAL A 2020. ÉVBEN NÍVÓDÍJJAL KITÜNTETETT DIPLOMADOLGOZATOK

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

DRASKÓCZI ÁDÁM: Réz(I)-oxid tartalmú szol-gél bevonatok kialakítása és jellemzése

ENYEDI FLÓRIÁN: Folyamatos üzemű desztilláló oszlop IOT alapú szabályozás

DEBRECENI EGYETEM

FERENCZIK GERGŐ TAMÁS: Deferasinox származékok és komplexeik szintézise és vizsgálata

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM

BUGYI FANNI: Kismennyiségű fehérjekeverékek foszforilációjának vizsgálatára alkalmas dúsítási módszerek fejlesztése

PANNON EGYETEM

EGRI SZABOLCS: Hőszigetelő sajátosságú, alkáli aktivált cementbázisú, adalékolással és/vagy habosítással készült kompozitok előállítása és vizsgálata

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

SZERENCSÉS DÉNES: A termodinamikai paraméterek meghatározásának bizonytalansága nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiában

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

BINDER ADRIENN: Ortogonálisan védett ciklusos aminosav-származékok szelektív szintézisei

TAKÁCS DÓRA: Kolloid részecskék stabilitásának hangolása ionos folyadékok jelenlétében

SEMMELWEIS EGYETEM

VÁRNAI BIANKA: Molekuláris kölcsönhatások jellemzése fondaparinux-ciklodextrin rendszerekben

Tartalom

A MAGYAR KÉMIKUSOK EGYESÜLETE ÁLTAL A 2020. ÉVBEN NÍVÓDÍJJAL KITÜNTETETT DIPLOMADOLGOZATOK	3
A XLIII. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK KONFERENCIA KIADVÁNYKÖTETÉBE BENYÚJTOTT KÖZLEMÉNYEK.....	5
RÉZ(I)-OXID TARTALMÚ SZOL-GÉL BEVONATOK KIALAKÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE	6
VÁKUUM-ULTRAIBOLYA TARTOMÁNYBAN SUGÁRZÓ FÉNYFORRÁSOK HATÉKONYSÁGÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA ANTIBIOTIKUM HATÓANYAGOK ÁTALAKÍTÁSA SORÁN	13
CH-SAVAS VEGYÜLETEK ACILEZÉSE	21
KÜLÖNFÉLE α -HIDROXIFOSZFONÁTOK ÉS ANALOGONOK SAVAS HIDROLÍZISÉNEK VIZSGÁLATA.....	27
SZÉRUM ALBUMIN – HIALURONSAV ALAPÚ KOMPLEX HATÓANYAGHORDOZÓ RENDSZEREK	32
UV-POWER LED ALKALMAZÁSA HETEROGÉN FOTOKATALÍZIS SORÁN - REAKTORTERVEZÉS, ÉPÍTÉS ÉS TESZTELÉS	39
D-GALAKTÓZALAPÚ KORONAÉTEREK SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSA ASZIMMETRIKUS REAKCIÓKBAN	46
N-METILAMINOSAVAK REAKCIÓJA HIPOKLÓROSSAVVAL: KINETIKA ÉS MECHANIZMUS	53
TIOLOK ÉS SZÁRMAZÉKAIK ELŐÁLLÍTÁSA ELEMI KÉNNEL ELEKTRONHIÁNYOS KETTŐS KÖTÉST TARTALMAZÓ VEGYÜLETEKBŐL	61
ÁTMENETIFÉM-KATALIZÁLT KERESZTKAPCSOLÁSI ÉS C-H AKTIVÁLÁSI REAKCIÓK A 13 α -ÖSZTRON SORBAN	69
KIRÁLIS CIKLOPROPÁN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA SZÉNHIDRÁTALAPÚ KORONAÉTEREK FELHASZNÁLÁSÁVAL.....	76
ÚJ α -HIDROXI-ETILÉNBISZFOSZFONÁT-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA Al_2O_3 FELÜLETÉN	83
2020. ÉVI KÉMIAI ELŐADÓI NAPOKAT TÁMOGATTÁK.....	89

**A XLIII. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK
KONFERENCIA KIADVÁNYKÖTETÉBE
BENYÚJTOTT KÖZLEMÉNYEK**

RÉZ(I)-OXID TARTALMÚ SZOL-GÉL BEVONATOK KIALAKÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE

Draskóczy Ádám^a, Tegze Borbála^a, Hórvölgyi Zoltán^a

^a*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Kolloidkémia Csoport, 1111 Budapest, Budafoki út 6-8.*

Munkánk során szol-gél-módszerrel, mártásos technikával réz(I)-oxid tartalmú bevonatokat hoztunk létre üveghordozókon. A minták összetételét röntgendiffrakciós fáziselemzéssel, optikai tulajdonságait UV-Vis spektrofotometriával, felületi morfológiáját (digitális) reflexiós optikai mikroszkóppal, fotokatalitikus hatását pedig színezékdegradációs kísérletek során vizsgáltuk. Az eredmények alapján megállapítható, hogy sikeresen állítottunk elő Cu₂O-tartalmú bevonatokat.

Bevezetés

A félvezetőkből képzett bevonatok alkalmasak lehetnek ultraibolya (UV) vagy látható (Vis) fényben aktív fotokatalizátorként és öntisztuló felületekként való alkalmazásra. A besugárzó fény hatására kialakuló elektronok és lyukak a felületen lévő víz- vagy oxigénmolekulákkal reagálva reaktív gyököket alakítanak ki, amelyek további redoxreakciókban szerves szennyezők bomlását segíthetik elő [1]. Ezen félvezetők közé tartozik a réz(I)-oxid is, amelyet keskeny tiltott sávja és egyéb előnyös tulajdonságai különösen alkalmassá tesznek látható fényben történő alkalmazásra [2-4]. Az ilyen bevonatok előállításánál során felmerülő egyik kihívás, hogy a Cu₂O mellett más oxidációfokú formák (pl. CuO) is könnyen kialakulhatnak, emiatt a szintéziskörülmények megfelelő szabályozása különösen fontos feladat. *Badillo-Ávila és munkatársai* 2018-ban réz(II)-acetát-tartalmú monoetanolamin/izopropanol elegyeket készítettek, majd azt mártásos módszerrel vitték fel üveghordozóra. A hőkezelések során a réz-acetátból előbb barna CuO képződött, amely a megfelelő körülmények alkalmazása esetén tovább alakulhat a kívánt réz(I)-oxidá. Tapasztalataik alapján 260°C alatt a minta kristályossága nem megfelelő, e hőmérséklet fölött viszont a sárgás árnyalatú Cu₂O a fő fázis. A legjobb eredményt 275°C-on történő hőkezeléssel érték el, ekkor az abszorpciós spektrumból Tauc-diagrammal számított tiltott sáv energia 2,22 eV-nak adódott [5]. A réz(II)-acetát alkalmazásának előnye, hogy az acetátcsoport hidrolízisének termékei jól oldódnak az oldószerként használt alkoholban, majd a hőkezelés során illékony vegyületek formájában távoznak [6]; az amin a rézionokkal kelátkomplexet képezve megakadályozza azok aggregációját, ezen kívül redukálószerként is viselkedik [7]. Réz(I)-komplexen végzett termogravimetriás vizsgálatok alapján a réz(I)-réz(II) oxidáció levegőben 306°C környékén következik be [8]. Munkánk során a fentiekben ismertetett irodalmi eredményeket alapul véve réz(I)-tartalmú bevonatokat alakítottuk ki szol-gél módszerrel üveghordozókon, majd vizsgáltuk,

hogy a szintézis körülményei milyen hatást gyakorolnak azok optikai tulajdonságaira (abszorbancia, transzmittancia) és fázisösszetételére (a prekurzorszolban lévő Cu^{2+} -vegyületekből kialakuló kristályos elemi réz, réz(I)- és réz(II)-oxid fázisok mennyiségének aránya). Előbbit UV-Vis spektrofotometria, utóbbit röntgendiffrakciós fáziselemzéssel (XRD) határoztuk meg. Egyes esetekben a bevonatok felületi morfológiáját, fotoaktivitását és elektronszerkezetét is tanulmányoztuk. Célunk, hogy meghatározzuk azokat a kísérleti körülményeket, amelyek lehetővé teszik nagy Cu_2O -tartalmú bevonatok megbízható előállítását.

Kísérleti munka

A munka kezdetén a fenti receptből indultunk ki, és a bevonatképzési paramétereket változtattuk azzal a céllal, hogy nagy Cu_2O -tartalmú, kristályos, homogén és minél vastagabb bevonatot alakítsunk ki üveghordozón. Az alaposan megtisztított hordozót 25°C -on réz(II)-acetát-monohidrát, monoetanolamin és izopropanol 1,0:3,05:48,1 molarányú elegyből álló prekurzorszolba merítettük, majd egyenletes sebességgel (6-22 cm/min) kihúztuk. Egyes esetekben a prekurzorszolban annak tömegszázalékában meghatározott mennyiségű (0,1-1,0%) poli(vinil-pirrolidon)-t (PVP) is oldottunk. Előállítottunk egy- és többrétegű bevonatokat is, utóbbi esetben az egyes rétegek felvitele között 150°C -os, 5-10 perces, rögzítő célú hőkezelést alkalmaztunk. Az utolsó réteg utáni végső kondicionálás minden esetben szobahőmérsékletre induló $5^\circ\text{C}/\text{min}$ felfűtéssel kezdődött, majd különböző hőmérsékletű (200 - 500°C) és időtartamú (10-120 min) hőkezeléseket végeztünk és vizsgáltuk ezek hatását a minták tulajdonságaira. A kész bevonatok abszorpciós spektrumait UV-Vis spektrofotométerrel vettük fel, fázisösszetételüket pedig XRD-módszerrel elemeztük.

Eredmények és értékelésük

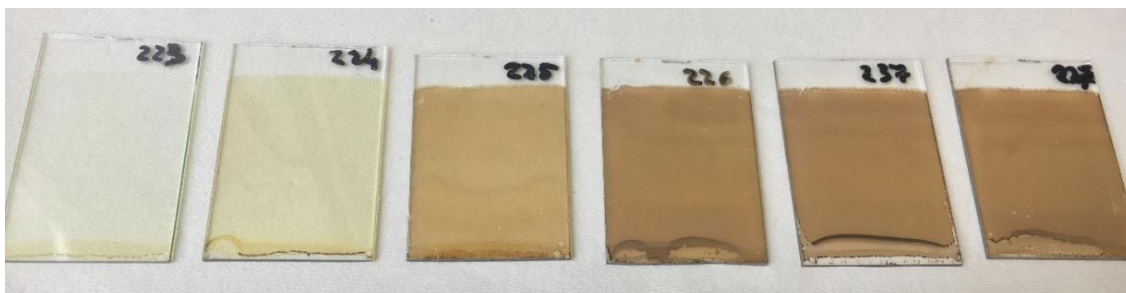
Célunk, hogy nagy Cu_2O -tartalmú, kristályos, homogén és minél vastagabb bevonatot alakítsunk ki üveghordozón. Ennek érdekében irodalmi leírás alapján készített prekurzorszolokból, illetve PVP-vel adalékolt rendszereikből mártásos módszerrel bevonatokat készítettünk, és megvizsgáltuk a prekurzorszol öregítésének, a réteghúzás sebességének, a rétegek számának, valamint a kondicionálás paramétereinek hatását a minták optikai tulajdonságaira, illetve fázisösszetételére.

Alapszokok felhasználásával előállított bevonatok

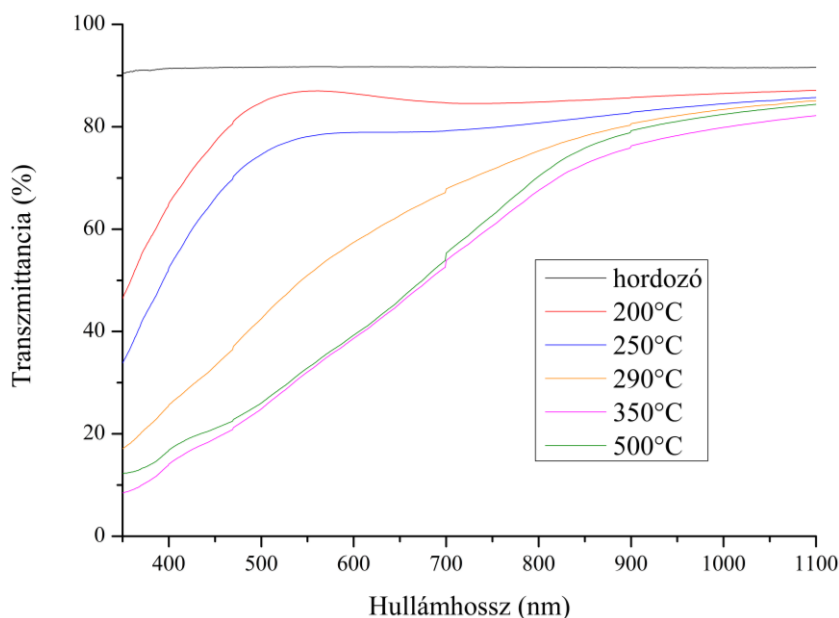
A prekurzorszol öregítésének hatását vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a prekurzorszol kora 2 héten belül nem befolyásolja jelentősen a kialakított bevonatok tulajdonságait. A réteghúzás sebességének növelésével, illetve több réteg felvitelével vastagabb bevonatok képezhetőek, amelyek már XRD-mérésekkel is elemezhetőek. Tapasztalataink szerint, ha nem közvetlenül a réteghúzás után helyeztük

be a mintát a kemencébe, akkor a bevonat nem lesz folytonos - ez indokolja a köztes, rögzítő hőkezelések szükségességét többretegű minták esetében.

Mind a kész minták (**1. ábra**) színe, mind pedig az azokról felvett transzmittancia-spektrumokon (**2. ábra**) megjelenő elnyelési tartományok alapján arra következtethetünk, hogy 200°C-on még nem alakultak ki réz(I, II)-oxid-fázisok. A magasabb hőmérsékletekhez tartozó görbéken megfigyelhető, hogy a kívánt redukciós folyamatok feltehetően 250-290°C között indulnak be, így azt várhatjuk, hogy elsősorban 250°C felett, de még 350°C alatt alakulhat ki a sárgásbarna Cu_2O -fázis; e fölött (350-500°C) már hasonló abszorbanciával rendelkező, barna színű mintákat kaptunk, ami CuO -fázis jelenlétére utal.



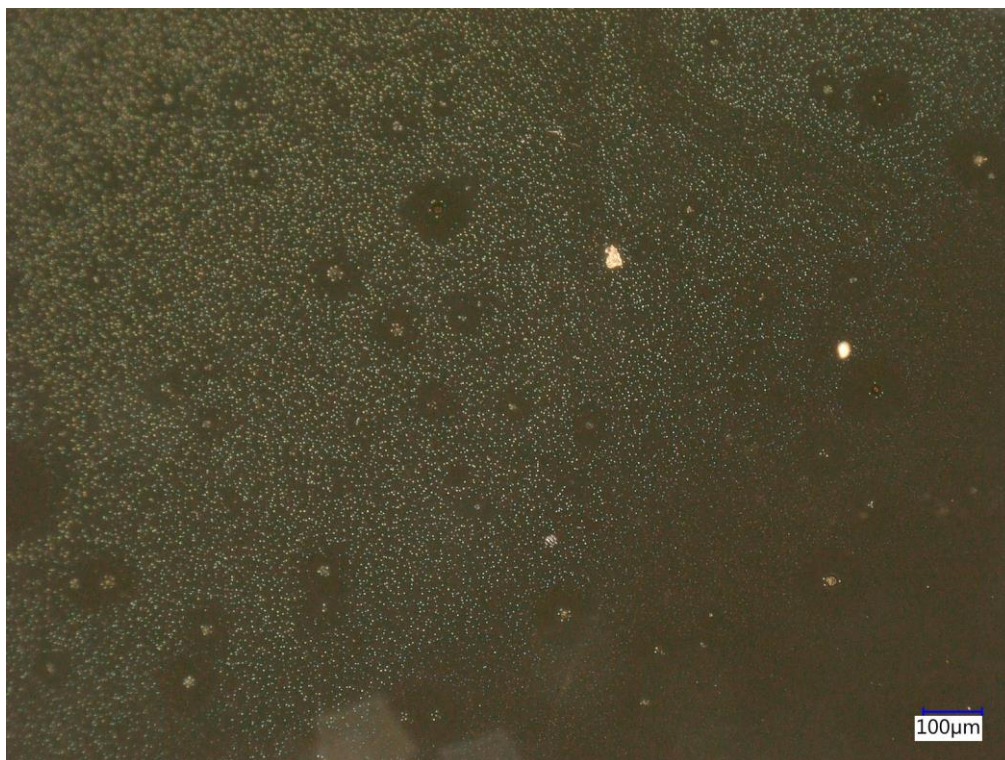
1. ábra. Monoetanol-amint, mint komplexképzőt és redukálószer tartalmazó prekursorszorból 12 cm/min sebességgel húzott és eltérő hőmérsékleten 10 percig hőkezelt, egyrétegű minták fényképfelvételei (a kondicionálás hőmérséklete balról jobbra haladva: 200°C, 250°C, 290°C, 350°C, 450°C, 500°C)



2. ábra. Tiszta üveghordozó és monoetanol-amint, mint komplexképzőt és redukálószer tartalmazó prekursorszorból 12 cm/min sebességgel húzott és eltérő hőmérsékleten 10 percig hőkezelt, egyrétegű minták transzmittancia-spektrumai

A kristályfázisok meghatározása érdekében vastagabb (háromrétegű) mintákon XRD-méréseket is végeztünk, amelyek eredményeit az eddigi tapasztalatokkal összevetve feltételezhető, hogy 250°C-on és az alatt nem alakul ki kristályos Cu₂O- vagy CuO-fázis, 350°C felett pedig már csak a nem kívánt CuO-fázis aránya kezd el növekedni. A hőkezelés hőmérséklete tehát nagyban befolyásolja az elkészült bevonatok fázisösszetételét és ezen keresztül azok optikai tulajdonságait. A kitűzött célok szempontjából legmegfelelőbb hőkezelési hőmérséklet így 290°C-nek adódik, habár ebben az esetben is a kétfajta oxid keveréke van jelen a bevonatban. A kondicionálás időtartama 30 perc alatt nem befolyásolja a 290°C-on (vagy akár 350°C-on) előállított minták optikai tulajdonságait.

A mintákat reflexiós elven működő digitális optikai mikroszkóppal vizsgálva azok felszínén apró, valószínűleg réz(I, II)-oxid kristályszemcsék is megfigyelhetők (**3. ábra**). Az esetleges szennyeződések nagyban (saját, eredeti méretüknél nagyobb kiterjedésben) rontják a hordozó egyenletes borítottságát, a bevonat folytonosságát, amit a *coffee ring*-jelenség is fokozhat.

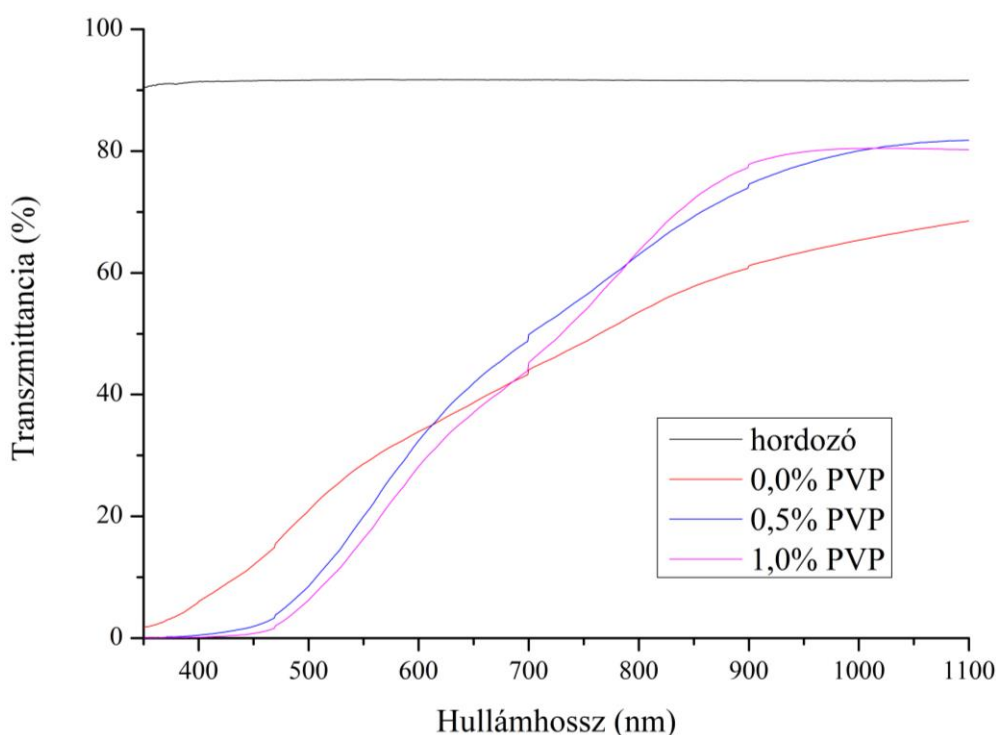


3. ábra. A minta felületéről készült (digitális) reflexiós optikai mikroszkópfelvétel (teljes megvilágítás módban, 1000x nagyítással készítve)

A fentieket összegezve az alapszolokból történő szintézisek során a legjobb eredmény három réteg 290°C-on történő, 10 perces hőkezeléssel történő kialakításával érhető el, habár még ebben az esetben is túlnyomórészt CuO-ból épült fel a bevonat. Az adalékolt prekursorzolokból történő bevonatképző eljárásokat ezen paramétereket szem előtt tartva valósítottuk meg.

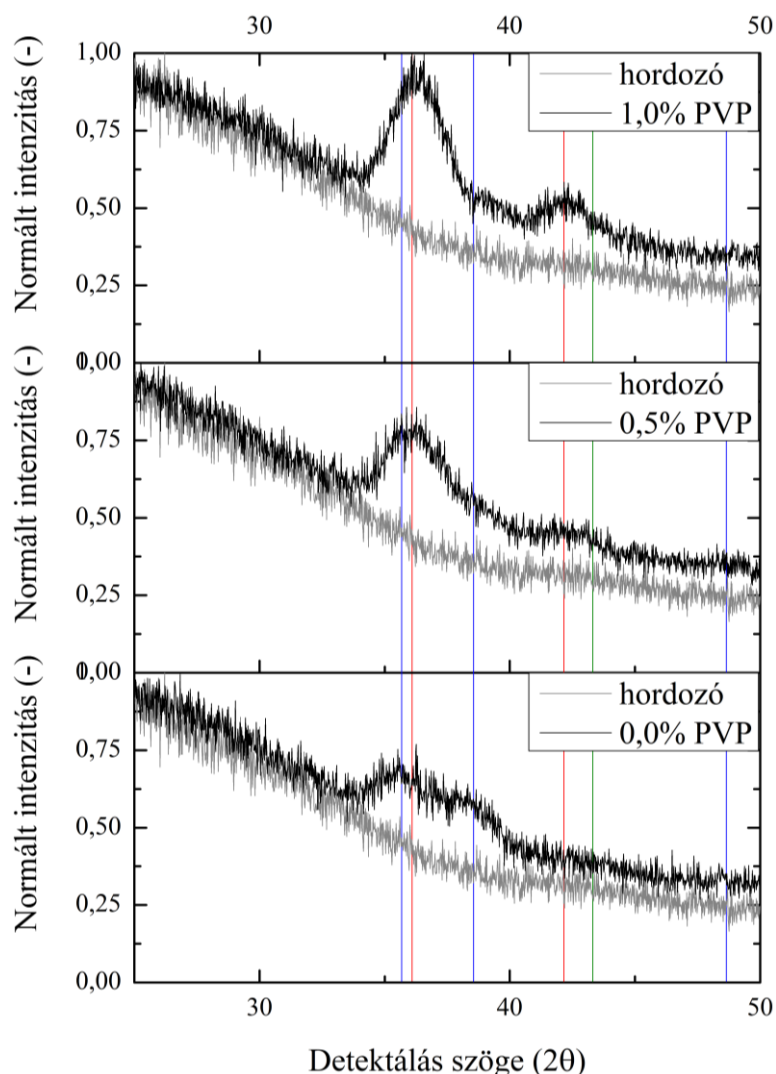
PVP-vel adalékolt prekursorzsolokból előállított bevonatok

A prekursorzsolhoz különböző mennyiségekben PVP adalékanyagot adtunk, amivel az elsődleges célunk folytonos, homogén és nagy rétegvastagságú bevonatok kialakítása volt, a prekursorzsol viszkozitásának növelése révén [9]. Háromrétegű bevonatoknál már jelentős különbség látható az eltérő mennyiségű PVP-t tartalmazó prekursorzsolokból készült minták elnyelési jellemzőiben, amit a **4. ábrán** látható transzmittancia-spektrumok mutatnak.



4. ábra. Tiszta üveghordozó és eltérő tömegszázaléknyi PVP-vel adalékolt, monoetanol-amint, mint komplexképzőt és redukálószer tartalmazó prekursorzsolból 12 cm/min sebességgel húzott, 290°C-on 10 percig hőkezelt háromrétegű minták transzmittancia-spektrumai

A minták fázisösszetételéről a **5. ábrán** látható XRD-eredmények adnak pontosabb képet: a PVP-t nem tartalmazó mintával ellentétben 0,5% PVP esetén már megfigyelhetők a Cu_2O jelei, amelyek csak még intenzívebbek lesznek az adalék arányának további növelésével. A polimer nagymértékben befolyásolta a kristályfázisok arányát; feltételezhető, hogy a polimer degradációjának (közti)termékei befolyásolják a rézionok oxidációs állapotát a hőkezelés alatt lejátszódó folyamatok során.



5. ábra. Tiszta üveghordozó és eltérő tömegszázaléknyi PVP-vel adalékolt, monoetanol-amint, mint komplexképzőt és redukálószer tartalmazó prekurzorszorból 12 cm/min sebességgel húzott, 290°C-on 10 percig hőkezelt háromrétegű minták röntgendiffrakciós diagramjai (referenciavonalak: Cu₂O (piros), CuO (kék), Cu (zöld))

A hőkezelés paramétereinek hatását részletesen vizsgáltuk, mely során arra jutottunk, hogy a legjobb eredményt 290°C-os, 10 perces hőkezeléssel lehet elérni. Az eredmények alapján ilyen módon, megfelelő mennyiségű PVP alkalmazásával lehetővé vált olyan bevonatok létrehozása, amelyek főként Cu₂O-ból állnak.

Az így módon készített minta Tauc-plottal meghatározott tiltott sáv energiája 2,43 eV, ami alapján továbbra is feltételezhető, hogy jelentős mennyiségű Cu₂O is található a bevonatban. (A tiltott sáv energia irodalomban fellelhető értéke Cu₂O esetén 2,20 eV, CuO esetén 1,70 eV [2].)

Összefoglalás

A fenti eredményeket összefoglalva megállapítható, hogy sikerült olyan eljárást kidolgozni, amelynek eredményeképpen fő összetevőként Cu_2O -t tartalmazó bevonatok állíthatók elő. Ezek a bevonatok mártásos technikával, PVP-vel adalékolt prekürzorszolokból állíthatók elő három réteg egymást követő kialakításával. Az egyes rétegek kialakítását rövid időtartamú, 290°C -os kondicionálás követi.

- [1] L. V. Trandafilović, D. J. Jovanović, X. Zhang, S. Ptasińska, M. D. Dramićanin, *Applied Catalysis B: Environmental*, **2017** (203) 740–752.
- [2] J. M. Coronado, F. Fresno, M. D. Hernández-Alonso, R. Portela, *Design of Advanced Photocatalytic Materials for Energy and Environmental Applications; Alternative Metal Oxide Photocatalysts* **2013** 114.
- [3] X. Wang, C. Kang, N. Peh, X. Wang, G. W. Ho, *Procedia Engineering*, **2017** (215) 171–179.
- [4] P. Sawicka-Chudy, M. Sibíński, G. Wisz, E. Rybak-Wilusz, M. Cholewa, *Journal of Physics*, **2018** (1033) 0–10.
- [5] M. A. Badillo-Ávila, R. Castanedo-Pérez, M. A. Villarreal-Andrade, G. Torres-Delgado, *Materials Science in Semiconductor Processing*, **2018**, (85), 168–176.
- [6] L. Armelao, D. Barreca, M. Bertapelle, G. Bottaro, C. Sada, E. Tondello, *Thin Solid Films*, **2003**, (442), 48–52.
- [7] Y.-F. Lim, C. S. Chua, C. Jing, J. Lee, D. Chi, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2014** (16) 25928–25934.
- [8] A. Domán, J. Madarász, K. László, *Thermochimica Acta*, **2017** (647) 62–69.
- [9] L. Landau, B. Levich, *Acta Physicochimica U.R.S.S.*, **1942** (XVII) 141–153.

A kutatómunka az Emberi Erőforrások Minisztériuma Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja (BME FIKP-NAT) és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K-128266) támogatásával valósult meg.

VÁKUUM-ULTRAIBOLYA TARTOMÁNYBAN SUGÁRZÓ FÉNYFORRÁSOK HATÉKONYSÁGÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA ANTIBIOTIKUM HATÓANYAGOK ÁTALAKÍTÁSA SORÁN

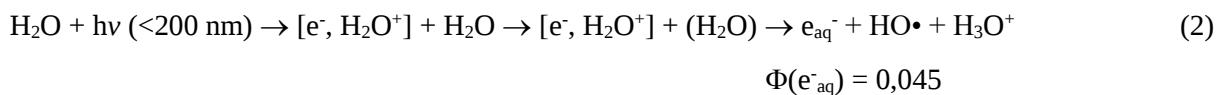
Farkas Luca, Varga Virág, Alapi Tünde

Absztrakt

A kísérleti munkánk során kétféle, a VUV tartományban sugárzó fényforrás alkalmazhatóságát vizsgáltuk és hasonlítottuk össze a szulfonamidok közé tartozó antibiotikum hatóanyagok vizes oldatból való eltávolítása szempontjából. Az egyik fényforrás a nagytisztaságú víz előállítására is használt 254 és 185 nm-en sugárzó kisnyomású higanygőzlámpa, míg a másik az egyetlen kereskedelmi forgalomban kapható VUV tartományban sugárzó excimer lámpa, a Xenon-excimer lámpa volt, mely 172 nm-en sugároz. Vizsgáltuk és összehasonlítottuk a két fényforrás használata során az egyes hatóanyagok átalakulási sebességét, valamint azok négykomponensű oldatai esetén azok egymásra gyakorolt hatását. Három különböző mátrixnak a szerves anyagok átalakulási sebességre kifejtett hatását is vizsgáltuk mindkét fényforrás esetén, melyek a csapvíz, fordított ozmózzissal tisztított ipari szennyvíz, valamint biológiailag tisztított lakossági szennyvíz voltak. Emellett meghatároztuk és összehasonlítottuk a kiindulási vegyületek 90%-os átalakulásához szükséges befektetett elektromos energiát.

Bevezetés

A VUV fotolízis a nagyhatékonyságú oxidációs eljárások közé tartozik, melyek elsősorban a hidroxilgyök generálásán és reaktivitásán alapulnak. Ezen eljárások segítségével a biológiai vízkezelés során nehezen átalakítható szerves anyagok is oxidálhatók. A VUV fotolízis során a hidroxilgyök generálása közvetlenül a vízből történik, oxidálószeres hozzáadása nélkül, mivel a 200 nm-nél kisebb hullámhosszúságú VUV fotonok energiája elegendő a vízmolekulában lévő kötések felszakításához, mely következtében hidrogén- ($\text{H}\cdot$) és hidroxilgyökök ($\text{HO}\cdot$) képződnek [1]:



A hagyományos biológiai víztisztítás gyakran nem alkalmas a kiskoncentrációban jelenlévő biológiailag aktív szerves szennyezők, többek között a gyógyszermaradványok eltávolítására, így azok egyre gyakrabban kimutathatók felszíni vizeinkben [2-4]. Ennek következtében az élő szervezetek

gyógyszerterhelése a vízben keresztül (akár élővízként akár ivóvízbázisként gondolunk rá) folyamatossá válhat. Napjainkban számos egészségügyi probléma (funkcionális meddőség, vagy a daganatos és immunrendszeri problémákra visszavezethető betegségekkel küzdők számának drasztikus növekedése) egyik feltételezett oka a szervezetünket érő folyamatos gyógyszerterhelés. A hagyományos víztisztítási eljárások mellé ezért kiemelten fontos olyan utókezelések kidolgozása és fejlesztése, amelyek képesek a biológiai tisztítás után megmaradó, kis koncentrációjú, biológiailag aktív vegyületek maradéktalan eltávolítására. Ennek egyik lehetősége az adalékanyagokat nem használó VUV fotolízis, melyet jelenleg is alkalmaznak az elektronikaipar számára elengedhetetlenül szükséges nagytisztaságú víz előállításához.

Kísérleti körülmények

Az UV/VUV fotolízishez egy 20,5 mm átmérőjű, 227 mm hosszú, 15 W elektromos teljesítményű, és 4,3 W UV teljesítménnyel rendelkező, a LightTech által gyártott kisnyomású higanygőz lámpát használtunk. A fényforrás fotonfluxusa vas-oxalát aktinometriával mérve $2.53 \times 10^{-5} \text{ mol}_{\text{photon}} \text{ s}^{-1}$, mely adat a 254 nm-es fotonokra vonatkozik. A 185 nm-es VUV fény sugárzásának intenzitása körülbelül 6-8%-a az UV fényének, a gyártó által megadott adatok alapján a 185 nm hullámhosszú fotonok fluxusa $5.7 \times 10^{-7} \text{ mol}_{\text{foton}} \text{ s}^{-1}$. A fényforrás egy henger alakú üvegreaktorba (belső átmérője 60 mm, hossza 320 mm) merült, az optikai úthossz 20 mm volt. Minden esetben 500 cm³ térfogatú oldatot kezeltünk, amelyet oxigénnel buborékoltattunk át. Az átbuborékoltatás a reaktor alján lévő üvegszűrőn keresztül történt, amely biztosította a megfelelő keveredést is.

A VUV fotolízishez 20 W elektromos teljesítményű Xe-excimer lámpát (Radium Xeradex™, 130 mm hosszú, 40 mm átmérőjű) alkalmaztunk, amely a reaktor közepén helyezkedett el. Az excimer lámpa metanol aktinometriával meghatározott foton fluxusának értéke $3 \times 10^{-6} \text{ mol}_{\text{photon}} \text{ s}^{-1}$ [5]. A kezelt oldat térfogata ebben az esetben is 500 mL volt, a besugárzott oldatréteg vastagsága pedig 5 mm.

A kumarin (COU) koncentrációjának csökkenését spektrofotometriásan mértük 277 nm-en ($\epsilon_{277\text{nm}}=10300 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$). A COU-ból képződő hidroxilált köztitermék, a 7-hidroxi-kumarin (7-HO-COU) képződési sebessége arányos a hidroxilgyök képződés sebességével [6]. A 7-hidroxi-kumarin koncentrációját fluoreszcens spektroszkópiával (Hitachi F-4500) határoztuk meg. A gerjesztő fény hullámhossza 345 nm volt, az emittált fény intenzitását 455 nm-en mértük.

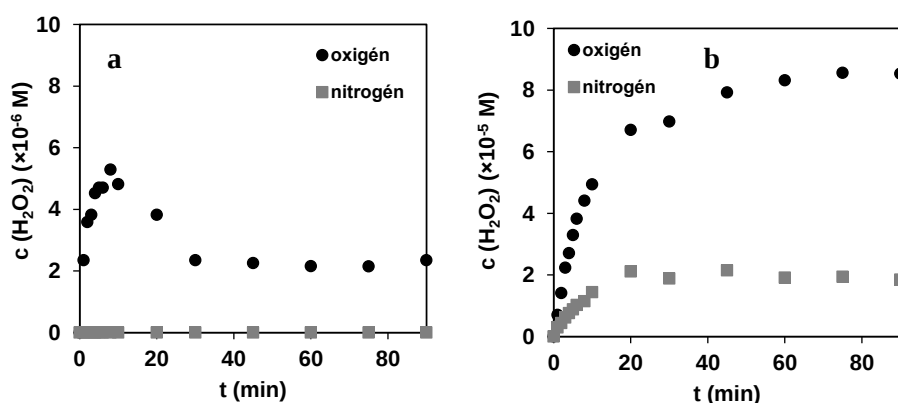
A H₂O₂ koncentrációját a Merck cég által gyártott 0,015 - 6,00 mg L⁻¹ méréstartományú Spectroquant H₂O₂ küvettatesztet, Spectroquant Multy spektrofotométerrel (Merck, SN072188) mértük.

A szulfonamidok elválasztására Agilent 1100 típusú HPLC berendezést, Lichrospher 100, RP-18 oszlopot, és gradiens elúciót alkalmaztunk, eluensként 0-17 percig 20:80, 17-25 percig pedig 50:50

metanol: 0,1% hangyasavat tartalmazó Milli-Q víz elegyet használtunk. Az eluens áramlási sebessége 1,0 mL/perc volt.

Mérési eredmények és értékelésük

A két fényforrás jellemzése, és összehasonlítása azonos térfogatú oldatok kezelése során egyrészt a tiszta Milli-Q vízben képződő H_2O_2 koncentrációja, másrészt a kumarinból képződő 7-hidroxikumarin képződési sebessége alapján történt.



1. ábra. A hidrogén-peroxid koncentrációja az idő függvényében UV/VUV (a) és VUV (b) fotolízis esetén

VUV fotolízis során, szerves anyag jelenléte nélkül a H_2O_2 a hidroxilgyökök ($HO\bullet$), valamint oldott O_2 jelenlétében a hidrogéngyökből képződő hidroperoxilgyökök ($HO_2\bullet$) és szuperoxidgyökion ($O_2\bullet^-$) rekombinációjával képződik [7]:



A Milli-Q víz besugárzása során VUV_{172nm} fotolízis esetén oxigénnel telített oldatban a H_2O_2 egyensúlyi koncentrációjának beállításához legalább 60 perc volt szükséges, értéke ($8,7 \times 10^{-6} \text{ M}$) pedig számottevően nagyobb, mint az UV/VUV_{185nm} fotolízis során mért érték ($2,1 \times 10^{-6} \text{ M}$), melynek eléréséhez 30 perc volt szükséges (1. ábra). A másik jelentős különbség, hogy oxigénmentes oldatban csak VUV_{172nm} fotolízis során képződik mérhető koncentrációban H_2O_2 , ennek értéke közel negyede az oxigénnel telített oldatban mért értékhez képest (1. ábra). A H_2O_2 koncentrációk egyensúlyi értékeinek hányada a két fényforrás esetén több mint 40 annak ellenére, hogy a fotonfluxusok hányada csak 5 körüli érték.

A COU és a $HO\bullet$ reakciójában ($k_{cou} + HO\bullet = 2,0 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ [8]), a képződő 7-HO-COU képződésének sebessége arányos a $HO\bullet$ képződés sebességével. A COU átalakulása során először ellenőriztük, hogy a 254 nm hullámhosszúságú fény hatására történik-e átalakulás, illetve 7-HO-COU

képződés. Mind a COU átalakulása, mind a hidroxilált termék képződése elhanyagolható volt a 254 és 185 nm hullámhosszúságú fénnel besugárzott oldatokban mért értékhez képest, így mindkét folyamat elsősorban a 185 nm-es VUV fotonok jelenlétéhez köthető. Az 1. táblázat adatai alapján az oldott O₂ jelenléte sokkal nagyobb hatással van a 7-HO-COU képződésére, mint a COU átalakulására. 172 nm-es VUV fénnel besugárzott oldatokban a hatás gyakorlatilag elhanyagolható, és UV/VUV_{185nm} fénnel besugárzott oldatokban is csak 20%-kal nő az átalakulás sebessége. Ennek oka, hogy a COU átalakulása a H•-kel való reakció során hasonló sebességgel ($k = 2.5 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ [9]) történik, mint a HO•-kel való reakció során ($k = 6.88 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ [9]), ugyanakkor csak az utóbbi vezet hidroxilált termékek kialakulásához. Azonban a 7-HO-COU képződéséhez nem csak a HO•, hanem a molekuláris oldott O₂ is szükséges, mivel peroxilgyökökön keresztüli kialakulása jóval kedvezményezettebb, mind a COU és HO• reakciójában képződő széncentrumú gyökök diszproporciója általi. Így az oldott O₂ hatása erőteljesebben nyilvánul meg, mint a COU átalakulása esetén. Az UV/VUV_{185nm} és VUV_{172nm} fényforrások alkalmazása során mért COU átalakulási sebességek aránya megközelíti a két fényforrás által kibocsátott fotonfluxusok arányát. A hidroxilált termék képződési sebességére vonatkozóan viszont ez már nem mondható el.

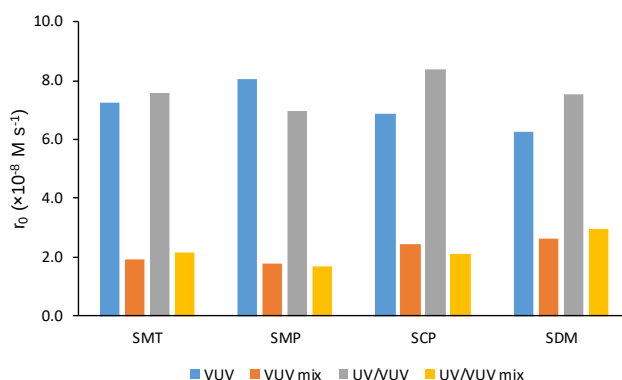
1. táblázat. A 7-HO-COU, és a HO• képződési sebessége UV/VUV és VUV fotolízis során

	r_0^{COU} (M/s)	$r_0^{7\text{-HO-COU}}$ (M/s)	rel r_0^{COU} O ₂ /N ₂	rel $r_0^{7\text{-HO-COU}}$ O ₂ /N ₂		rel r_0^{COU}	rel $r_0^{7\text{-HO-COU}}$
UV/VUV _{185 nm} O ₂	$3,77 \times 10^{-8}$	$1,03 \times 10^{-9}$	1,21	3,58	VUV _{172nm} /VUV _{185 nm}	5,36	2,46
UV/VUV _{185 nm} N ₂	$3,12 \times 10^{-8}$	$2,88 \times 10^{-10}$					
VUV _{172 nm} O ₂	$2,02 \times 10^{-7}$	$2,53 \times 10^{-9}$	1,04	2,63	VUV _{172nm} /VUV _{185 nm}	6,25	3,33
VUV _{172 nm} N ₂	$1,95 \times 10^{-7}$	$9,60 \times 10^{-10}$					

Szulfonamidok VUV fotolízise

A továbbiakban négy szulfonamid (SMT: szulfametazin; SMP: szulfametoxipiridazin; SCP: szulfakloropiridazin; SDM: szulfadimetoxin) VUV_{172nm} és UV/VUV_{185nm} fotolízisét hasonlítottuk össze, azok $2,0 \times 10^{-5}$ M koncentrációjú egykomponensű, illetve a négy komponenst együtt, egyenként $2,0 \times 10^{-5}$ M koncentrációban tartalmazó oldatok esetén. Az egykomponensű oldatok vizsgálata során a COU-tól eltérő módon ebben az esetben nem volt számottevő különbség az egyes szulfonamidok VUV_{172nm} és UV/VUV_{185nm} fotolízise során meghatározott kezdeti átalakulási sebességek között, feltehetően ez a 185 nm-es fényenél jóval nagyobb intenzitású UV fény jelenlétének is köszönhető.

A négykomponensű keverékekben az egyes szulfonamidok átalakulási sebessége 40-25%-ára csökkent mindkét fényforrás esetén (**2. ábra**). Ez elsősorban a víz VUV fotolízise során képződő gyökökért való kompetícióval értelmezhető.



2. ábra. Az egykomponensű, és négykomponensű oldatok átalakulási sebességének összehasonlítása UV/VUV és VUV fotolízis esetén

A nagyhatékonyságú oxidációs eljárásokat általában utókezelésként alkalmazzák a víztisztításban, ezért gyakorlati szempontból az is fontos, hogy a különböző mátrixok milyen mértékben képesek csökkenteni az átalakulási sebességet. Vizsgálataink során három különböző mátrixot használtunk, csapvizet, fordított ozmózzal tisztított szennyvizet, valamint biológiailag tisztított szennyvizet. Ez utóbbi gyakorlati szempontból kiemelkedően fontos, mivel az általunk vizsgált módszereket elsősorban biológiai tisztításon átesett szennyvizeken alkalmazzák. Az egyes mátrixok tulajdonságait az 2. táblázat tartalmazza.

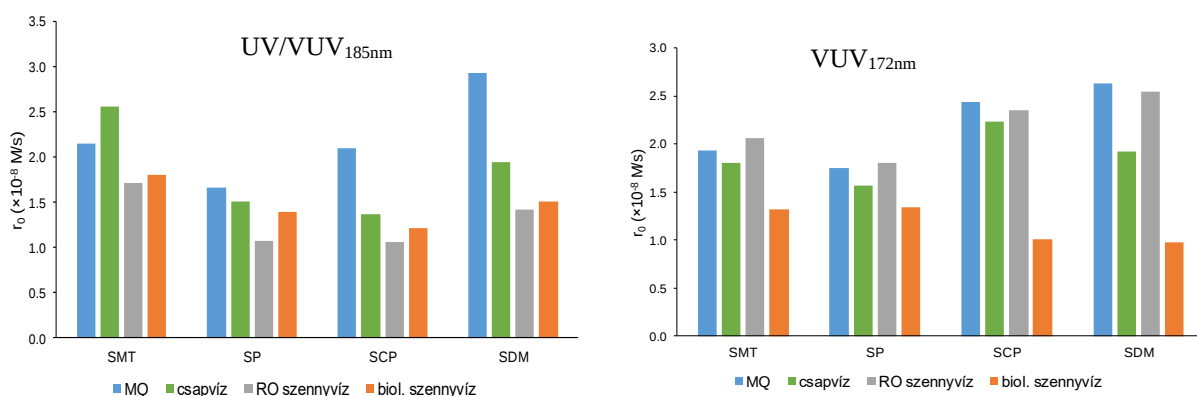
2. táblázat. A mátrixhatás vizsgálatához használt vizek jellemző értékei

	csapvíz	tisztított (RO) ipari szennyvíz	biológiailag tisztított lakossági szennyvíz
pH	7,8	7,2	7,8
Vezetőkéesség ($\mu\text{S cm}^{-1}$)	627	22	1258
KOI (mg L^{-1})	4,2	2,9	24,4
$\text{NH}_4\text{-N}$ (mg L^{-1})	< 0,4	< 0,4	< 0,4
NO_3^- (mg L^{-1})	< 0,7	1,5	3,37
Cl (mg L^{-1})	8,75	< 1,0	120
TOC (mg L^{-1})	0,79	0,11	6,9
HCO_3 (mg L^{-1})	73,4	3,1	103,4

UV/VUV_{185nm} fotolízis esetén (**4. ábra**) a csapvíz az SCP és SDM esetében csökkentette az átalakulási sebességet, viszont az SMP átalakulására nem volt szignifikáns hatással, SMT esetében pedig kismértékben növelte az átalakulási sebességet, ez utóbbi értelmezhető a csapvízben lévő HOCl UV fotolízise során képződő gyökökkel:

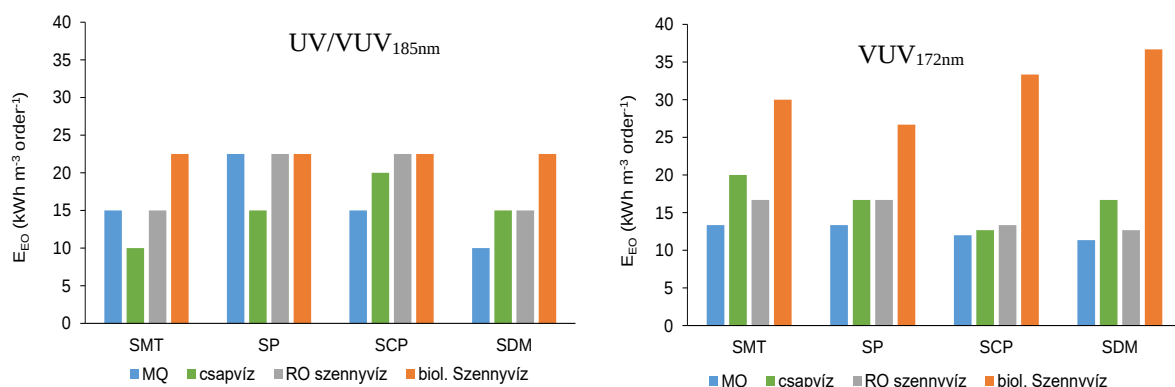


UV/VUV_{185 nm} fotolízis során a tisztított ipari szennyvíz és a biológiailag tisztított lakossági szennyvíz hasonló mértékben csökkentette az átalakulási sebességet, annak ellenére, hogy a biológiailag tisztított lakossági szennyvíz HCO₃ tartalma és szervesanyag tartalma is jóval nagyobb, mint a tisztított ipari szennyvízé.



3. ábra. A négykomponensű oldatok átalakulási sebességének összehasonlítása különböző mátrixokban UV/VUV_{185nm} fotolízis és VUV_{172nm} esetén

VUV_{172nm} fotolízis során egyértelműen a biológiailag tisztított szennyvíz mátrixhatása csökkentette leginkább az átalakulási sebességet. Ebben az esetben elsősorban a mátrix szerves és szervetlen komponenseinek a HO• koncentrációra kifejtett hatása a domináns. A negatív hatás mértéke valószínűleg elsősorban az egyes szulfonamidok és a HO• közti reakció sebességi állandójának értékétől függ.



4. ábra. A négykomponensű oldatokban mért adatok alapján számolt fajlagos elektromos energia felhasználás különböző mátrixokban UV/VUV_{185nm} fotolízis és VUV_{172nm} esetén

Mérési adatainkból kiszámoltuk az egységnyi térfogatú (1 m^3) oldatok esetén a $2,0 \times 10^{-5} \text{ M}$ kiindulási koncentrációk egy nagyságrenddel való csökkentéséhez szükséges energiát (E_{EO} , Electric Energy per Order). A kapott értékek között Milli-Q vízben készített oldatok esetén szignifikáns különbség nem látható, viszont biológiailag tisztított lakossági szennyvizet használva mátrixként, az értékek Xe-excimer lámpát használva egyértelműen nagyobbak, mint a kisnyomású higanygőz lámpa használata során

Összefoglalás

- Milli-Q víz esetén a H_2O_2 koncentrációk egyensúlyi értékeinek hányada a két fényforrás esetén több mint 40 annak ellenére, hogy a fotonfluxusok hányada csak 5 körüli érték.
- Az UV/VUV_{185nm} és VUV_{172nm} fényforrások alkalmazása során mért COU átalakulási sebességek aránya megközelíti a két fényforrás által kibocsátott fotonfluxusok arányát. A hidroxilált termék képződési sebességére vonatkozóan viszont ez már nem mondható el.
- Szulfonamidok UV/VUV_{185nm} fotolízise során a csapvíz bizonyos esetekben pozitív hatást fejtett ki, míg a különböző paraméterekkel rendelkező fordított ozmózissal tisztított ipari és biológiailag tisztított lakossági szennyvíz hasonló mértékű negatív hatást fejtett ki
- Szulfonamidok VUV_{172nm} fotolízise során egyértelműen a biológiailag tisztított lakossági szennyvíz csökkentette legjobban az átalakulási sebességet

Irodalomjegyzék

- [1] T., Alapi, K. Schrantz, E. Arany, Zs., Kozmér, *Chapter 3: Vacuum UV radiation-driven processes*, in *Advanced Oxidation Processes for Water Treatment*, M.I. Stefan, Editor. 2017, IWA Publishing.
- [2] J. Wang, S. Wang, J. Environ. Manag., **2016** (182) 620–640.
- [3] A. Kurt, B. K. Mert, N. Özengin, Ö. Sivrioğlu, Y. Taner, Chapter 9: Treatment of antibiotics in wastewater using advanced oxidation processes (AOPs). In: *Physico-Chemical Wastewater Treatment and Resource Recovery*, IntechOpen., **2017**.
- [4] Y.C. Lin, W.W. Lai, H.H. Tung, A.Y. Lin, Environ. Monit. Assess., **2015** (187) 256.
- [5] E., Arany, R. K. Szabó, L. Apáti, T. Alapi, I. Ilisz, P. Mazellier, A. Dombi, K. Gajda-Schrantz, J Hazard Mater, **2013** (262) 151–157.
- [6] H. Czili, A. Horváth, Appl. Catal., B, **2008** (81) 295-302.
- [7] G. V. Buxton, Journal of Physical and Chemical Reference Data, **1988** 17(2) 513-886.
- [8] Y. Manevich, K. D. Held, J. E. Bigalow, Radiation Research., **1997** (148) 580-591.
- [9] M. Náfrádi, L. Farkas, T. Alapi, K. Hernádi, K. Kovács, L. Wojnárovits, E. Takács, Radiat Phys Chem, **2020**, 170, 108610

- [10] D. Wang, J.R. Bolton, R. Hofmann, Water Res, **2012** (46) 4677-86.
- [11] A. Kukui, J. Roggenbuck, R. N. Schindler, Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie, **1997** (101) 281-286.

Köszönetnyilvánítás

Alapi Tünde köszöni a Bolyai János kutatói ösztöndíj támogatását. A publikáció az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-3-SZTE-459 és ÚNKP-20-5-SZTE-639 számú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alaphól finanszírozott szakmai támogatásával készült. A szerzők köszönik az NKFI FK132742 számú OTKA projekt támogatását.

CH-SAVAS VEGYÜLETEK ACILEZÉSE

Gulyás Kinga Virág^a, †Grün Alajos^a, Keglevich György^a

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

Bevezetés

A BME Szerves Kémia és Technológia tanszék Környezetbarát és Foszforkémiai Kutatócsoportjában különböző CH-savas vegyületek mikrohullámmal segített alkilezési reakcióit kálium-karbonát, illetve cézium-karbonát bázisok jelenlétében korábban már tanulmányozták, és a témában sikeres eljárásokat dolgoztak ki. A reakciókat fázistranszfer-, illetve oldószermentes körülmények között valósították meg, ami zöldkémiai szempontból nagy előrelépést jelentett [1]. Következő lépésként így a CH-savas vegyületek acilezési lehetőségeinek vizsgálatát tűztük ki célul.

Irodalmi előzmények

Acetecetészter reaktívnak bizonyult a MW besugárzással segített alkilezési reakciókban, 30-45 perces reakcióidők és a gyengébb bázis kálium-karbonát alkalmazása elegendőnek bizonyult a magas konverziók (83-87%) eléréséhez [2]. Dietil-malonát esetében a rövidebb szénláncú alkilezőszerek használatkor hasonlóan jó eredményeket értek el, a hosszabb szénláncú alkilezőszerek alkalmazásakor a megfelelő konverzió eléréséhez növelni kellett a reakcióhőmérsékletet [3]. Dietil-etoxikarbonil-metilfoszfonát MW körülmények (120-130 °C, 2-3 óra) között végzett monoalkilezési reakcióit szintén oldószermentes körülmények között, PTC használata nélkül sikerült a hagyományos módszernél jobb termeléssel elvégezni [4]. Az említett vegyület dialkilezésére pedig egy 4 lépéses, oldószermentes, MW körülmények között megvalósítható módszert fejlesztettek ki a kutatócsoportban [5].

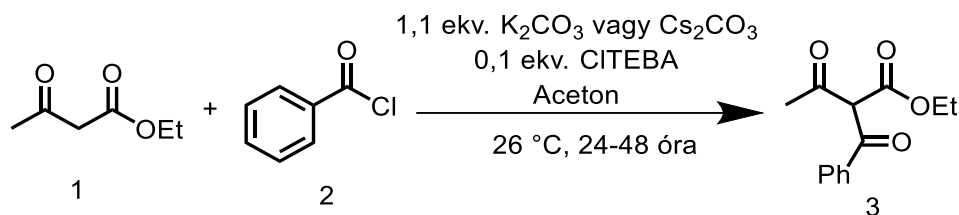
Acetecetészter esetében az irodalomban megtalálható, benzoil-kloriddal történő szén-acilezési reakciók megvalósításánál a deprotonált anion képzéséhez nátrium-hidroxid oldatot [6-7], fém-kloridokat, például magnézium-kloridot és piridint [8-9], szamárium-kloridot és trietil-amint [10], vagy pedig fémeket, mint például magnéziumot [11-12], réz-port [13], kalciumot [14] vagy nátriumot [15] alkalmaztak. Acetecetészter benzoil-kloriddal történő kétszeres szén-acilezésére az irodalomban nem találtunk leírást. Dietil-2-benzoilmalonátot az irodalom alapján igen sokféle bázissal sikerült előállítani. A reakciókban magnéziumot [16-19], cinket [20], kalciumot [14], magnézium-oxidot [21], magnézium-etoxidot [22], terc-butoxi-káliumot [22], nátrium-hidridet [22, 23, 24], magnézium-kloridot [9, 25, 26], vagy szamárium-kloridot [10] használtak. Dietil-etoxikarbonil-metilfoszfonát esetében az egyszerűen C-acilezett terméket magnézium [27], magnézium-etoxid [28], illetve magnézium-klorid [29] alkalmazásával állították elő.

Foszfortartalmú acilezőszerek alkalmazására már kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre. Dietil-foszforil-klorid foszforilezőszer alkalmazásával az irodalomban leírták a C-foszforilezett etil-2-(dietoxifoszforil)-3-oxobutanoát előállítását nátrium-amid jelenlétében [30], míg más szerzők szintén nátrium-amid alkalmazásával az O-foszforilezett acetecetészter-származék előállításáról írnak [31]. Ezen kívül nátrium [32], nátrium-hidrid [33,34], és nátrium-hidroxid [35] jelenlétében az O-foszforilezett származék keletkezett. Dietil-malonát dietil-foszforil-kloriddal történő acilezési reakcióját az irodalomban még nem írták le.

Saját munka

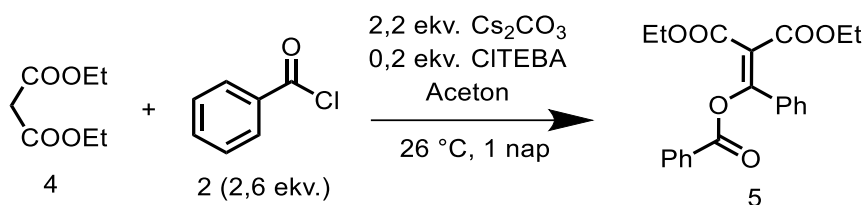
Az acilezési reakciókat először a sikeresen kidolgozott alkilezési reakciók mintájára kálium-karbonát, illetve cézium-karbonát bázisok jelenlétében végeztük el. CH-savas vegyületek acilezési reakcióit ezen bázisok jelenlétében még nem írták le az irodalomban. Az acilezési reakciók vizsgálatát kiterjesztettük foszforfunkcióval rendelkező aktív-metilénsoportot tartalmazó vegyületekre is, melyek a klasszikus CH-savas vegyületekhez képest kevésbé savas jellegűek, így ezen esetben a deprotonálási lépéshez az előzőeknél erősebb bázist, nátrium-hidridet alkalmaztunk. Különböző reakciókörülmények (hőmérséklet, reakcióidő, reagensek feleslege) beállításával igyekeztünk optimális eredményt elérni. A reakciókat szilárd-folyadék rendszerben valósítottuk meg. Vizsgáltuk különböző acilezőszerek (benzoil-klorid, acetyl-klorid és dietil-foszforil-klorid), bázisok (kálium-karbonát, cézium-karbonát, nátrium-hidrid) alkalmazhatóságát, illetve egyes esetekben a fázistranszfer katalizátor (CITEBA) szükségességét. Munkánk során acetecetészter, dietil-malonát, illetve dietil-etoxikarbonil-metilfoszfonát acilezési lehetőségeit vizsgáltuk. Acilezőszerként benzoil-kloridot, acetyl-kloridot, és dietil-foszforil-kloridot használtunk.

Acetecetészter benzoil-kloriddal történő acilezése során az egyszerűen C-acilezett terméket (**3**) fázistranszfer körülmények között szilárd-folyadék rendszerben kálium-karbonát, illetve cézium-karbonát bázis alkalmazásával is megkaptuk. Kálium-karbonát alkalmazásával is megvalósítható az acilezési reakció, azonban a nyers termék 57% kiindulási anyagot, és 43% (**3**) célvegyületet tartalmazott. Cézium-karbonát jelenlétében a kiindulási acetecetészter a legtöbb esetben teljesen elreagált, a monoacilezett termék mennyisége kb. a duplájára nőtt (85%), a reakcióidő pedig 1 napra rövidült (**1. ábra**). Diacilezési kísérlet céljából az egyik előző, sikeres reakcióelegyet kiindulási anyagként felhasználva is elvégeztük az acilezési reakciót. A kiindulási elegy 18% acetecetésztert, 74% monoacilezett vegyületet (**3**), illetve két egyéb mellékterméket tartalmazott 4-4%-ban. Az eredmény 92% 2-benzoil-etilacetoacetát, és 8% melléktermék lett, diacilezett származék képződését azonban nem tapasztaltuk.



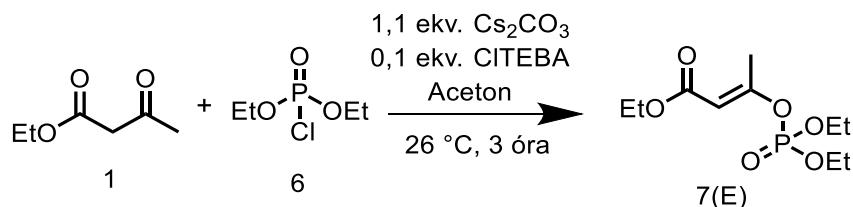
1. ábra. Acetecetészter C-acilezése benzoil-kloriddal

Dietil-malonát esetében elsődlegesen szintén az egyszeresen C-acilezett származékot kíséreltük meg előállítani, azonban a kapott termék 2D NMR módszerekkel elvégzett vizsgálatai során sikerült megállapítani, hogy (5) acilezett enol-észter keletkezett. Mivel tulajdonképpen két benzoilcsoport épült be a molekulába, a legmagasabb konverziót (80%) kétszeres mennyiségű acilezőszer, cézium-karbonát bázis, illetve CITEBA katalizátor alkalmazásával sikerült elérni (2. ábra). Ekkor a 7% azonosítatlan melléktermék keletkezése mellett 13% kiindulási anyag volt a nyersteamben.



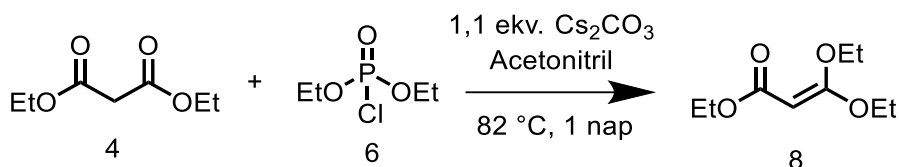
2. ábra. Dietil-malonát acilezése benzoil-kloriddal

Acetecetészter dietil-foszforil-kloriddal végzett foszforilezési reakcióiban, fázistranszfer körülmények között, kálium-karbonát, illetve cézium-karbonát bázisok alkalmazásával O-foszforilezett enol-származék (7) keletkezett. A reakciók 100%-os konverzióval játszódtak le, a termék az (E)-, illetve a (Z)-izomerek különböző arányú keveréke volt. Az enol alak (E)-izomerjének szelektív (99%) előállítására sikerült egy 3 óra alatt, szobahőmérsékleten lejátszódó eljárást kidolgozni, melyben oldószerként acetont, bázisként cézium-karbonátot, katalizátorként pedig 0,1 ekvivalens CITEBA-t alkalmaztunk (3. ábra).



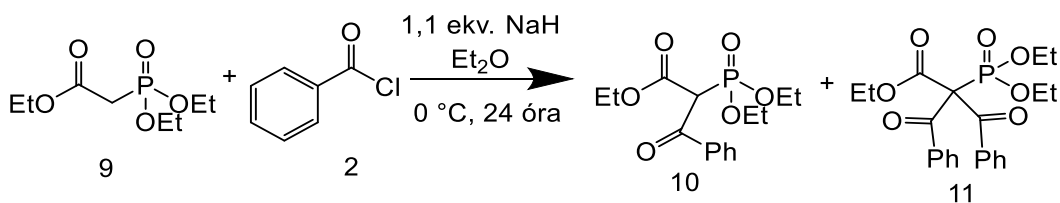
3. ábra. Acetecetészter O-foszforilezése dietil-foszforil-kloriddal

Dietil-malonát dietil-foszforil-kloriddal való reakciójában cézium-karbonát bázis jelenlétében váratlan O-etilezés történt, ugyanis a főtermék az O-etilezett enol-származék (**8**) volt. A katalizátor jelenléte rontotta az alkilezett termék keletkezését. A legjobb eredményt CITEBA katalizátor nélküli, 82 °C-on, acetonitril oldószerben lejátszódó reakció során sikerült elérnünk, amikor is 61%-ban keletkezett a (**8**) származék, 39%-ban pedig elreagálatlan kiindulási anyag (**4**) maradt a nyerstermékben (**4. ábra**).

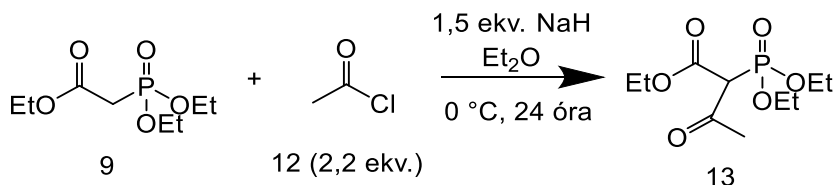


4. ábra. Dietil-malonát reakciója dietil-foszforil-kloriddal

Dietil-etoxikarbonil-metilfoszfonát benzoyl-kloriddal történő acilezését nátrium-hidrid bázis jelenlétében, dietil-éter oldószerben, 1 napos reakcióidővel valósítottuk meg. A reakciók során mono- (**10**) és - meglepetésre - diacilezett (**11**) származékok keletkezését tapasztaltuk (**5. ábra**). Az acetyl-kloriddal történő acilezési reakciók vizsgálatára hasonló körülmények között előkísérleteket végeztünk. A reakció 98%-os konverzióval ment végbe, amikor az acilezőszert feleslegben alkalmaztuk. Termékként az egyszerűen acilezett származékot (**13**) azonosítottuk, diacilezett vegyület keletkezését itt nem tapasztaltuk (**6. ábra**). Ezen reakciók optimalizálása jelenleg is zajlik.



5. ábra. Dietil-etoxikarbonil-metilfoszfonát acilezési reakciója benzoyl-kloriddal



6. ábra. Dietil-etoxikarbonil-metilfoszfonát reakciója acetyl-kloriddal

Összefoglalás

Acetecetészter benzoil-kloriddal való acilezési reakciójában az egyszerezsen C-acilezett terméket (3) mindkét bázis alkalmazásával megkaptuk (1. ábra). A kálium-karbonát azonban nem bizonyult elég erős bázisnak ahhoz, hogy megfelelő termelést lehessen elérni. Céziium-karbonát jelenlétében 100%-os konverzióval, katalizátor nélkül, 1 napos reakcióidővel megvalósítható volt a monoacilezési reakció. A diacilezési kísérletek nem vezettek eredményre. Dietil-malonát esetében váratlan termékként csak az (5) származék keletkezését tapasztaltuk kálium-, illetve céziium-karbonát bázisok különböző körülmények között történő alkalmazásakor (2. ábra). A reakció során először kialakuló egyszerezsen C-acilezett intermediér oxo-enol tautomériája teszi lehetővé az enol-észter származék képződését. A reakciók során ez esetben is sok kiindulási anyag maradt az elegyben. A konverziót kétszeres mennyiségű acilezőszer, bázis, illetve katalizátor alkalmazásával tudtuk jelentősen megnövelni. E mögött az húzódik meg, hogy két benzoilcsoport épült be a molekulába.

Acetecetészter dietil-foszforil-kloriddal végzett reakcióiban O-foszforilezett enol-származék (7) keletkezett. Az (E)-izomer szelektív előállítás 3 órás, szobahőmérsékleten, céziium-karbonát és CITEBA katalizátor jelenlétében lejátszódó reakcióval valósítható meg (3. ábra). Kálium-karbonát bázis használata, illetve a katalizátor elhagyása az elegyből az (E)- és (Z)-izomerek keverékéhez vezetett.

Dietil-malonát foszforilezési reakcióit kálium-, illetve céziium-karbonát bázisok jelenlétében nem tudtuk megvalósítani. Az O-alkilezési reakció végbemeneteléhez az erősebb céziium-karbonát bázisra, illetve reflux hőmérsékletre volt szükség, fázistranszfer katalizátor jelenléte pedig minden esetben hátrányos volt.

Dietil-etoxikarbonil-metilfoszfonát acilezési reakcióinak optimalizálása jelenleg is zajlik. Benzoil-kloriddal elvégzett reakciók során mono- és - meglepetésre - diacilezett származékok keletkezését tapasztaltuk, acetyl-klorid alkalmazásakor a termék az egyszerezsen acilezett származék volt.

Irodalomjegyzék

- [1] A. Grün, E. Bálint, G. Keglevich, *Catalysts*, **2015** (5) 634-652.
- [2] G. Keglevich, K. Majrik, L. Vida, I. Greiner, *Letters in Organic Chemistry*, **2008** (5) 224–228.
- [3] G. Keglevich, T. Novák, L. Vida, I. Greiner, *Green Chemistry*, **2006** (8) 1073–1075.
- [4] A. Grün, Z. Blastik, L. Drahos, G. Keglevich, *Heteroatom Chemistry*, **2012** (23) 241-246.
- [5] A. Grün, Z. Blastik, L. Drahos, G. Keglevich, *Heteroatom Chemistry*, **2014** (25) 107–113.
- [6] X. Yuan, J.-F. Yao, Z.-Y. Tang, *Organic Letters*, **2017** (19) 1410-1403.
- [7] H. Cheng, J. Wan, M.-I. Lin, Y. Liu, X. Lu, J. Liu, Y. Xu, J. Chen, Z. Tu, Y.-S. E. Cheng, K. Ding, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2012** (55) 2144-2153.
- [8] W. Shi, J. Hu, N. Bao, D. Li, L. Chen, J. Sun, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2017** (27) 147-151.

- [9] M. W. Rathke, P. J. Cowan, *Journal of Organic Chemistry*, **1985** (50) 2622-4.
- [10] Q. Shen, W. Huang, J. Wang, X. Zhou, *Organic Letters*, **2007** (9) 4491-4494.
- [11] P. Markov, C. Ivanoff, M. Arnaudov, *Chemische Berichte*, **1964** (97) 2987-95.
- [12] M. Viscontini, K. Adank, *Helvetica Chimica Acta*, **1952** (35) 1342-7.
- [13] I. P. Tsukervanik, G. G. Galust'yan, *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1961** (31) 528-31.
- [14] M. Kirilov, G. Petrov, A. Lazarov, *Izvestiya Khimiya*, **1975** (8) 59-69.
- [15] R. L. Shriner, A. G. Schmidt, L. J. Roll, *Organic Syntheses*, **1938** (18) 33-5.
- [16] H. Lund, *Berichte*, **1934** (67) 935-8.
- [17] T. Quintero, E. Pernia, W. J. Guzman, C. J. Marquez, *Acta Cientifica Venezolana*, **2000** (51) 137-142.
- [18] B. O. Buckman, J. B. Nicholas, K. Emayan, S. D. Seiwert, *PCT International Application*, **2013** 2013025733.
- [19] A. Puente, S. He, F. Corral-Bautista, A. R. Ofial, H. Mayr, *European Journal of Organic Chemistry*, **2016** (2016) 1841-1848.
- [20] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Mishra, *Chemistry Letters*, **2010** (39) 280-281.
- [21] J. Skarzewski, *Tetrahedron*, **1989** (45) 4593-8.
- [22] J. C. Jung, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Synthetic Communications*, **2002** (32) 3767-3777.
- [23] S. O. Lawesson, T. Busch, *Acta Chemica Scandinavica*, **1959** (13) 1717-18.
- [24] G. Cahiez, *Encyclopedia of Reagents for Organic Syntheses*, **2001** 1-4.
- [25] S. S. More, T. Krishna Mohan, Y. Sateesh Kumar, U. K. Syam Kumar, N. B. Patel, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2011** (7) 831-838.
- [26] G. D. Maynard, J. Yuan, J. M. Peterson, *PCT International Application*, **2005** 2005061462.
- [27] S. T. D. Gough, S. Trippett, *Journal of the Chemical Society*, **1962** 2333-2337.
- [28] G. Cahiez, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2001** 1-4.
- [29] B. Corbel, I. L'Hostis-Kervella, J.-P. Haelters, *Synthetic Communications*, **1996** (26) 2561-2568
- [30] N. Kreutzkamp, *Chemische Berichte*, **1955** (88) 195-8.
- [31] A. N. Pudovik, R. D. Gareev, *Journal of General Chemistry of the USSR*, **1975** (45) 19, 22, 23.
- [32] N. Kreutzkamp, J. Pluhatsch, H. Schindler, *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*, **1960** (293) 900-907.
- [33] P. Castelani, J. V. Comasseto, *Tetrahedron*, **2005** (61) 2319 - 2326.
- [34] G. Vassilikogiannakis, M. Stratakis, M. Orfanopoulos, C. S. Foote, *Journal of Organic Chemistry*, **1999** (64) 4130-4139.
- [35] R. A. Jones, S. S. Badesha, *Synthetic Communications*, **1981** (11) 557-560.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA K119202) támogatásának köszönhetően valósult meg.

KÜLÖNFÉLE α -HIDROXIFOSZFONÁTOK ÉS ANALOGONOK SAVAS HIDROLÍZISÉNEK VIZSGÁLATA

Harsági Nikolett^a, Rádai Zita^a, Kiss Nóra Zsuzsa^a, Keglevich György^a

^a*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1521, Budapest, Magyarország*

Bevezetés

A különböző *P*-észterek hidrolízise biológiai jelentősége ellenére még máig rejteget ismeretlen területeket a szintetikus vegyészek számára. A kapcsolódó publikációk többségében nem közölnek konkrét recepteket, gyakran több órán keresztül tömény savban történő forralással állították elő a kívánt *P*-savat [1]. Ezen túlzó körülmények elkerülése jelentette kutatásom alapját, célul tűztük ki a gyűrűs α -hidroxifoszfónatok és analogonok hidrolízisének alaposabb felderítését.

Az α -hidroxifoszfónatok és a belőlük előállítható savak bioaktivitásuk szempontjából fontos vegyületek, képviselőik enzim inhibitorokként [2], antibakteriális- és gombaölőszerekként [3] ismertek, illetve a növényvédőszer iparban is jelentős szerepük van [4]. Az irodalomban már számos reakciótípusaikat vizsgálták, mi ezt kibővítve a hidrolízisre is hangsúlyt fektettünk. A hidrolitikus reakciók kétféle módon katalizálhatók, bázis, illetve sav segítheti a reakció lejárását [5]. A lúgos hidrolízisekről általánosságban elmondható, hogy irreverzibilisek, emellett kevésbé korrozívak, viszont a lúgra érzékeny molekulák károsodhatnak (pl. peptidek, aminosav-észterek racemizációja). További hátrányként említhető, hogy a báziskatalizált hidrolízisek két lépésben játszódnak le, elsőként az észter Na-sója képződik, majd ebből szabadítják fel a megfelelő savat. Ezzel szemben savkatalízis esetén egy lépésben juthatunk a savakhoz. A savas hidrolízisek Lewis és ásványi savakkal is katalizálhatók [6]. Ásványi savak közül leggyakrabban hidrogén-halogenideket [7] alkalmaznak.

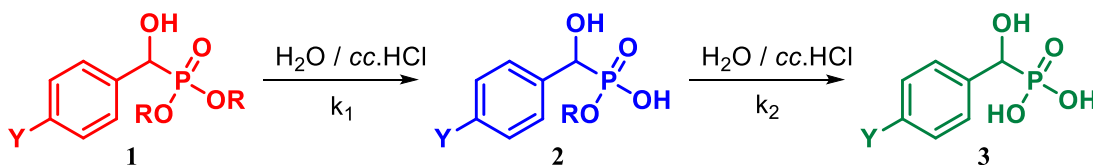
A hidrolíziseket a korábban általunk gyűrűs foszfinátokra optimalizált körülmények között hajtottuk végre [8]. Kísérleteink során kíváncsiak voltunk az észterfunkció minőségének és a fenilgyűrűn lévő szubsztituenseknek hidrolízisre gyakorolt hatására, így modellvegyületeink között a fenilgyűrűn elektronküldő és -szívó szubsztituenseket tartalmazó metil- és etilészterek szerepeltek. A reakcióképesség felderítése céljából meghatároztuk a két lépés pseudo-elsőrendű sebességi állandóinak értékét. Kíváncsiak voltunk továbbá arra, hogy ha az α -pozícióban hidroxilcsoport helyett proton, vagy metilcsoport található, illetve ha növeljük a szénatomok számát a foszforatom és a gyűrű között, ezek milyen hatással lesznek a reakció lejátszódására.

Eredmények és értékelésük

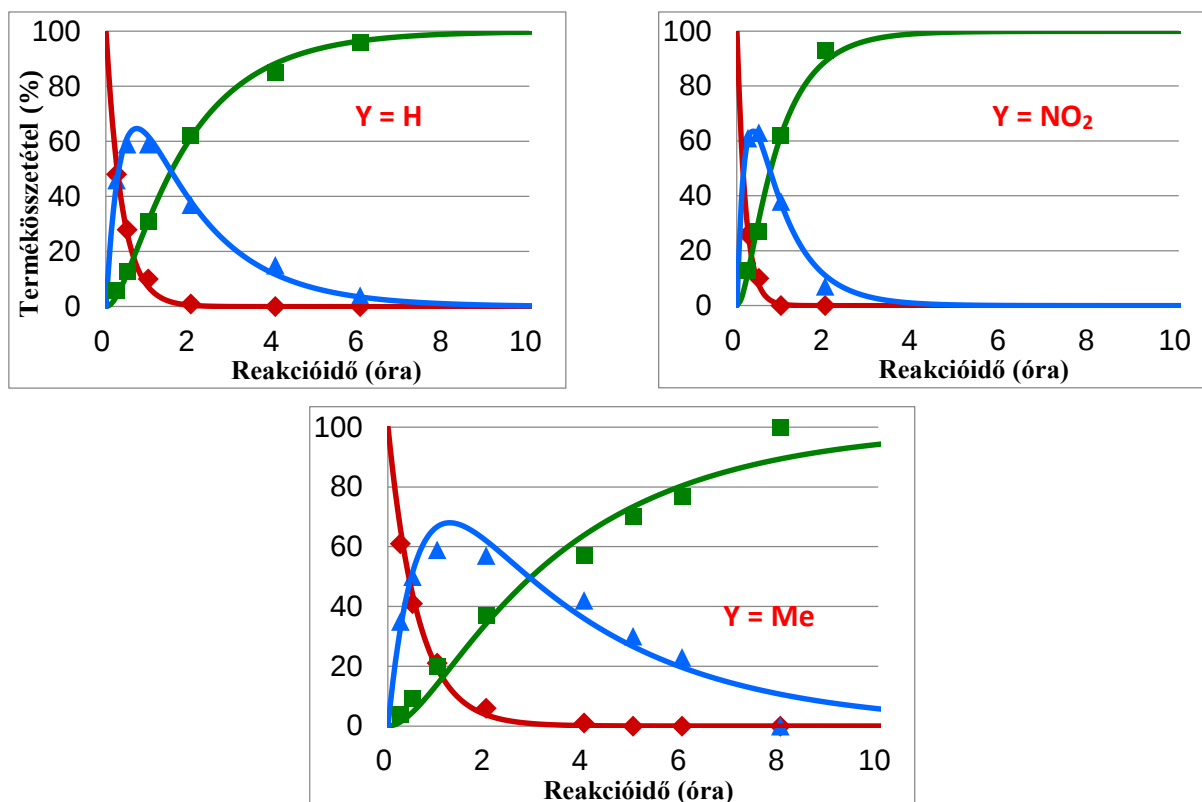
Első lépésben a különféle módon szubsztituált metilészterek hidrolízisét vizsgáltuk savas körülmények között. A kísérletekhez 1,9 mmol szubsztráthoz 0,5 ml cc. sósavat és 1 ml vizet adtunk és az elegyet reflux hőmérsékleten kevertettük 2,5-8 órán keresztül. Modellvegyületeink között szerepeltek elektronszívó és -küldő szubsztituensek is. Görbeillesztéssel meghatároztuk a különböző részfolyamatokra a sebességi együttható értékét, illetve kiszámoltuk az illesztés jóságát (**1. táblázat**).

Látható, hogy a szubsztituálatlan dimetil- α -hidroxifoszfónát (**1a**) teljes reakciójához 6,5 órára volt szükség, a két lépéshez tartozó sebességi állandó értéke 2,64 és 0,60 h⁻¹-nak adódott. Ezzel szemben az elektronszívó szubsztituenseket (NO₂, Cl, F és CF₃) tartalmazó származékok esetében gyorsabban játszódott le a hidrolízis, míg NO₂ csoport esetén (**1b**) ez a reaktivitásbeli különbség számottevő volt, és már 2,5 óra alatt sikerült elérni a teljes hidrolízist és a k₁ és k₂ értékek 5,18 és 1,24 h⁻¹, addig a Cl-, F- és CF₃-szubsztituált származékok (**1c**, **1d** és **1e**) esetében csekély gyorsulást tapasztaltunk. Amennyiben elektronszívó szubsztituens (**1f**) volt a fenilgyűrűn, úgy a reakció nagy mértékben lassult, 6,5 óra helyett 8 óra alatt játszódott le a reakció teljes mértékben, az ehhez tartozó sebességi állandó értékei 1,64 és 0,31 h⁻¹-nak adódott. A táblázatban található R² értékekből látható az illesztés jósága, mely minden esetben 0,96-nál nagyobb érték volt.

1. táblázat. A dimetil- α -hidroxibenzilfoszfónátok savas hidrolíziseinek kísérleti adatai



Sor	Y	R	t _{max} (min)	t _r (h)	k ₁ (h ⁻¹)	k ₂ (h ⁻¹)	R ²
1	H (a)	Me	44	6,5	2,64	060	0,994
2	NO ₂ (b)	Me	22	2,5	5,18	1,24	0,989
3	Cl (c)	Me	34	5,5	3,36	0,79	0,987
4	F (d)	Me	32	6,0	3,93	0,67	0,965
5	CF ₃ (e)	Me	51	5,5	2,03	0,61	0,988
6	Me (f)	Me	76	8	1,64	0,31	0,962



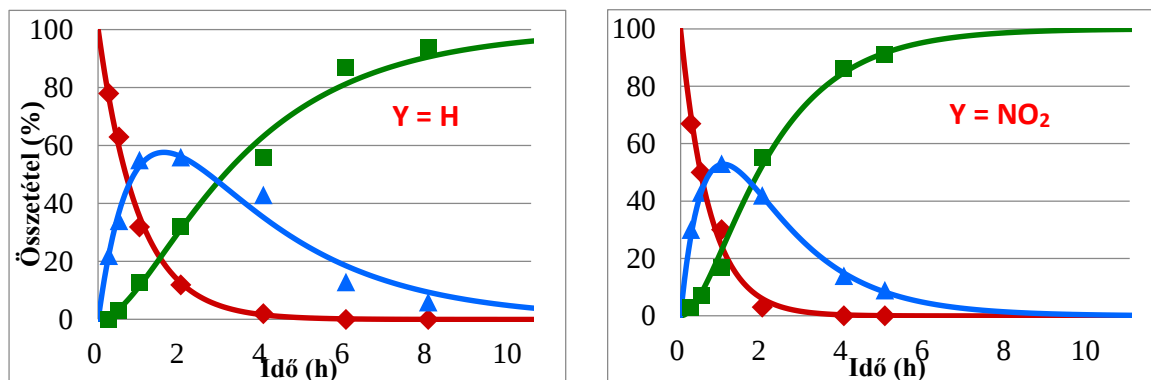
1. ábra. Szubsztituált dimetil- α -hidroxibenzilfoszfonátok savas hidrolízisének időbeli lejártszódása

A metilészterek tanulmányozása után az etilésztereket is vizsgáltuk, ebben az esetben kizárólag elektronszívó szubsztituenseket (NO_2 , Cl, F) tartalmazó származékokat vizsgáltunk (2. táblázat). Ezek a vegyületek elég érzékenyek, így a para helyzetben metilcsoportot tartalmazó α -hidroxifoszfonát savas hidrolízise során már korai szakaszban bomlást tapasztaltunk, így ennek a kinetikai vizsgálatát elvetettük.

Az etilészterek reaktivitása lényegesen kisebb, mint a korábban bemutatott metilésztereké, míg az **1a** vegyület teljes hidrolíziséhez 6,5 órára volt szükség, addig az **1g** vegyület esetében ez az idő 9,5 órának adódott, a k_1 és k_2 értékek 1,03 és 0,35 h^{-1} volt. Ez esetben is a NO_2 -csoportot tartalmazó hidroxifoszfonát bizonyult a legreaktívabbnak, már 5,5 óra után lejátszódott a reakció, a sebességi állandók értékei 1,40 és 0,61 h^{-1} -ra nőttek. Cl és F-szubsztituált származékok esetén pedig csak kismértékű reaktivitásbeli növekedést tapasztaltunk.

2. táblázat. A dietil- α -hidroxibenzilfoszfónátok savas hidrolíziseinek kísérleti adatai

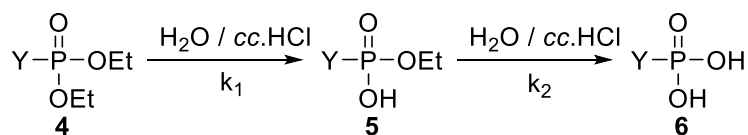
Sor	Y	R	$t_{\max}$ (min)	t_r (h)	k_1 (h ⁻¹)	k_2 (h ⁻¹)	R^2
1	H (g)	Et	90	9,5	1,03	0,35	0,986
2	NO ₂ (h)	Et	75	5,5	1,40	0,61	0,992
3	Cl (i)	Et	60	8,0	1,08	0,42	0,992
4	F (j)	Et	80	9,0	1,35	0,31	0,970



2. ábra. Szubsztituálatlan és NO₂-csoportot tartalmazó dietil- α -hidroxibenzilfoszfónátok savas hidrolízisének időbeli lejátszódása

Végezetül pár hasonló vegyület hidrolízisét tanulmányoztuk, amikor is az α -helyzetben hidroxilcsoport helyett proton, vagy elektronküldő metilcsoport található, illetve kíváncsiak voltunk arra, milyen hatással van a hidrolízisre, ha növeljük a szénatomok számát a foszforatom és fenilgyűrű között. Minden esetben jelentős reaktivitásbeli csökkenést tapasztaltunk. A dietil-benzilfoszfónát (**1k**) esetében ennek mértéke kisebb volt, 15 óra alatt játszódott le teljes mértékben a reakció, szemben **1g** vegyülettel, ahol ez 9,5 óra volt. Abban az esetben, amikor a fenilgyűrű és a foszforatom közötti szénatomszámot, úgy a reakcióidő megnőtt 20 órára. Legkisebb reakcióképessége a dietil-1-feniletilfoszfónátnak (**4l**) volt.

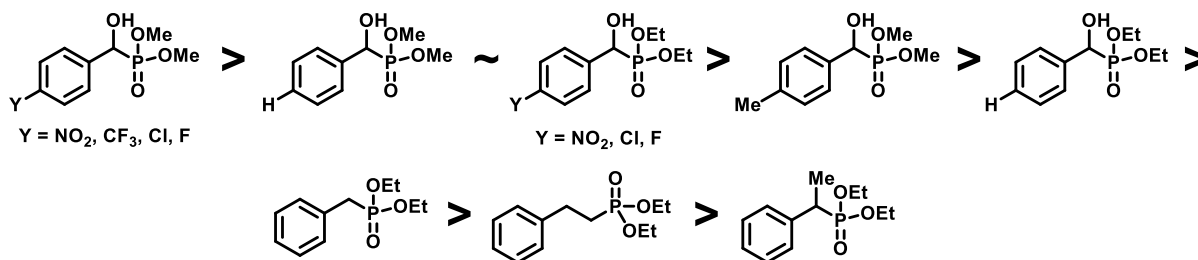
3. táblázat. Kísérleti adatok a foszfónát analogonok hidrolíziséhez



Sor	Y	$t_{\max}$ (h)	t_r (h)	k_1 (h ⁻¹)	k_2 (h ⁻¹)	R^2
1	PhCH ₂ (k)	2	15	1.12	0.20	0.983
2	PhCHMe (l)	4	25	0.51	0.11	0.940
3	Ph(CH ₂) ₂ (m)	2,75	20	0.70	0.15	0.949

Konklúzió

A különféle α -hidroxifoszfónatok savas hidrolízisét vizsgáltuk hagyományos melegítés hatására. Feltérképeztük a különböző származékok reaktivitását és a különböző lépéseket pszeudo-elsőrendű sebességi állandókkal jellemeztük, így összehasonlíthattuk az egyes foszfónatok reaktivitását (**3. ábra**). Megjegyzendő, hogy a második lépés a sebességmeghatározó. Az elektronszívó szubsztituensek kis mértékben gyorsítják a reakciót, míg az elektronszállítók nagymértékben lassítják azt.



3. ábra. Vizsgált foszfónatok reaktivitási sorrendje

- [1] A. O. Kolodyazhnaya, V. P. Kukhar, and O. I. Kolodyazhnyi, *Russian Journal of General Chemistry* **2008** 78 (11) 2043–2051.
- [2] W. Lorenz, A. Henglein, and G. Schrader, *Journal of the American Chemical Society* **1955** 77 (9) 2554–2556.
- [3] G. Subba Reddy, C. SyamaSundar, S. Siva Prasad, E. Dadapeer, C. Naga Raju, and C. Suresh Reddy, *Der Pharma Chemica* **2012** 4 (6) 2208–2213.
- [4] G. Forlani, A. Occhipinti, Ł. Berlicki, G. Dziedziola, A. Wieczorek, and P. Kafarski, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2008** 56 (9) 3193–3199.
- [5] G. M. Kosolapoff and L. Maier, 4 264–273.
- [6] P. Jansa, O. Baszczyński, E. Procházková, M. Dračinský, and Z. Janeba, *Green Chemistry* **2012** 14 (8) 2282–2288.
- [7] C. M. Sevrain, M. Berchel, H. Couthon, and P. Jaffrès, *Journal of Organic Chemistry* **2017** 13 2186–2213.
- [8] G. Keglevich, Z. Rádai, N. Harsági, Á. Szigetvári, and N. Z. Kiss, *Heteroatom Chemistry* **2017** 28 (5) e21394.

Köszönjük az anyagi támogatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs hivatalnak (K119202).

SZÉRUM ALBUMIN – HIALURONSAV ALAPÚ KOMPLEX HATÓANYAGHORDOZÓ RENDSZEREK

Kovács Nikolett Alexandra^a, Varga Norbert^a, Juhász Ádám^{a,b}, Csapó Edit^{a,b}

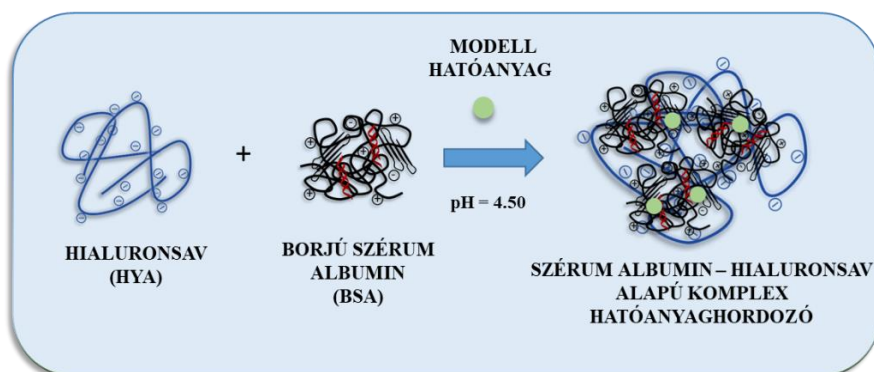
^aSzegedi Tudományegyetem, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 6720 Szeged, Rerrich Béla Tér 1.

^bSzegedi Tudományegyetem, Orvosi Vegytani Intézet, 6720 Szeged, Dóm tér 8.

Bevezetés

Napjainkban a modern kolloidkémia egyik legintenzívebben vizsgált területei közé sorolhatóak a komplex hatóanyag-hordozó rendszerek előállítására irányuló kutatások, melyek egyedülálló lehetőséget teremthetnek többek között élettani hatással bíró vegyületek célzott transzportjára, ezzel hozzájárulva a hatóanyag élő szervezetben belüli optimálisabb hasznosulásához. A hordozórendszerek fejlesztésénél a fehérje és a poliszacharid alapú kolloid részecskék széleskörben elterjedtek biokompatibilis és biodegradábilis tulajdonságuknak köszönhetően, azonban a poliszacharid-fehérje konjugátumok új generációját képviselhetik a potenciális nanoszerkezetű hordozók fejlesztésének, ötvözve mind a fehérjék, mind a poliszacharidok előnyös tulajdonságait. A szakirodalomban fellelhető források alapján, egyes fehérje/poliszacharid alapú hordozórendszerek előállítását csak nehezen eltávolítható keresztkötő ágensek, felületaktív anyagok és szerves oldószerek alkalmazásával kidolgozott technikák segítségével valósították meg korábban. [1]

Munkánk során célul tűztük ki a borjú szérum albumin (BSA) és a hialuronsav (HyA) felhasználásával komplex nanorészecskék előállítását, egyszerű és jól szabályozható töltésszemlegesítési technikával, amely során az alkalmazott puffer pH értékének változtatásával és a makromolekulák tömegarányának megválasztásával az „in vivo” felhasználás szempontjából optimálisnak tekinthető méretben ($d_{DLS} \sim 200$ nm) állíthatók elő stabil kolloid hordozók keresztkötő ágensek, felületaktív anyagok és szerves oldószerek alkalmazása nélkül.



1. ábra. A fehérje-poliszacharid (BSA / HyA) nanorészecskék előállítását bemutató sematikus ábra

Módszerek

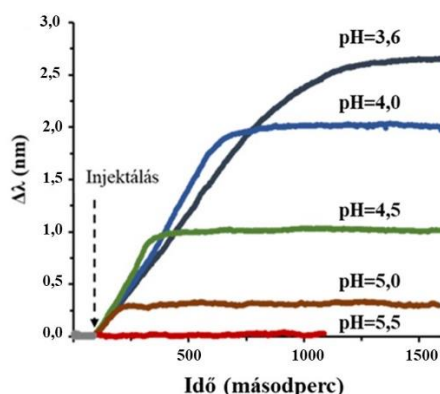
Elsőként a BSA és a HyA makromolekulák közötti kölcsönhatás pH-függő kvantitatív jellemzését végeztük el felületi plazmon rezonancia spektroszkópiával, termoanalitikai mérésekkel, részecsketöltés-titrálással, reológiai és zavarosság mérésekkel, valamint cirkuláris dikroizmus és Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiás technikákkal. A mérési műszerekre jellemző gyártói információk és a mérés pontos kivitelezése a korábban már publikált munkában található meg részletesen. [2]

A részletes szerkezetvizsgálati eredmények alapján optimálisnak választott arányok mellett ($m_{BSA} / m_{HyA} = 2$) állítottunk elő töltésszemlegesítési technikával pH = 4,5 ecetsav/acetát pufferben hatóanyagot nem tartalmazó BSA / HyA és hatóanyag-tartalmú hordozó rendszereket. A HyA oldatot (1,66 mg/mL) 370 rpm-en kevertettük 1 órán keresztül, majd felhasználásig 5 °C-on tároltuk. A BSA oldatot 30 perccel a felhasználás előtt készítettük el (2 mg/mL). A hatóanyagmentes BSA / HyA hordozók előállításához 2 mL BSA törzsoldatot cseppenként adtunk a 0,08-1,6 mg/mL koncentrációjú, 10 mL HyA oldathoz miközben kevertettünk 1000 rpm-es kevertetési sebességen, szobahőmérsékleten. A megfelelő mennyiségű BSA törzsoldat hozzáadása után 2 órán keresztül 500 rpm-en kevertettük és elvégeztük a minták tisztítását (5000 rpm-en 5 percig centrifugáltuk). A felülúszó eltávolítása után újra feloldottuk acetát pufferben, majd a tisztítási lépéseket 3 alkalommal megismételtük, végül a mintákat liofilizáltuk (Christ Alpha 1-2 LD plus) és -70 °C-on tároltuk.

Az előállított BSA / HyA hordozókba eltérő hidrofilitású modell (ibuprofen (IBU) és 2-pikolinsav (2-PA)) vegyületeket kapszuláztunk. A hatóanyagot tartalmazó minták előállítása abban különbözött a korábban már részletezett előállítási protokolltól, hogy a törzsoldat hozzáadása előtt a fehérje és a hatóanyag vizes ($m_{BSA}:m_{Hatóanyag} = 4:1$) oldatát két órán keresztül kevertettük, mielőtt cseppenként a HyA acetát pufferes oldatához adtuk. A hatóanyag-tartalmú mintákat az előállítás után tisztítottuk, liofilizáltuk és felhasználásig -70 °C-on tároltuk. Az előállított részecskék karakterizálását dinamikus fényszórás méréssel, transzmissziós elektronmikroszkóppal, zavarosság méréssel végeztük el. Munkánk utolsó lépésben igyekeztünk információt szolgáltatni a hatóanyag felszabadulás mechanizmusára vonatkozóan is, ezért fiziológiai körülmények mellett (37 °C-on, pH=7,4 foszfát puffer) végeztünk hatóanyag kioldódásos kísérleteket (cellulóz féligáteresztő membrán). [2]

Eredmények

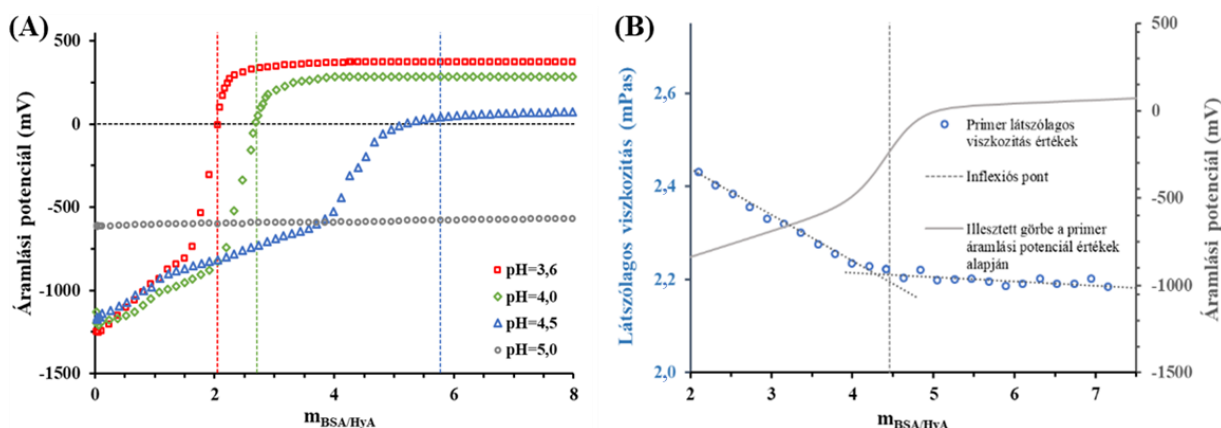
A makromolekulák közötti kölcsönhatás kvantitatív jellemzéséhez elsőként felületi plazmon rezonancia spektroszkópiás méréseket végeztünk, amely során az érzékelő szenzor felületen immobilizált fehérje és a felette meghatározott áramlási sebességgel áramló HyA közötti kölcsönhatást detektáltuk az áramló puffer pH értékének, a HyA oldat koncentrációjának és az alkalmazott hőmérséklet értékének függvényében független méréssorozatokban.



2. ábra. A reprezentatív SPR görbék bemutatása az áramló közeg pH értékének függvényében ($C_{\text{HyA}} = 2,5 \mu\text{g/mL}$, áramlási sebesség: $50 \mu\text{L/min}$, $t = 25 \pm 0,1^\circ\text{C}$)

A mérési eredményekből megállapítottuk, hogy a három vizsgált paraméter közül, csak a közeg pH-jának van számottevő hatása a makromolekulák kölcsönhatására, a másik két vizsgált paraméter esetében nem figyelhető meg szignifikáns eltérés a szenzor válaszjelének változásában. Ahogyan a 2. B ábrán is látható, az áramló puffer savasabb pH-értékénél a szenzor válaszjelének nagyobb eltolódása detektálható, azonban, ha a HyA oldat pH-ja meghaladta a $\text{pH} = 5,0$ értéket, akkor nem figyelhető meg szignifikáns eltolódás ($\text{pH} = 5,5$) ami a makromolekulák közötti kölcsönhatás pH-függő jellegére enged következtetni.

A makromolekulák közötti kölcsönhatás pH-függő jellegét a részecsketöltés-titrálás segítségével is tanulmányoztuk és meghatároztuk a neutralizációs pontokat 4 különböző pH-értéken (acetát-puffer). A poliszacharidok és a fehérjék esetén a makromolekula nettó töltése a közeg pH-jának függvényében változik, a HyA és a BSA esetében ez a változás az irodalmi adatok alapján már ismeretes. A részecsketöltés-titrálást $\text{pH}=3,6 - 4,5$ közötti puffer alkalmazása esetében végeztük el. A titrálás során a HyA negatív töltése a BSA hozzáadását követően (amelynek töltése az általunk vizsgált pH értékeken pozitív ($\text{pI} \sim 5$)) fokozatosan tolódik el a pozitív értékek felé, majd az áttöltési pont elérése után a regisztrált áramlási potenciál értékeket mutatnak a BSA többlet miatt (**3/A ábra**). A titrálási görbék kiértékelése során a módosított Boltzmann egyenlettel meghatároztuk azt a $m_{\text{BSA}} / m_{\text{HyA}}$ tömegarányt, ahol adott pH esetén az áttöltés végbemegy (a regisztrált áramlási potenciál értéke 0 mV). Az áttöltési pontok a következő $m_{\text{BSA}} / m_{\text{HyA}}$ arányokkal adhatók meg 25°C -on: $2,04 \pm 0,01$ ($\text{pH} = 3,6$), $2,69 \pm 0,01$ ($\text{pH} = 4,0$) and $5,05 \pm 0,01$ ($\text{pH} = 4,5$). A mérés során nyert eredmények összeegyeztethetők a felületi plazmon rezonancia spektroszkópiás mérésekből levont következtetéssel, ugyanis nem figyelhető meg számottevő kölcsönhatás a makromolekulák között a $\text{pH}=5,0$ értéken.

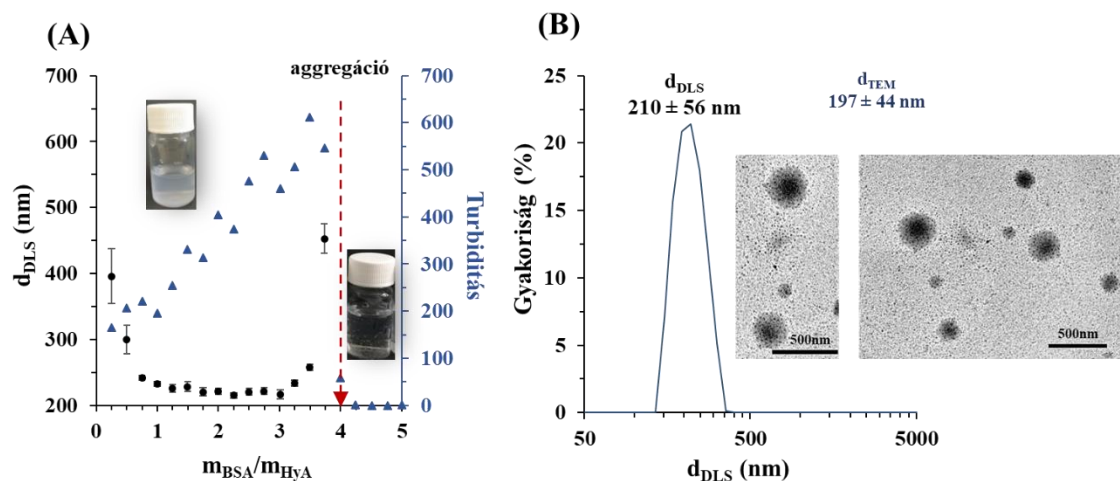


3. ábra. (A) A különböző pH értékek esetén regisztrált töltéstitrálási görbék, szaggatott vonallal kiemelve az áttöltési pontot, (B) A módosított Boltzmann egyenlettel illesztett áramlási potenciál értékek és a reológiai mérésekkel (pH=4,5 értéken) meghatározott látszólagos viszkozitás értékek a makromolekulák tömegarányának függvényében

Reológiai méréseket 3 különböző pH értéken (pH=3,6; 4,0 és 4,5) végeztünk és a pH-értékétől függően meghatároztuk az egyes tömegarány értékek esetén a primer látszólagos viszkozitás adatpontokra illesztett egyenesek metszéspontjait. Ezután az eredményeket összevetettük a módosított Boltzmann egyenlettel illesztett áramlási potenciál görbékkel. Azt tapasztaltuk, hogy a meghatározott töréspontok (1,43 (pH = 3,6), 2,26 (pH = 4,0), 4,14 (pH = 4,5)) jól egyezést mutatnak a részecsketöltés-titrálással meghatározott görbék inflexiós pontjaival (1,97 (pH = 3,6), 2,51 (pH = 4,0) és 4,46 (pH = 4,5)).

Miután részletesen tanulmányoztuk a közeg pH értékének hatását a makromolekulák kölcsönhatására, szeretnénk volna részletesebben felderíteni, hogy az alkalmazott m_{BSA} / m_{HyA} tömegarány szerepét is a nanorészecskék méretére, méreteloszlására és stabilitására. A dinamikus fényszórás méréssel az $m_{BSA} / m_{HyA} = 0,75 - 3,50$ tömegarányoknál az átlagos hidrodinamikai átmérő 240-210 nm körüli értéknek adódott a tömegarányoktól függően. Nagyobb hidrodinamikai átmérők a túl kevés vagy túl magas szérum albumin tartalom esetében regisztrálhatók (4/A ábra). A fényszórásméréssel és a zavarossági vizsgálatok eredményei jól egyeznek mind a részecsketöltés-titrálás, mind a reológiai mérések fő következtetéseivel. Az optimálisnak választott tömegarány a $m_{BSA} / m_{HyA} = 2$ arálynak tekintettük, ezen tömegaránynál előállított részecskék karakterisztikus sajátosságait dinamikus fényszórás méréssel és transzmissziós elektronmikroszkópos felvételek készítésével is igazoltuk. A 4/B ábrán bemutatott eredmények is szemléltetik, az előállított nanorészecskék átlagos hidrodinamikai átmérője mindkét vizsgálati módszer esetében közel 200 nm –nek adódott, a részecskék morfológiáját tekintve pedig jól körülhatárolható mag-héj szerkezetű nanorészecske képződése figyelhető meg.

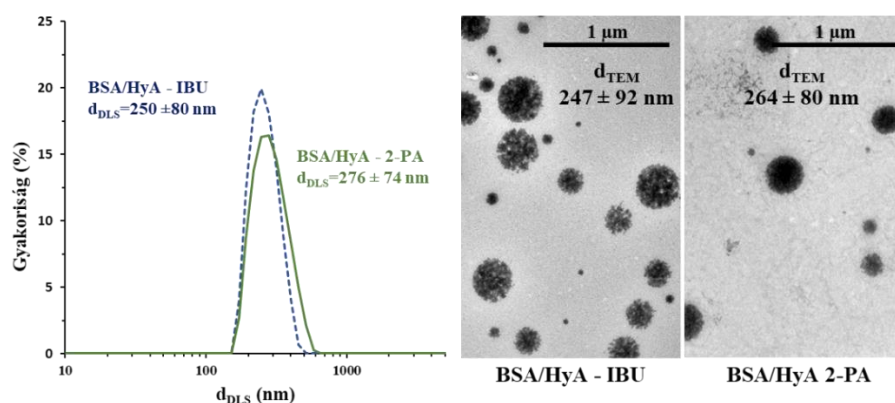
A BSA / HyA kolloid hordozók szerkezeti sajátosságainak vizsgálatát többek között cirkuláris dikroizmus spektroszkópiás, termoanalitikai mérésekkel és Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiás mérésekkel is tanulmányoztuk az optimálisnak tekintett pH érték (pH=4,5) és értékek tömegarány esetében ($m_{BSA} / m_{HyA} = 2$).



4. ábra. (A) A BSA / HyA részecskék hidrodinamikai átmérője (●, bal y tengely) és a detektált zavarosság értékek (▲, jobb y tengely) az m_{BSA} / m_{HyA} függvényében; (B) A BSA / HyA nanorészecskék méreteloszlás görbéje ($m_{BSA} / m_{HyA} = 2$) és a mintáról készített reprezentatív TEM felvételek

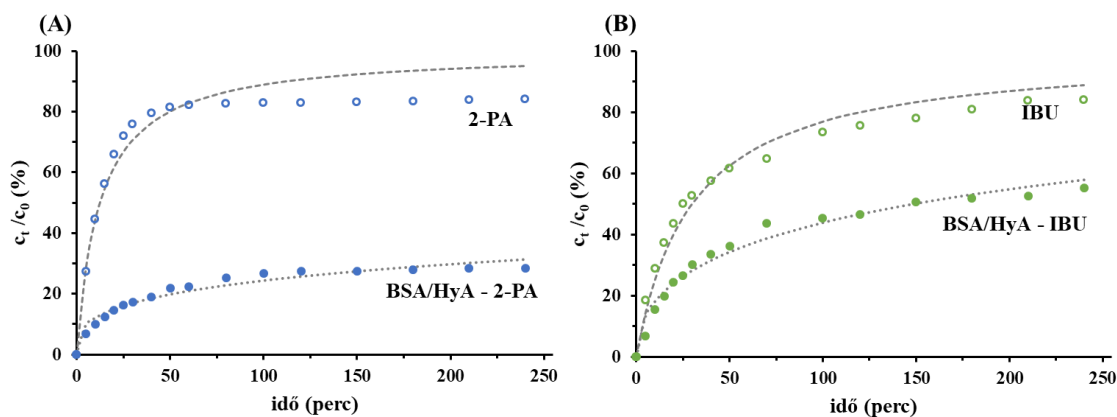
Eredményeink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a kolloid hordozók előállítására sikeres volt. Az optimálisnak választott összetétel ($m_{BSA} : m_{HyA}$) esetében a modell vegyületek (IBU és 2-PA) kapszulázását is elvégeztük. Az aktív komponenst nem tartalmazó nanohordozók mérete 200 nm körüli értéknek adódott ($d_{DLS} = 210 \pm 56$ nm; $d_{TEM} = 197 \pm 56$ nm), amíg a hatóanyagot tartalmazó kolloid részecskék esetében az átlagos hidrodinamikai átmérő értéke nagyobbak bizonyult ($d_{DLS, IBU} = 250 \pm 80$ nm, $\zeta = -38,9 \pm 1,4$ mV; $d_{DLS, 2-PA} = 276 \pm 74$ nm; $\zeta = -42,0 \pm 1,1$ mV). A hatóanyag-tartalmú hordozó rendszerekről transzmissziós elektronmikroszkópos felvételeket is készítettünk. A transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvételek kiértékelése során megállapított méret jó egyezést mutat a dinamikus fényszórás méréssel megállapított eredményekhez viszonyítva ($d_{TEM, IBU} = 247 \pm 92$ nm; $d_{TEM, 2-PA} = 264 \pm 80$ nm). A hatóanyag-tartalmú minták esetében regisztrált elektronmikroszkópos felvételeken nem figyelhető meg a mag-héj szerkezetet, de a BSA / HyA nanohordozók struktúrája és az előállítási körülmények alapján valószínűleg a BSA-Hatóanyag konjugátumok alkotják a belső magot, a külső héjat pedig nagy valószínűséggel a HyA-makromolekula építi fel, melynek igazolására töltéstírási méréseket is végeztünk. [2] Munkánk során a hatóanyagot tartalmazó hordozó rendszerek esetében a kapszulázási hatékonyság (EE%) és a hatóanyagtartalom (DL%) értékét is meghatároztuk. Az IBU-t tartalmazó BSA / HyA hordozók esetében az EE% 40%, a DL% pedig 6% volt. A 2-PA-t tartalmazó BSA / HyA hordozók esetében az EE% 14%, a DL% pedig

2% adódott. A 2-PA hatóanyagként történő kapszulázásáról nem találtunk irodalmi adatokat, de az IBU esetében lehetőség nyílt az általunk előállított hordozó rendszerekből történő hatóanyag felszabadulás összehasonlítására. Az eredmények összevetése alapján megállapítható, hogy a HyA jelenléte kissé megnöveli a DL% értékét a korábban publikált tiszta BSA alapú rendszereknél megállapított 4-4,5% -ról 6%-ra. [2]



5. ábra. Az IBU- és a 2-PA-at tartalmazó BSA / HyA kolloid részecskék méreteloszlási görbéi és a részecskékről készített reprezentatív TEM felvételek

Az aktív komponens kapszulázási lehetőségeinek feltérképezése mellett a gyógyszerek kioldódási profilját is meghatároztuk fiziológiás körülmények között (pH = 7,4 (foszfát puffer-oldatban); 37 °C). A regisztrált kioldódási görbéket a **6. ábra** mutatja be.



6. ábra. A vizsgált aktív komponensek (2-PA (A) és IBU (B)) esetében a kapszulázott hatóanyag kioldódási profiljai (a regisztrált primer adatpontokat a szabad hatóanyag esetében a másodrendű kinetikai modell, a hordozó rendszerbe kapszulázott hatóanyag esetében pedig a Weibull modell segítségével illesztettük)

A 2-PA-at tartalmazó BSA / HyA konjugátumok esetében a kapszulázott mennyiség csaknem 28% -a, amíg az IBU-t tartalmazó BSA / HyA konjugátumoknál nagyjából a kapszulázott mennyiség 52% -a szabadul fel a vizsgált időszakban ($t = 240$ perc). A regisztrált primer adatpontokra különböző

kinetikai modellek illesztését is elvégeztük (Weibull, Korsmeyer – Peppas, Higuchi és a másodrendű kinetikai modell). A IBU-nél és 2-PA-val töltött részecskék esetében a mért adatok a legjobb illesztést a Weibull illesztés alkalmazása esetében figyeltük meg.

Összefoglalás:

Munkánk során részletesen tanulmányoztuk a HyA és a BSA makromolekulák közötti kölcsönhatást számos fizikai-kémiai technikával. Eredményeink igazolták, hogy az optimalizált előállítási és tisztítási protokollok nagyjából 200-210 nm átlagos hidrodinamikai átmérőjű kolloid részecskék előállítását eredményezik. Megállapítottuk, hogy a pH, valamint az alkalmazott BSA / HyA tömegarányok erősen befolyásolják a potenciális gyógyszerhordozó részecskék méretét, méreteloszlását. Az optimális előállítási protokoll alkalmazása mellett sikeresen megvalósítottuk eltérő hidrofilitású modell vegyületek kapszulázását a BSA /HyA kolloid hordozó rendszerbe, továbbá információt szolgáltatunk a kapszulázási hatékonyságra, valamint a hatóanyag hordozóból történő felszabadulására vonatkozóan.

Eredményeink a jövőben sikeresen hozzájárulhatnak az ígéretes gyógyszer szállítás és a kontrollált hatóanyagfelszabadulást megvalósító komplex kolloid rendszerek fejlesztéséhez.

Felhasznált irodalom:

- [1] M. Gaber, M.T. Mabrouk, M.S. Freag, S.K. Khiste, J.Y. Fang, K.A. Elkhodairy, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2018** (133), 42-62.
- [2] A. N. Kovács, N. Varga, Á. Juhász, E. Csapó, *Carbohydrate Polymers*, **2021**

Köszönetnyilvánítás: A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával GINOP-2.3.2-15-2016-00034 számú projekt keretében valósult meg. A kísérleti munkát az Emberi Erőforrások Minisztériuma a TUDFO/47138-1/2019-ITM és az MTA Bolyai János Kutatói Ösztöndíj is támogatta (Csapó E.).

UV-POWER LED ALKALMAZÁSA HETEROGÉN FOTOKATALÍZIS SORÁN - REAKTORTERVEZÉS, ÉPÍTÉS ÉS TESZTELÉS

Náfrádi Máté^a, Hlogyik Tamás^a, Alapi Tünde^a

^a*Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, 6720 Szeged, Dóm tér 7.*

Összefoglaló

Számos kedvező tulajdonságuk és az elmúlt évek intenzív fejlesztéseinek köszönhetően a LED fényforrások jó alternatívát nyújthatnak a hagyományos, UV tartományban sugárzó higanygőzlámpák kiváltására is. Munkánk során UV-LED fényforrásokon alapuló fotoreaktort terveztünk, építettünk és teszteltünk. A 12 darab 367 nm-en sugárzó 2 W teljesítményű High Power UV LED fényforrásokkal felszerelt fotoreaktort egy 15 W teljesítményű, 300-400 nm tartományban sugárzó higanygőzlámpával felszerelt fényforrással működő fotoreaktorról hasonlítottuk össze szerves szennyezők heterogén fotokatalízise során.

A fényforrások foton fluxusának meghatározása vas-oxalát aktinometriával történt. A LED-ekkel felszerelt reaktor esetén vizsgáltuk a betáplált elektromos teljesítmény függvényében a kibocsátott foton fluxust. Kumarin segítségével meghatároztuk a hidroxilgyök képződési sebességének a foton fluxustól való függését állandó TiO_2 fotokatalizátor koncentráció mellett. A kapott eredményeket összehasonlítottuk a 300-400 nm tartományban sugárzó higanygőzlámpa alkalmazása során kapott eredményekkel. A LED fényforrásokkal működő fotoreaktor esetén közel azonos elektromos teljesítmény mellett mind a kumarin átalakulási sebessége, mind a hidroxilgyökkel való reakcióban képződő umbelliferon képződési sebessége jelentősen meghaladta a higanygőzlámpa alkalmazása során mért értékeket. Ugyanakkor a látszólagos kvantumhasznosítási tényezőket összevetve a két fényforrás alkalmazása közti különbség nem volt számottevő.

Bevezetés

Napjaink egy jelentős környezeti és egészségügyi problémája a vizek emberi tevékenység következtében való elszennyezése. A szennyvizekbe kerülő, és innen a környezetbe kijutó szerves szennyezők (pl. gyógyszerhatóanyagok, peszticidek) teljes mértékű eltávolítása hagyományos víztisztítási eljárásokkal jelenleg nem megoldott. A biológiai víztisztítás mellett, kiegészítő eljárásként megoldást jelenthetnek a nagyhatékonyságú oxidációs eljárások alkalmazása utókezelésként. Ezek során nagy reaktivitású gyökök képzésén keresztül történik a szennyezők átalakítása, melyhez gyakran UV fény szükséges (pl. homogén és heterogén fotokatalízis, UV/O_3 , $\text{UV/H}_2\text{O}_2$, UV/ClO_2). Az UV fényforrások hagyományosan higanygőzlámpák, de az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kaptak a Light Emitting Diode (LED) fényforrások. Számos előnyös tulajdonságuk (nagyobb

energiahatékonyság, hosszú élettartam, mechanikai tűrőképesség, rugalmas reaktor elrendezés) miatt mind a laboratóriumi kísérletek, mind az ipari alkalmazások során egyre nagyobb figyelem irányul ezen fényforrások alkalmazása felé. Az utóbbi néhány évben, a nagy hatékonyságú UV-A és UV-C Power LED-ek megjelenésével a víztisztításban való használatukra egyre több figyelem irányul [1-3]. Az UV-A tartományban (360-380 nm) sugárzó LED-ek nagy energiahatékonyságuk (~30-50 %) révén különösen jól használhatóak heterogén fotokatalízis során, hiszen a leggyakrabban alkalmazott fotokatalizátorok, mint a TiO_2 (rutil: 3,0 eV; anatáz: 3,2 eV) és ZnO (3,1-3,7 eV) gerjesztésére ezen fényforrások megfelelőek.

Heterogén fotokatalízis során a megfelelő energiájú fotonok elnyelése következtében a félvezetőben töltésszeparáció játszódik le, melynek következtében a vezetési sávba elektronok (e_{cb}^-) jutnak, a vegyértéksávban pedig lyukak (h_{vb}^+) jönnek létre. A fotogenerált töltések oxidációs és redukciós reakciók, vagy az oldott O_2 -t tartalmazó vizes szuszpenzióban képződő hidroxilgyökökkel ($\text{HO}\bullet$) való reakciók során a szerves szennyezők átalakulását eredményezik [4-5].

Munkánk célja egy UV Power-LED fényforrásokon alapuló új fotoreaktor tervezése, építése és tesztelése volt, valamint annak összehasonlítása a kisnyomású higanygőzlámpa alkalmazásával. A fotokatalízis során képződő $\text{HO}\bullet$ vizsgálata céljából kumarint választottunk modellvegyületként, valamint egy szulfonamid antibiotikum hatóanyag, a szulfametoxipridazin (SMP) fotokatalitikus eltávolítását is vizsgáltuk.

Használt anyagok és analitikai módszerek

A fotonfluxus meghatározása vas-oxalát aktinometriával történt, Hatchard és Parker [6] leírása alapján. Mindkét fényforrás esetén $1,0 \times 10^{-2}$ M koncentrációjú Fe(III) -oxalát oldatokat világítottunk be, a fotokémiai reakció során képződő Fe(II) meghatározása 0,20 %-os fenantrolin hozzáadásával történt. A képződő Fe(II) -fenantrolin komplexet tartalmazó oldat abszorbanciáját 510 nm-en, 0,20 cm-es kvarcküvetében, Agilent 8453 típusú spektrofotométerrel mértük. A reakció során az oldatok átbuborékoltatása 4.5 tisztaságú N_2 -el történt.

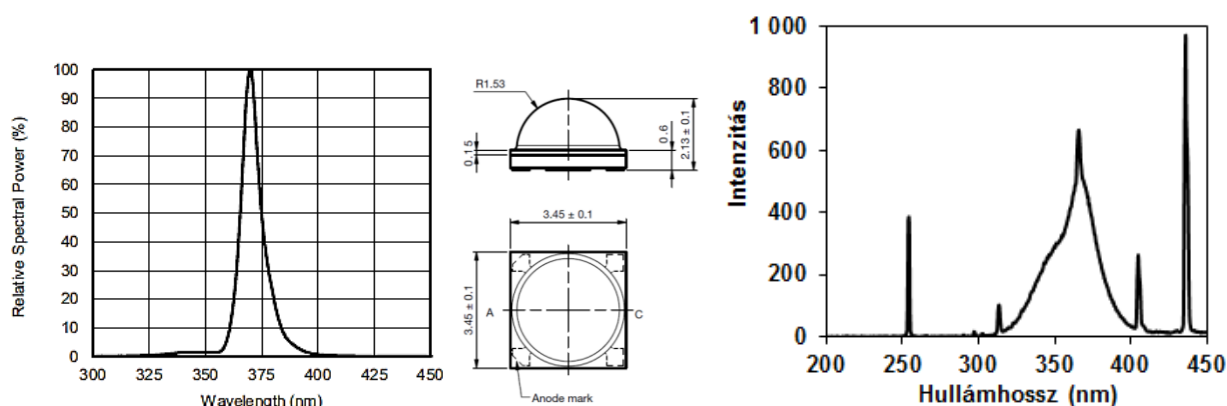
A fotokatalitikus reakciók során kumarin $1,0 \times 10^{-4}$ M koncentrációjú oldatait használtuk. A fotokatalizátor töménysége minden esetben $1,0 \text{ g dm}^{-3}$ volt, fotokatalizátorunk a kereskedelmi forgalomban kapható TiO_2 Aeroxid P25 volt. A szuszpenziókat mérés előtt 30 percig sötétben kevertettük, valamint 10 percig levegővel buborékolattuk át. A reakció indítása a fényforrás bekapcsolásával történt.

Az egyes mintákból a fotokatalizátort centrifugálást (Dragonlab, 15000 RPM) követően szűréssel (FilterBio PVDF-L, $0,22 \text{ }\mu\text{m}$ fecskendőszűrő) távolítottuk el. A $\text{HO}\bullet$ képződési sebességének meghatározása a kumarin átalakulása során képződő erősen fluoreszcens, 7-HO-kumarint képződési sebességének meghatározásával történt. A kumarin koncentrációjának csökkenését

spektrofotometriásan mértük 277 nm-en ($\varepsilon_{277\text{nm}}=10300 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), míg a 7-HO-kumarin koncentrációját fluoreszcens spektroszkópiával (Hitachi F-4500) határoztuk meg. A gerjesztő fény hullámhossza 345 nm volt, az emittált fény intenzitását 455 nm-en mértük. A kezdeti reakciósebességeket (r_0) minden esetben a kinetikai görbék kezdeti, lineáris szakaszára (~20 % átalakulásig), illetve 7-HO-kumarin esetén a képződés kezdeti szakaszára illesztett egyenesek meredekségéből számoltuk.

Fotoreaktorok

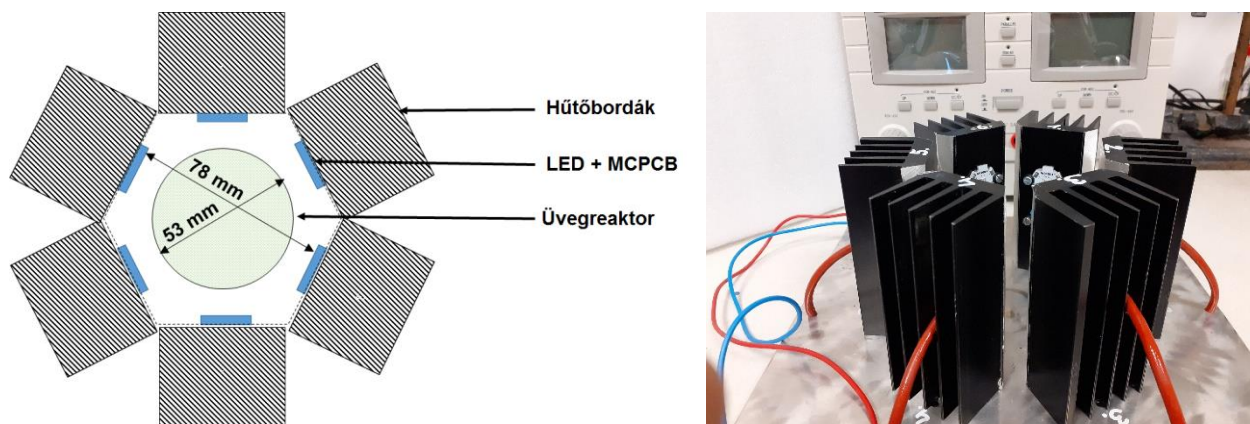
A 367 nm-en sugárzó InGaN félvezető alapú High Power UV-LED-ek (VLMU3510-365-130 gyártó: Vishay, forgalmazó: Distrelec Hungary) nyitófeszültsége 4.0 V. Az egyes LED-ek 500 mA közepes áramerősség, azaz 2000 mW elektromos teljesítmény mellett 690 mW optikai teljesítménnyel rendelkeznek. A jelentős melegedés és az optimális működési hőmérséklet biztosítása miatt a hűtésről is gondoskodnunk kellett. Ehhez a power LED-eknél általánosan használt csillag alakú fém nyomtatott áramköröket (Meodex), valamint 0,70 K W⁻¹ –os alumínium hűtőbordákat használtunk. A LED-ek elektromos áramfelvételének pontos szabályozása egy AX-3005DBL-3 (5,0 A / 30,0 V) áramgenerátoros laboratóriumi tápegységgel történt.



1. ábra. Az alkalmazott UV-LED fényforrások emissziós spektruma, valamint sematikus rajza (A) [7] és az alkalmazott higanygőzlámpa emissziós spektruma (B)

A LED-eket a hivatalos adatlapban megadott szabvány szerint, a fém nyomtatott áramkörökre (MCPCB) forrasztottuk. A LED-ek ezután a hat egyforma hűtőbordára lettek felerősítve, hűtőbordánként 2 db LED, vagyis a fotoreaktorba összesen 12 darab UV-LED került beépítésre. A megfelelő hővezetés miatt hővezető pasztát alkalmaztunk a LED-ek hűtőbordára való rögzítése során. A LED-ek bekötése párhuzamosan történt, kettesével, így az műszaki adatlap alapján számolt általános elektromos paraméterek a következők: 8,0 V nyitófeszültség és 3,0 A áramerősség. A hat darab hűtőbordát a rájuk erősített 12 db LED fényforrással szimmetrikusan helyeztük el az üvegreaktor körül.

A hűtőbordák egy alumínium-aljzatra erősíthetőek, a LED és az üvegreaktor külső fala közti távolság 1,25 cm és 4,25 cm között változtatható.



2. ábra. Az UV-LED-ek és hűtőbordák elrendezése, és annak fényképe

Az alkalmazott reaktor 200 cm³-s térfogatú, 53 mm átmérőjű és 230 mm magasságú henger alakú üvegreaktor volt, melynek alját teljes mértékben befedte egy P2 porozitású üvegszűrő. A mérés jellegétől függően N₂-el (99.995 %) vagy szintetikus levegővel való átbuborékoltatás történt, mely biztosította a szuszpenzió egyenletes keverését is.

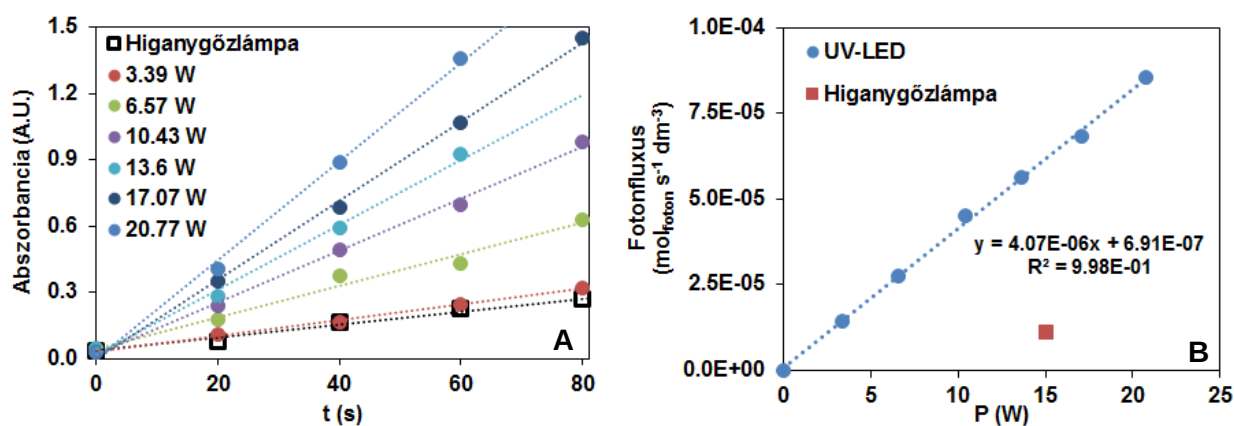
A LED fényforrásokkal végzett mérésekhez referenciaként egy 15 W elektromos teljesítményű, 300-400 nm között emittáló higanygőzlámpát (GCL303T5/UVA, LightTech) használtunk. A fényforrás geometriai paraméterei a következők voltak: 307mm hosszúság és 20.5 mm átmérő. A reaktor a LED fényforrásokkal használthoz hasonló felépítésű, 500 cm³ térfogú üvegreaktor, átmérője 53 mm, magassága 300 mm.

A fotonfluxus függése az elektromos teljesítménytől

Mindkét fényforrás esetén a fotonfluxus meghatározása vas-oxalát aktinometriával történt. A képződő vas(III)-ionok fenantrolinnal képzett komplexének 510 nm-en mért elnyelését ábrázolva a besugárzási idő függvényében a kapott meredekségből számolható a fényforrás által kibocsájtott fotonok száma. A higanygőzlámpa fotonfluxusa $5,57 \times 10^{-5} \text{ mol}_{\text{photon}} \text{ s}^{-1}$, illetve figyelembe véve a kezelt oldat térfogatát $1,11 \times 10^{-5} \text{ mol}_{\text{photon}} \text{ s}^{-1} \text{ dm}^{-3}$ volt.

A LED-ek esetén azok felvett elektromos teljesítményét az áramerősség változtatásával szabályoztuk a 3,37-20,77 W tartományban. Az UV-LED fényforrások fotonfluxusa lineárisan változott az elektromos teljesítménnyel (**3. ábra**). A higanygőzlámpával összehasonlítva a kapott adatokat, a LED fényforrások azonos elektromos teljesítmény mellett jelentősen több fotont bocsátanak ki, vagyis üzemeltetésük valóban jelentősen gazdaságosabb. Ehhez még hozzájárul az az előnyös tulajdonságuk

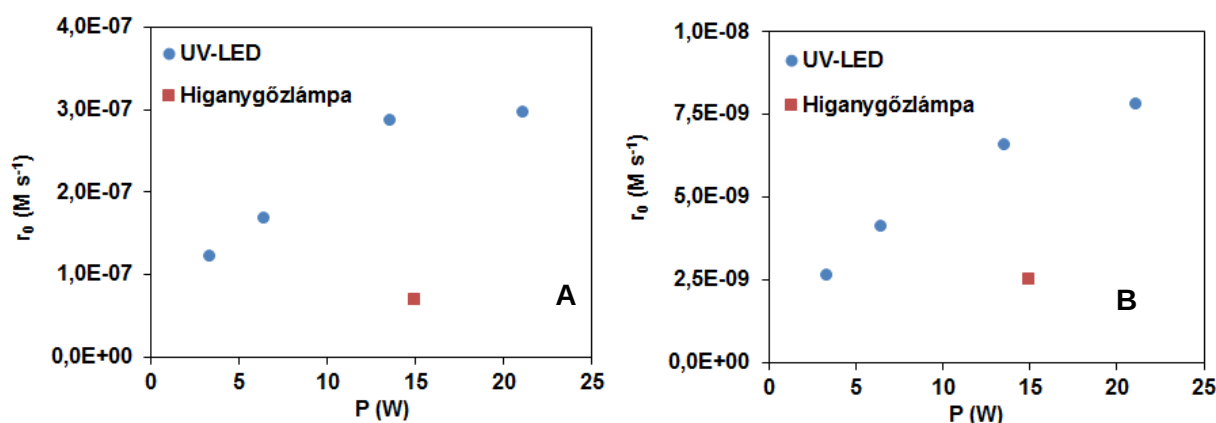
is, hogy a LED-eknek nincs szükségük bemelegedési időre és megfelelő körülmények között jelentősen hosszabb az élettartamuk is (10-20.000 óra).



3. ábra. Az 510 nm-en mért abszorbancia értékek változása az idő függvényében (A), illetve a kiszámított fotonfluxus az elektromos teljesítmény függvényében, összehasonlítva a 15 W-os higanygőzlámpával (B)

A HO• képződés sebessége és a látszólagos kvantumhasznosítási tényező

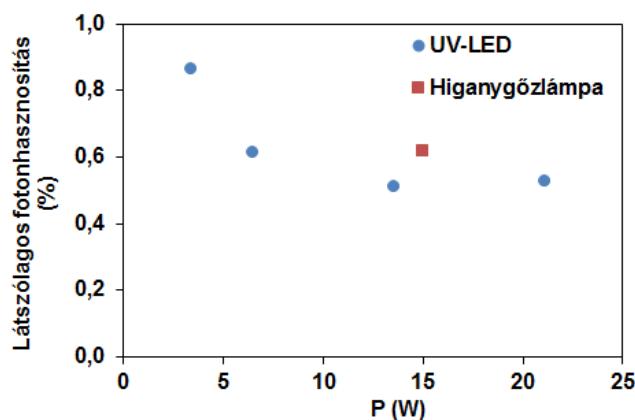
Heterogén fotokatalízis során a HO• képződési sebessége meghatározható az egyes szerves anyagok átalakulása szempontjából. Kumarin átalakulása során annak HO•-el való reakciója - egyéb termékek mellett - erősen fluoreszcens 7-HO-kumarin képződésével jár. Így a 7-HO-kumarin képződési sebessége arányos a HO• képződési sebességével [8]. Méréseink során $1,0 \times 10^{-4}$ M kumarin koncentrációt és $1,0 \text{ g dm}^{-3}$ TiO₂ töménységet használtunk.



4. ábra. A kumarin átalakulási sebessége (A), valamint a 7-HO-Kumarin képződési sebessége (B) a LED által felvett elektromos teljesítmény függvényében

A felvett elektromos teljesítmény függvényében mind a kumarin átalakulási sebessége, valamint a 7-HO-kumarin képződési sebessége is kezdetben lineárisan nőtt, majd telítésbe ment át. Azonos

elektromos teljesítmény mellett a 7-HO-kumarin képződési sebessége jelentősen meghaladja a higanygőzlámpa esetén mért értéket, hasonlóan a fotonfluxushoz.



5. ábra. A látszólagos fotonhasznosítás UV-LED és higanygőzlámpák használata során

Az aktinometriás mérések eredményeit felhasználva kiszámoltuk a kumarin átalakulására vonatkozó látszólagos kvantumhasznosítási tényező értékét. A kapott értékek a fotonfluxus növelésével kezdetben intenzíven csökkentek, majd állandó értéket vettek fel. (**5. ábra**). A higanygőzlámpa esetén, azonos elektromos teljesítmény mellett mért érték nem tért el számottevően az UV-LED-ek alkalmazása során mért értéktől.

Összefoglalás

Munkánk során terveztünk, és megépítettünk egy UV-LED fényforrásokon alapuló fotoreaktort. A fényforrások fotonfluxusát vas-oxalát aktinometriával mértük, a LED-ek által felvett áram mennyiségével lineárisan nő, és jelentősen meghaladja egy hasonló teljesítményű higanygőzlámpa hatékonyságát. A reaktort heterogén fotokatalízis során alkalmazva jobb teljesítményt tapasztaltunk az UV-LED-eket alkalmazva, jelentősen nagyobb mértékű HO• képződést mértünk.

Irodalomjegyzék

- [1] C. Casado, R. Timmers, A. Sergejevs, C.T. Clarke, D.W.E. Allsopp, C.R. Bowen, R. van Grieken, J. Marugán; *Chemical Engineering Journal*, **2017** (327) 1043–1055.
- [2] Khademalrasool, M. Farbod, M.D. Talebzadeh; *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, **2016** (1) 382–387.
- [3] M.R. Eskandarian, H. Choi, M. Fazli, M.H. Rasoulifard; *Chemical Engineering Journal*, **2016** (300) 414–422.
- [4] N. Jallouli, L.M. Pastrana-Martínez, A.R. Ribeiro, N.F.F. Moreira, J.L. Faria, O. Hentati, A.M.T. Silva, M. Ksibi; *Chemical Engineering Journal*, **2018** (334) 976–984.
- [5] G. Heydari, J. Hollman, G. Achari. C.H. Langford; *Water*, **2019** (11), 621
- [6] C. G. Hatchard, C. A. Parker, *Proceedings of the Royal Society A*, **1956** (235) 518-536.
- [7] VLMU3510-365-130 technical datasheet, Vishay Semiconductors, Document Number: 84363
- [8] G. Louit, S. Foley, J. Cabillic, H. Coffigny, F. Taran, A. Valleix, J.P. Renault, S. Pina; *Radiation Physics and Chemistry*, **2005** (72) 119–124.

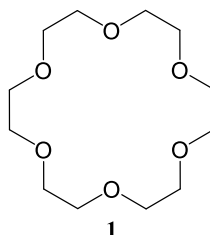
Alapi Tünde köszöni a Bolyai János kutatói ösztöndíj támogatását. A publikáció az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-2-SZTE-409, ÚNKP-20-3 -SZTE-548 és ÚNKP-20-5-SZTE-639 számú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alaphól finanszírozott szakmai támogatásával készült. A szerzők köszönik az NKFI FK132742 számú OTKA projekt támogatását.

D-GALAKTÓZALAPÚ KORONAÉTEREK SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSA ASZIMMETRIKUS REAKCIÓKBAN

Orbán István^a, Rapi Zsolt^a, Bakó Péter^a

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

A szupramolekuláris kémia a kémiai tudományok manapság egyik legnagyobb léptékben fejlődő területe. Olyan szerkezetekkel foglalkozik, melyeket elsősorban nem kovalens kötés tart össze. A szupramolekula egy olyan asszociátumként definiálható, mely két vagy több molekulából áll és több ponton ható másodlagos kötőerők (pl. H-híd, dipól-dipól kölcsönhatás, van der Waals kölcsönhatás) segítségével jön létre [1]. E nagy csoporton belül sokféle asszociátumról beszélhetünk, ilyen komplex rendszert képesek létrehozni a makrociklusos poliéterek, a koronaéterek is (**1. ábra.**).



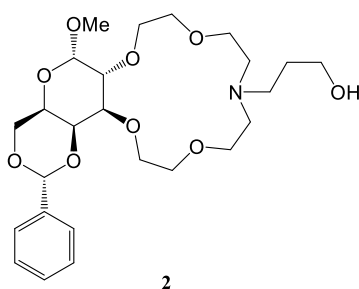
1. ábra. 18-korona-6 (**1**)

E vegyületek speciális csoportját alkotják a királis koronaéterek. Amennyiben egy kémiai reakcióban keletkező termék egy vagy több aszimmetriacentrumot tartalmaz, úgy királis katalizátorok használatával elérhető, hogy a lehetséges enantiomerek vagy diasztereomerek közül az egyik vagy feleslegben, vagy kizárólagosan képződjön a reakció során. Különösen nagy gyakorlati jelentőséggel bír ez a módszer a gyógyszeriparban, illetve a vegyipar egyes területein, ahol fontos lehet az egymással enantiomer viszonyban lévő molekulák megkülönböztetése, mivel egyes esetekben az egyik antipód akár nem kívánt biológiai hatással is rendelkezhet [2].

Királis koronaéterek alapanyagául célszerű olyan vegyületeket választani, amelyek könnyen hozzáférhetőek, vagy nagy mennyiségben állnak rendelkezésre a természetben, mivel e vegyületek akirális anyagokból kiinduló szintézise általában igen bonyolult és költséges. Ilyenek például az aminosavak, vagy a szénhidrátok, melyek olcsó, jól funkcionálizálható vegyületek és tulajdonságaikat, átalakításaikat a szakirodalom részletesen ismerteti [3-5].

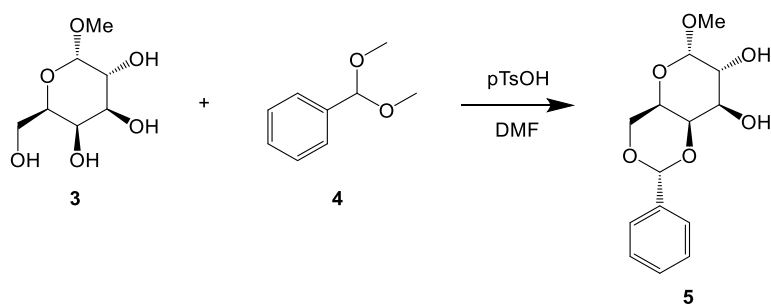
Kutatócsoportunkban több évtizede zajlik a szénhidrátalapú királis koronaéterek szintézise, melyekkel jelentős aszimmetrikus indukció érhető el bizonyos fázistranszfer körülmények között zajló reakciókban (pl. Darzens-kondenzáció, Michael-addíció, α,β -telítetlen ketonok epoxidálása, stb.) [6].

A csoportban eddig legtöbbet a D-glükózalapú koronaéterek szintézisével foglalkoztak [7]. A munkám során többféle D-galaktózalapú királis makrociklus szintézisét tűztem ki célul, ugyanis a **2** vegyületről a közelmúltban bebizonyosodott, hogy enantioszelektivitása több esetben eléri vagy meghaladja a kutatócsoportban előállított analóg szerkezetű, ám glükóz egységet tartalmazó makrociklusét. Munkám során egyrészt a 4,6-benzilidén-acetál szerkezet helyett egy kevésbé merev, de egyben savra nem érzékeny védőcsoportot alakítottam ki a galaktózon, másrészt a **2** vegyülettel analóg, de a nitrogénen eltérő oldalláncot tartalmazó származékokat szintetizáltam.



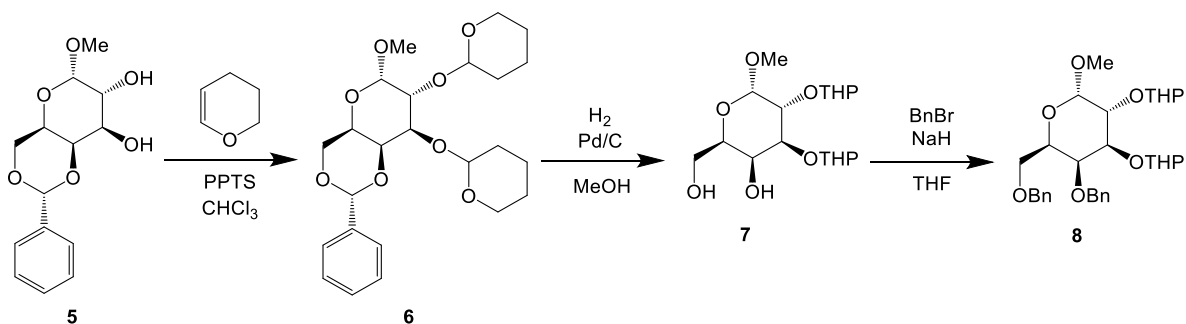
2. ábra. A **2** D-galaktózalapú monoaza-15-korona-5 lariát éter

Az előállítandó makrociklusok kiindulási anyagaként a kereskedelemben könnyen beszerezhető metil- α -D-galaktopiranozidot (**3**) használtam. Ezt a vegyületet először benzaldehid-dimetilacetállal (**4**) reagáltattam *para*-toluolszulfonsav (pTsOH) katalizátor jelenlétében. Az **5** 4,6-O-benzilidén-származék 2-propanolból való átkristályosítás után jó termeléssel állt elő (70%) (**3. ábra.**).



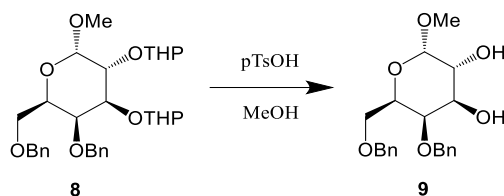
3. ábra. Az **5** benzilidén-galaktopiranozid előállítása

Ezután az **5** vegyület 2-es és 3-as pozícióiban lévő OH-csoportjait dihidropirán és katalitikus mennyiségű piridínium-paratoluolszulfonát (PPTS) felhasználásával védtem, majd az előző lépésben kialakított benzilidén-acetált katalitikus hidrogénezéssel bontottam el, szabaddá téve így a 4-es és a 6-os pozícióban lévő OH-csoportokat. A kapott **7** vegyületet ezután kétszeresen O-alkileztem benzil-bromiddal (**4. ábra.**).



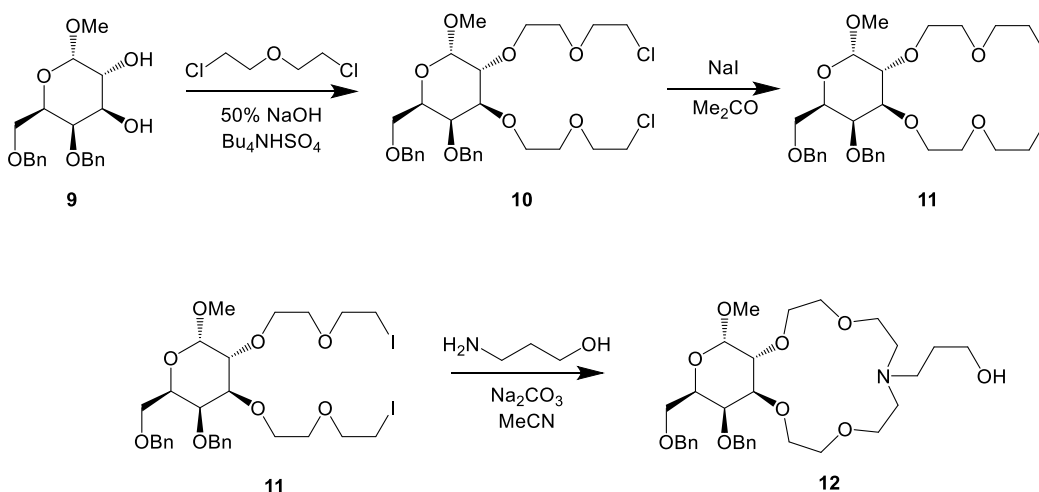
4. ábra. Metil-4,6-di-*O*-benzil-2,3-bisz-*O*-(tetrahidropirán-2-il)- α -D-galaktopiranozid (**8**) előállítása

A koronagyűrű kialakításához szükség volt a THP védőcsoportok eltávolítására, amelyet száraz metanolban, katalitikus mennyiségű *p*TsOH jelenlétében végeztem (**5. ábra**). Kromatográfiás tisztítás után jutottam a **9** vegyülethez, amit ^1H -NMR spektruma alapján azonosítottam.



5. ábra. A **9** vegyület előállítása

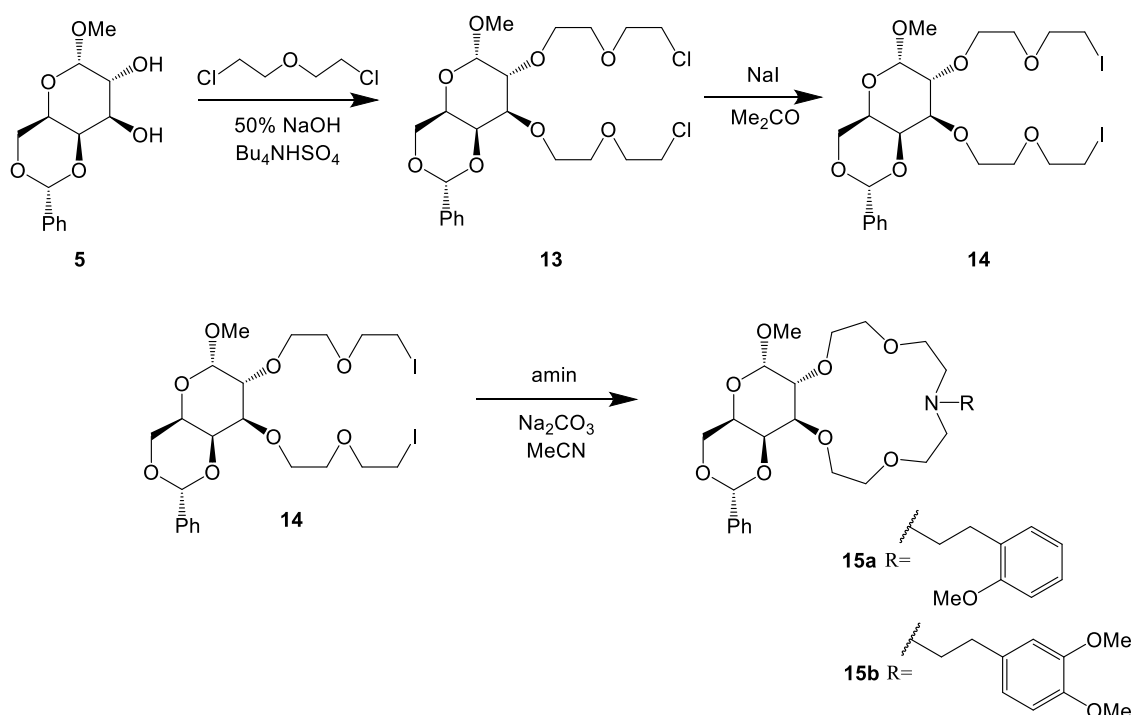
Ezután következhetett a koronagyűrű kialakítása a kutatócsoportban kidolgozott módszer szerint. A háromlépéses szintézis során először bisz-(2-klóretil)-éterrel kialakítottam a **10** biszklór-podánst, amit a következő lépésben vízmentes nátrium-jodiddal Finkelstein-reakcióba vittem.



6. ábra. A **12** lariat éter makrogyűrűjének kialakítása

A keletkezett **11** biszjód-származékot ezután 3-aminopropán-1-ollal száraz acetonitrilben reagáltattam nátrium-karbonát jelenlétében. A nyersterméket kromatográfiásan tisztítottam, így állt elő a **12** vegyület 26%-os termeléssel (**6. ábra**).

Kutatócsoportunkban korábban legtöbbször hidroxipropil, illetve metoxipropil oldalkarral szintetizáltak koronaétereket, ám az utóbbi években kiderült, hogy több esetben is jó szelektivitást váltanak ki az aromás gyűrűn metoxicsoportot tartalmazó fenil-etil oldalláncot tartalmazó koronavegyületek is.



7. ábra. 2-metoxi-feniletil (**15a**) illetve 3,4-dimetoxi-feniletil (**15b**) oldalkarral rendelkező koronaéterek előállítása

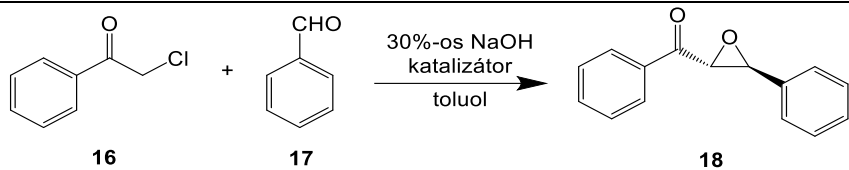
A szintézis alapanyaga a már bemutatott **5** benzilidén-galaktopiranozid volt, melyet a már ismertett háromlépéses módszerrel alakítottam a kívánt koronavegyületekké. Az **5** galaktozidot kétszeres *O*-alkilezést követő klór-jód cserével alakítottam a **14** biszjód-podánszá. Az utolsó lépésben a gyűrűzárást 2-(2-metoxifenil)-etilaminnal, valamint 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilaminnal végeztem el. Oszlopkromatográfiás tisztítás után a **15a** vegyületet 61%-os, a **15b** vegyületet 55%-os hozammal sikerült előállítanom (**7. ábra**).

Az új katalizátorokat (**12**, **15a-b**) olyan folyadék-folyadék, illetve szilárd-folyadék kétfázisú, fázistranszfer reakciókban teszteltem, melyeket a kutatócsoportban már jó enantioszelektivitással valósítottak meg. A modellreakciókban 10 mol% katalizátort alkalmaztam, a reakciók nyerstermékeit preparatív VRK segítségével tisztítottam, majd királis HPLC segítségével határoztam meg az

enantiomerfelesleget. Az eredményeket tartalmazó táblázatokban referenciaként feltüntettem a **2** katalizátor által korábban elért értékeket is.

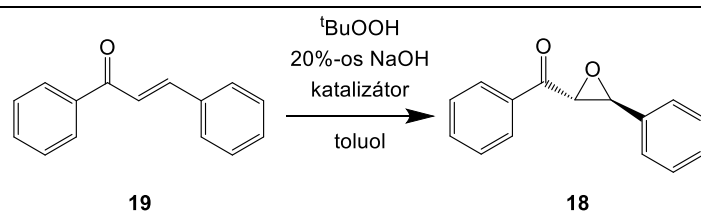
Az α -klóracetofenon (**16**) és benzaldehid (**17**) Darzens-kondenzációja toluol és 30%-os NaOH kétfázisú rendszerben zajlott (**1. táblázat**). Elmondható, hogy mind a **12**, mind pedig a **15a** katalizátor jó termeléssel szolgáltatva a **18** terméket, azonban az elért enantiomerfelesleg a jobban teljesítő **15a** koronaéter esetében is csak 27% volt. Az új koronavegyületek hasonló eredményt értek el, mint a **2** makrociklus.

1. táblázat. 2-klóracetofenon (**16**) és benzaldehid (**17**) Darzens-kondenzációs reakciója

			
Katalizátor	Termelés (%)	Reakcióidő (h)	ee (%)
2	94	1	28
12	78	1	23
15a	77	1	27

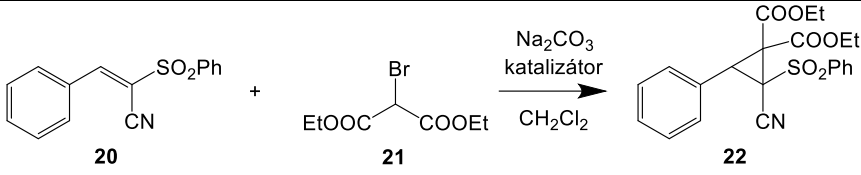
A második folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben zajló reakció, amit vizsgáltam, a *transz*-kalkon (**19**) epoxidációja volt, mely toluol és 20%-os NaOH rendszerében zajlott. Az oxidálószer *tert*-butilhidroperoxid volt. A **2. táblázatból** látható, hogy a két katalizátor eltérően viselkedett, a **12** vegyület esetében 79%-os hozam mellett 68%-os enantiomerfelesleggel képződött a **18** epoxiketon, míg a **15a** lariat éter jobb termelést, de sokkal rosszabb enantiomerfelesleget (6%) eredményezett. A **12** koronaéter enantiomerfelesleg tekintetében a **2** vegyületet is túlszárnyalta.

2. táblázat. *transz*-kalkon (**19**) epoxidációja

			
Katalizátor	Termelés (%)	Reakcióidő (h)	ee (%)
2	77	4,5	18
12	79	72	68
15a	95	48	6

Szilárd-folyadék fázistranszfer katalitikus körülmények között is kipróbáltam a **15a** és **15b** vegyületeket, többek közt az (*E*)-3-fenil-2-(fenilszulfonil)-akrlnitril (**20**) és dietil-brómmalonát (**21**) Michael-iniciált gyűrűzárási (*Michael-initiated ring closure* - *MIRC*) reakciójában, ami viszonylag új modellreakcióknak tekinthető kutatócsoportunkban. A reakció száraz diklórmetánban 2 ekvivalens nátrium-karbonát jelenlétében zajlott. Az eredményeket a **3. táblázat** tartalmazza.

3. táblázat. (*E*)-3-fenil-2-(fenilszulfonil)-akrlnitril (**20**) és dietil-brómmalonát (**21**) MIRC-reakciója

			
Katalizátor	Termelés (%)	Reakcióidő (h)	ee (%)
2	85	24	62
15a	95	24	76
15b	93	24	80

A reakcióban mindkét makrociklus kitűnő termeléssel szolgáltatta a **22** terméket és az elért enantiomerfelesleg is hasonló volt (76%, illetve 80% ee). Ebben az esetben a **15b** vegyület bizonyult kissé hatásosabbnak, míg a **2** katalizátor korábbi eredményei mindkét vizsgált szempontból elmaradnak az új vegyületekéhez képest.

Összefoglalva az eredményeket, sikeresen szintetizáltam 3 új galaktózalapú makrociklust (**12**, **15a-b**), egyet 4,6-di-*O*-benzil védőcsoporttal ellátva, kettőt pedig helyettesített feniletil oldalkarokkal. Az új katalizátorok a vizsgált folyadék-folyadék kétfázisú reakciókban jó termelés (77-95%) mellett változó ee értékkel (6-68%) eredményezték a termékeket. Vizsgáltam még egy, a csoportunkban újnak számító szilárd-folyadék rendszerben lezajló reakciót is, amelyben újonnan előállított katalizátoraink kitűnő termelést (93-95%) és jó enantiomerfelesleget (76-80%) értek el.

Irodalomjegyzék

- [1] R. G. Chapman, J. C. Sherman; *Tetrahedron* **1997**, (53), 15911-15945.
- [2] H. Weicker, K. D. Bachmann, R. A. Pfeiffer, J. Gleiß; *Deutsche Medizinische Wochenschrift* **1962**, (87), 1597-1607.
- [3] S. Hanessian: Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach, *Pergamon Press*, Oxford, **1983**.
- [4] S. Hanessian; *Aldrichimica Acta* **1989**, (22), 3-14.
- [5] R. L. Whistler, M. L. Wolform: Methods in Carbohydrate Chemistry Vol I., *Academic Press*, New York and London, **1962**.

- [6] P. Bakó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich; *Periodica Polytechnica* **2015**, (59) 51-58.
- [7] P. Bakó; L. Tóke; *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **1995**, (23), 195-201.

N-METILAMINOSAVAK REAKCIÓJA HIPOKLÓROSSAVVAL: KINETIKA ÉS MECHANIZMUS

Simon Fruzsina^a, Kiss Eszter^a, Szabó Mária^a, Fábíán István^{a,b}

^aSzervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Debreceni Egyetem, Debrecen, Egyetem tér 1., Magyarország, 4032

^bMTA-DE Redoxi- és Homogén Katalitikus Reakciók Mechanizmusa Kutatócsoport, Debreceni Egyetem, Debrecen, Egyetem tér 1., Magyarország, 4032

A hipoklórossav és az aminosavak reakciójában *N*-klóraminosavak keletkeznek. A klóraminok kémiai két területen kiemelkedő jelentőségű. Egyrészt a vizeket szennyező vírusok, gombák és baktériumok elpusztítására főként klórt vagy hipoklórossavat használnak [1,2]. A vizekben jelenlévő ammónia és szerves aminok az előzőekben említett fertőtlenítőszerekkel lejátszódó reakcióban *N*-klóraminokat eredményeznek. Ezek a vegyületek kisebb hatékonysággal, de szintén képesek az említett mikroorganizmusok és vírusok eltávolítására. Másrészt biológiai szerepük is fontos. Az élő szervezetben lévő kloridion és hidrogén-peroxid mieloperoxidáz enzim által katalizált reakciójában hipoklórossav képződik, ami fehérjékkel, peptidokkal, aminosavakkal reagál és szintén *N*-klóraminok megjelenését eredményezi. A hipoklórossavnak és a klóraminoknak is meghatározó funkciója van a szervezet gyulladásokkal szembeni védelmében [3]. Korábbi kutatási eredmények alapján a lehetséges reakcióutak közül a termék az aminosav deprotonált és a HOCl protonált formája közötti reakcióban képződik (1) [4].



Az irodalomban viszonylag kevés biztos eredményt találunk az *N*-klóraminosavak képződésével és bomlásával kapcsolatban. Ezért 17 fehérjealkotó aminosav hipoklórossavval lejátszódó reakciójában részletes kinetikai vizsgálatokat végeztünk pH = 3 - 13 közötti tartományban. A kéntartalmú aminosavak reakcióit nem vizsgáltuk, ugyanis előzetes kísérleteink teljes mértékben összhangban voltak a korábbi irodalmi eredményekkel.

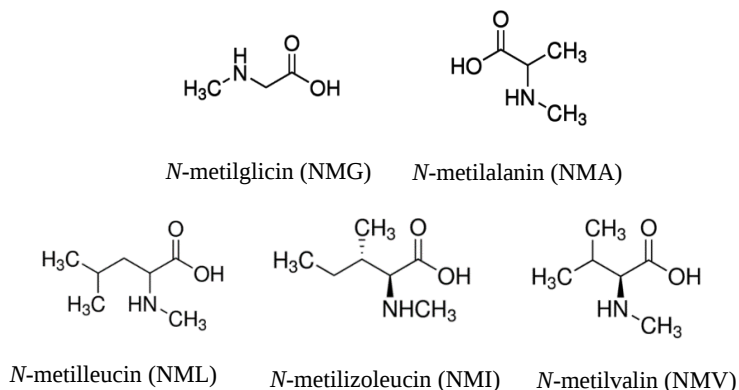
A klóraminok a gyors képződésüket követően egy viszonylag lassú folyamatban elbomlanak. A bomlási reakció során keletkező termékeknek alapvető jelentősége van a *N*-klóraminosavakhoz rendelhető élettani hatások értelmezésében. Részletes kinetikai vizsgálatokat végeztünk az α -alaninból, illetve az elágazó láncú aminosavakból keletkező *N*-klóraminosavak bomlására vonatkozóan és a folyamat során keletkező termékeket is azonosítottuk. Az *N*-klórozott elágazó láncú aminosavak

bomlása az *N*-klór- α -alaninnal összehasonlítva eltérő kinetikai sajátságokat mutat és a különbség minden bizonnyal az eltérő α -alkil-szubsztituenseknek köszönhető.

Emiatt érdekes kérdés az, hogy az aminocsoporton lévő egyik hidrogén közvetlen helyettesítése egy metil-csoporttal hogyan befolyásolja ezen reakciók lefutását.

Vizsgálataink fő célja ezért az volt, hogy részletesen tanulmányozzuk a hipoklórossav és az *N*-metil-szubsztituált aminosavak közötti reakciókat és az eredményeket összehasonlítsuk a megfelelő fehérjealkotó aminosavakkal lejátszódó reakciók eredményeivel.

Ezek alapján a hipoklórossav és az *N*-metilglicin, az *N*-metilalanin, illetve az elágazó láncú aminosavak (leucin, izoleucin, valin) *N*-metilezett származékai között lejátszódó reakciók vizsgálatával foglalkoztunk. A gyorsan végbemenő folyamatok a megfelelő szerkezetű *N*-klór-*N*-metilaminosavak képződését eredményezik, amit *stopped-flow* módszer segítségével követtünk.



1. ábra. A vizsgált *N*-metilaminosavak szerkezeti képlete.

Eredményeink alapján kijelenthető, hogy a kezdeti aminosav-származék koncentráció növelésével lineárisan nő a sebességi állandó értéke. A reakciósebességi együtthatók illesztése origóból induló egyenest ad, tehát a reakció az adott *N*-metilaminosavra nézve elsőrendű. Megállapítottuk, hogy a klóramin képződésének sebessége nem függ az alkalmazott HOCl koncentrációtól és a kinetikai görbék egy exponenciális tagot tartalmazó összefüggéssel illeszthetők, vagyis hipoklórossavra nézve szintén elsőrendű a folyamat, így a reakció bruttó másodrendű összefüggéssel definiálható:

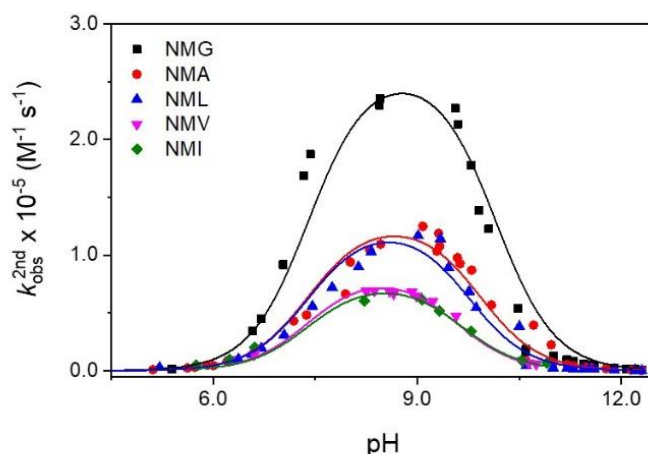
$$\frac{dc_{\text{NCAA}}}{dt} = k_{\text{obs}}^{2\text{nd}} c_{\text{HOCl}} c_{\text{AA}} \quad (2)$$

Pseudo–elsőrendű körülmények között az *N*-metilaminosavak és a hipoklórossav reakciója semleges pH-tartományban rendkívül gyors, *stopped-flow* módszerrel sem követhető. Ezért az aminosavszármazék kis feleslege mellett másodrendű körülményeket alkalmaztunk és így a kapott kinetikai görbéket a (3) összefüggéssel tudtuk illeszteni.

$$A = (\epsilon'_{\text{HOCl}} - \epsilon'_{\text{NCl}}) \frac{\Delta_0 [\text{HOCl}]_0}{[\text{AA}]_0 \exp(k_{\text{obs}}^{2\text{nd}} \Delta_0 t) - [\text{HOCl}]_0} + \epsilon'_{\text{NCl}} [\text{HOCl}]_0 \quad (3)$$

ahol Abs a mért abszorbancia, ε'_{HOCl} és ε'_{NCl} a hipoklórossav és az *N*-klór-*N*-metilaminosav látszólagos moláris abszorpciós együtthatója, $[HOCl]_0$ és $[AA]_0$ a hipoklórossav és az *N*-metilaminosav kiindulási koncentrációja, Δ_0 a $[HOCl]_0$ és $[AA]_0$ különbsége, a k_{obs}^{2nd} az adott *N*-klór-*N*-metilaminosav képződésének pH-függő másodrendű sebességi állandója.

A kapott másodrendű sebességi állandókat ábrázoltuk a pH függvényében (**2. ábra.**) és a (4) egyenlettel illesztettük, amiből a pH-független másodrendű sebességi állandók értékét határoztuk meg.



2. ábra. A k_{obs}^{2nd} változása a pH-függvényében.
 $c_{HOCl0} = 5,00 \times 10^{-4} \text{ M}$; $c_{AA0} = 7,50 \times 10^{-4} \text{ M}$; $I = 1,00 \text{ M (NaClO}_4\text{)}$; $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

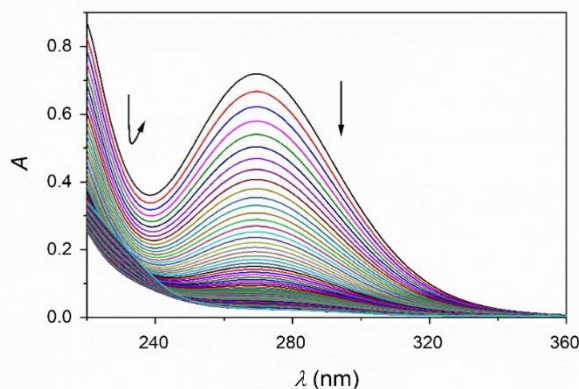
$$k_{obs}^{2nd} = k \frac{K_{AA}[H^+]}{(K_{AA} + [H^+])(K_{HOCl} + [H^+])} \quad (4)$$

Az **1. táblázatban** foglaltuk össze a képződés-kinetikai vizsgálatok során kapott eredményeinket, és összehasonlításként feltüntettük a nitrogén atomon nem szubsztituált aminosavak esetében kapott adatokat is. A reakció aktiválási paramétereinek meghatározására hőmérsékletfüggő kísérleteket végeztünk. A pH-független sebességi állandók értéke néhányszor $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, az egyetlen kivétel a glicin, ahol a metilcsoport jelenléte erősen növeli az aminocsoport bázicitását, ami így aktívabbá válik egy elektrofil reagenssel történő reakcióban. Az *N*-metilezett izoleucinban és valinban az alkilcsoportok valószínűleg a hipoklórossav támadását némileg szterikusan gátolják, amit a pH-független sebességi állandók értékéből láthatunk. Az aktiválási paraméterek esetében az elágazó láncú aminosavaknál figyelhető meg nagy növekedés. Ez a jelenség valószínűleg az *N*-metil-csoport és az alkil-oldallánc hipoklórossav által indukált pozitív induktív hatásának következménye az aktivált komplexben.

1. táblázat. A képződéskinetikai vizsgálatok eredménye.

Aminosav	$k \times 10^{-7} \text{ (M}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)}$	$\Delta S^\ddagger \text{ (J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}\text{)}$	$\Delta H^\ddagger \text{ (kJ mol}^{-1}\text{)}$	pK_{AA}
<i>N</i> -metilglicin	$14,7 \pm 0,4$	$-29,9 \pm 1,0$	$18,8 \pm 0,3$	$10,15 \pm 0,01$
glicin	3,94	-36,8	18,1	9,42
<i>N</i> -metilalanin	$4,29 \pm 0,09$	$-33,3 \pm 6,3$	$19,0 \pm 2,0$	$9,92 \pm 0,01$
alanin	2,91	-37,1	18,4	9,60
<i>N</i> -metilleucin	$2,89 \pm 0,07$	$3,7 \pm 1,7$	$31,2 \pm 0,5$	$9,76 \pm 0,01$
leucin	2,90	-73,1	7,73	9,49
<i>N</i> -metilizoleucin	$1,38 \pm 0,06$	$-10,1 \pm 2,8$	$27,8 \pm 0,9$	$9,65 \pm 0,05$
izoleucin	2,65	-59,0	12,3	9,46
<i>N</i> -metilvalin	$1,24 \pm 0,02$	$-17,0 \pm 2,8$	$26,1 \pm 0,9$	$9,57 \pm 0,01$
valin	3,35	-60,0	12,1	9,41

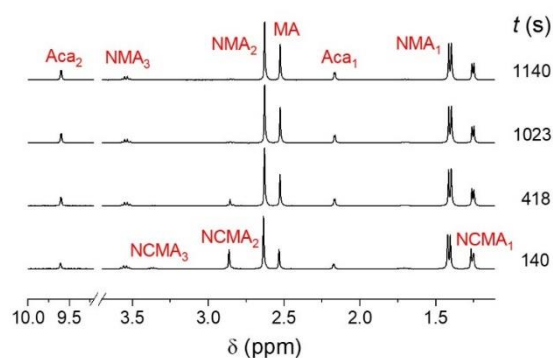
A gyors képződést követően a klóraminok viszonylag lassú folyamatban bomlanak, amit hagyományos spektrofotometriás módszerrel tudunk követni. A 3. ábrán saját kísérleteink alapján az *N*-metilalanin és a hipoklórossav összekeverését követő spektrális változása látható erősen lúgos közegben. 270 nm körüli hullámhossztartományban az abszorbancia időben monoton csökken, ami a klóramin bomlásával magyarázható, míg kisebb hullámhosszakon abszorbancia növekedést látunk, ami a bomlási reakció utáni lassú folyamathoz rendelhető. Az *N*-metilleucin, -izoleucin és -valin esetében a spektrális változások semleges és lúgos pH-tartományban is hasonló kinetikai viselkedést mutatnak.



3. ábra. Az *N*-klór-*N*-metilalanin (NCMA) bomlására jellemző spektrális változás.
 $C_{\text{NCMA}0} = 3,00 \times 10^{-3} \text{ M}$; $C_{\text{NCMA}0} = 3,00 \times 10^{-3} \text{ M}$; $[\text{OH}^-] = 5,00 \times 10^{-2} \text{ M}$; $I = 1,00 \text{ M (NaClO}_4\text{)}$;
 $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$; $\Delta t = 5 \text{ s}$; $t = 1000 \text{ s}$.

A bomlás során keletkező termékek azonosítására a spektrofotometriás módszerek nem alkalmasak, ezért $^1\text{H-NMR}$ méréseket végeztünk. Az 4. ábrán időfüggő $^1\text{H-NMR}$ spektrumok láthatók semleges közegben az *N*-klór-*N*-metilalanin bomlására vonatkozóan. A klóramin bomlik, a hozzá

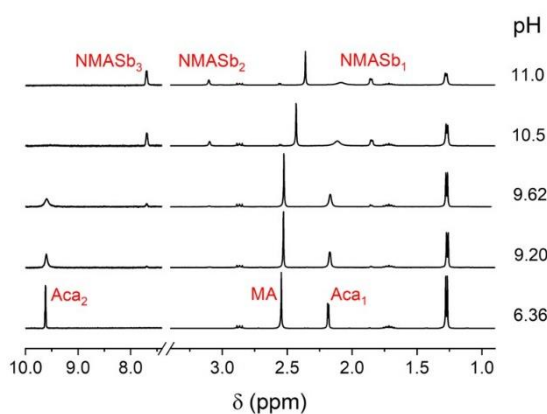
tartozó csúcsok intenzitása csökken és az idő előrehaladtával új jelek jelennek meg, amit független kísérletek alapján az acetaldehidhez és a metilaminhoz rendeltünk. Az eredmények az *N*-metilleucin, -izoleucin és –valin rendszerekkel teljesen analógok.



4. ábra. Az N-klór-N-metilalanin bomlása során kapott ¹H-NMR spektrumok különböző reakcióidőknél.

$$c_{\text{NMA}0} = 3,00 \times 10^{-3} \text{ M}; c_{\text{NCMA}0} = 3,00 \times 10^{-3} \text{ M}; \text{pH} = 7,31, T = 25,0 \text{ } ^\circ\text{C}.$$

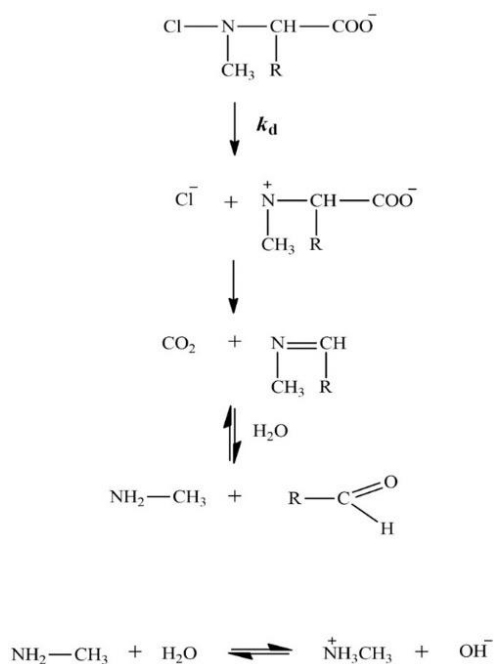
A pH-növelésével új csúcsok jelennek meg a spektrumban, ami a megfelelő aldehid és a metilamin reakciójában keletkező Schiff-bázishoz rendelhető. Ennek a terméknek a keletkezését független kísérlettel is alátámasztottuk, ahol magát az aldehidet reagáltattuk metilaminnal (**5. ábra**). A pH-növelésével az aldehidhez rendelhető jelek eltűntek, míg a metilamin jele eltolódott, és ezzel párhuzamosan megjelentek a Schiff-bázishoz rendelhető csúcsok. Ez azt jelenti, hogy egyensúlyi folyamatról van szó, ami a pH-val szabályozható.



5. ábra. Az acetaldehid és a metilamin reakciója a pH függvényében.

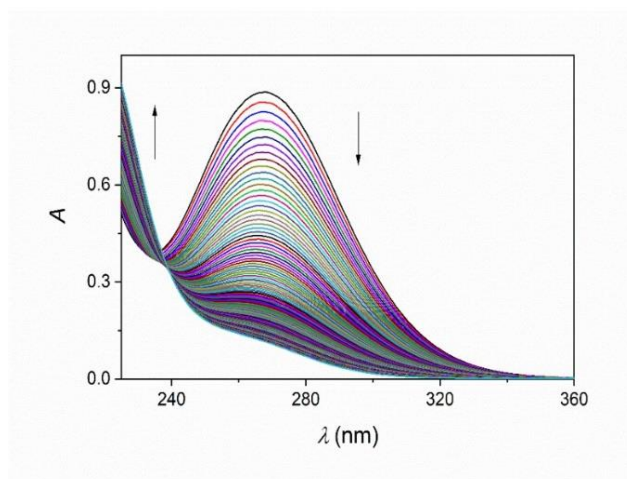
$$c_{\text{Aca}0} = 2,00 \times 10^{-2} \text{ M}; c_{\text{MA}0} = 2,00 \times 10^{-2} \text{ M}; T = 25,0 \text{ } ^\circ\text{C}.$$

Kísérleteinkkel összhangban tehát az *N*-klór-*N*-metil-alkil-szubsztituált aminok bomlására a 6. ábrán levő kinetikai modell írható fel. A nitrogén atomon lévő metil-csoport jelentősen növeli az α -szénatom bázicitását, ezáltal kedvezőtlené teszi a karbanion képződését. Azonban az *N*-metil- és az α -alkil-csoportok együttes elektronküldő hatása elősegíti a kloridion spontán eliminációját. Ezért az *N*-metil-szubsztituált aminosavak lényegesen gyorsabban bomlanak, mint az analóg fehérjealkotó aminosavak. Az ezt követő dekarboxilezés egy imint eredményez, ami egyensúlyban van a metilaminnal és a megfelelő szerkezetű aldehiddel.



6. ábra. *N*-klór-*N*-metil-alkil-szubsztituált aminok bomlásának vázlatos mechanizmusa.

Az *N*-klór-*N*-metilglicin (NCMG) bomlása lúgos közegben eltérő sajátosságokat mutat. A 7. ábrán az NCMG bomlásának spektrális változása látható, ahol az abszorbancia csökkenés nagyobb hullámhosszakon a klóramin bomlásához rendelhető, ugyanakkor kisebb hullámhosszakon indukciós periódus figyelhető meg. A bomlásra jellemző elsőrendű sebességi állandókat 270 nm-en mért kinetikai görbék illesztésével kaptuk meg. A sebességi együtthatók lineáris hidroxidion koncentrációfüggést mutatnak, ahol a tengelymetszet megadja a semleges közegben lejátszódó reakció sebességi állandóját. A sebességi együtthatók értéke lényegesen kisebb, mint a többi rendszerben kapottak. Ez nagy valószínűséggel annak a következménye, hogy az NCMG-ben az α -szénatomon nincs elektronküldő alkilcsoport.



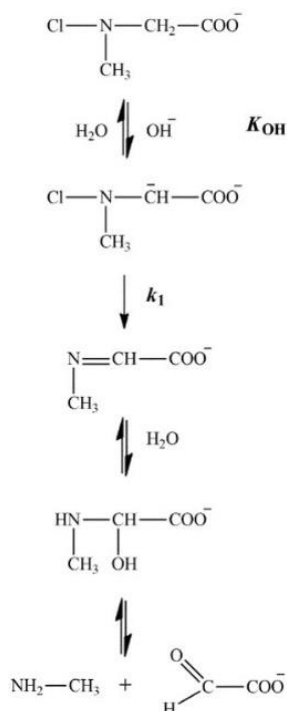
7. ábra. Az N-klór-N-metilglicin bomlására jellemző spektrális változás.

$C_{\text{NCMG}0} = 3,00 \times 10^{-3} \text{ M}$; $C_{\text{NCMG}0} = 3,00 \times 10^{-3} \text{ M}$; $[\text{OH}^-] = 5,00 \times 10^{-2} \text{ M}$; $I = 1,00 \text{ M (NaClO}_4\text{)}$;

$T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$; $\Delta t = 30 \text{ s}$; $t = 6000 \text{ s}$.

A kísérleti eredményeink megerősítik, hogy a bomlás két versengő reakció útvonalon keresztül történik. $^1\text{H-NMR}$ kísérletek alapján bizonyítottuk, hogy az NCMG bomlása során pH-tól függetlenül keletkezik metilamin az előzőekben bemutatott rendszerekhez hasonlóan. A pH növelésével itt is megjelennek a Schiff-bázishoz rendelhető jelek, viszont aldehidhez tartozókat nem találunk. Független kísérletek alapján megállapítottuk, hogy ebben a rendszerben lúgos közegben nem a megfelelő aldehid, vagyis a formaldehid, hanem glioxalátion képződik, ami a metilaminnal alkotja a Schiff-bázist.

Ezek alapján a hidroxidion által katalizált reakcióban egy karbanion képződik, majd a sebességhatározó lépésben egy kloridion lehasadása történik. Ezt követően az egyensúly gyorsan beáll a Schiff-bázis és a végtermékek között (**8. ábra**).



8. ábra. Az NCMG bomlásának vázlatos mechanizmusa lúgos körülmények között.

- [1] G. C. White, **1992** *Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants*. Van Nostrand Reinhold, New York.
- [2] M. Deborde, U. von Gunten, **2008** Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment Kinetics and mechanisms: A critical review. *Water Res.* 42, 13-51.
- [3] J. M. Pullar, M. C. M. Vissers, C. C. Winterbourn, **2000** Living with a killer: The effects of hypochlorous acid on mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 275, 259-266.
- [4] X. L. Armesto, M. Canle, M. V. Garcia, M. Losada, J. A. Santaballa, **1994** N reactivity vs O reactivity in aqueous chlorination. *Int. J. Chem. Kinet.* 26, 1135-1141.

Az anyagi forrásért köszönetet mondok az OTKA K 124983 számú pályázatnak.

A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00008 számú projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült.



A publikáció, illetve az annak keretében ismertett tudományos eredmény a Richter Gedeon Nyrt. által létrehozott Richter Gedeon Talentum Alapítvány (székhely: 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.) támogatásával, „Richter Gedeon PhD Ösztöndíj” keretében készült.



RICHTER GEDEON

TIOLOK ÉS SZÁRMAZÉKAIK ELŐÁLLÍTÁSA ELEMI KÉNNEL ELEKTRONHIÁNYOS KETTŐS KÖTÉST TARTALMAZÓ VEGYÜLETEKBŐL

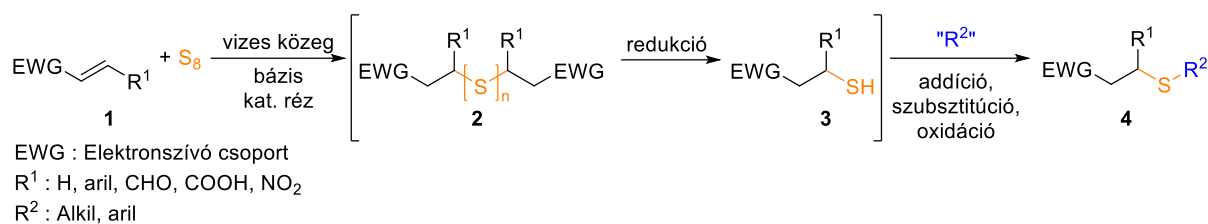
Szabó Renáta^{a,b}, Németh András György^{a,b}, Ábrányi-Balogh Péter^{a,b}

^a*Természettudományi Kutatóközpont, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport,
1117 Budapest Magyar Tudósok körútja 2.*

^b*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
1111 Budapest Műegyetem rakpart 3.*

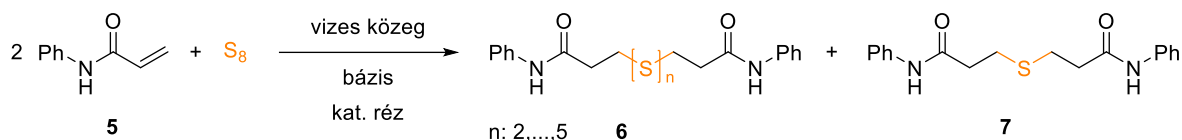
A multikomponensű reakciók fontos részét képezik a modern szerves szintetikus kémia eszköztárának. Ezek a reakciók *one-pot* körülmények között megvalósított átalakítások, amelyekben legalább három kiindulási komponens a reakció kezdetétől jelen van a reaktortérben, és mindegyik részben vagy teljesen beépül a termékbe. Segítségükkel komplex szerkezetek alakíthatók ki akár egy preparatív lépésben, illetve alkalmasak lehetnek környezetbarát, jobb atomhatékonyságú és biztonságosabb alternatívát nyújtani, mint a korábban kidolgozott szintetikus eljárások. Amennyiben ezekben a reakciókban a természetben nagy mennyiségben előforduló, nem toxikus és könnyen kezelhető elemi kén alkalmazására kerül sor, kiválthatóak veszélyes és mérgező reagensek, továbbá még inkább fokozni lehet a reakciók atomhatékonyságát [1-3]. Kutatócsoportunkban korábban már több elemi ként tartalmazó multikomponensű reakciót kidolgoztak. Hatékonyan állítottak elő változatos szerkezetű tioamidokat [4-5], valamint *O*-tiokarbamátok és ditiokarbamátok szintézisét is megvalósították [6]. Emellett sikeresen fejlesztettünk egy vizes közegű áramlásos kémiai, illetve egy kromatográfia mentes multikomponensű eljárást is tiokarbamidok előállítására. A kutatócsoport eddigi eredményeire és hagyományaira építve figyelmünk középpontjába a vizes közegű, elemi kénrel megvalósítható multikomponensű reakciók kerültek.

Ezekről az alapokról indulva célul tűztam ki egy új réz-katalizált vizes közegű pseudo-multikomponensű reakció kidolgozását elektronhiányos kettős kötést tartalmazó vegyületekből **(1)** és elemi kénből kiindulva poliszulfán intermediereken **(2)** keresztül tiolok **(3)** előállítására. A multikomponensű reakcióban kapott poliszulfánokat **(2)** *egy-üst* reakcióban alakítottam tiolokká **(3)**, amelyekből további *egy-üst* eljárásban addíciós, szubsztitúciós és oxidációs reakciókban széles szerkezeti diverzitású kéntartalmú származékokat **(4)** állítottam elő **(1. ábra)**.



1. ábra. A kidolgozott eljárás általános sémája tiolok (3) és származékaik (4) előállítására

A témához kapcsolódó korlátozott mennyiségű szakirodalmat áttekintve, először különböző elektronhiányos kettős kötést tartalmazó vegyületek reakcióját vizsgáltam elemi kénnel. Előzetes eredmények alapján a reakciókat vizes közegben, bázikus körülmények között, réz katalizátor jelenlétében valósítottam meg. A reagensek oldódásának elősegítésére a reakcióelegyhez acetonitrilt adtam segédoldószerként. A reakciókat 0,17 mmol-os méretben végeztem el, a konverziót és a keletkező termékeket minden esetben HPLC-MS segítségével vizsgáltam. Előkísérleteim során összesen 10 vegyületet próbáltam ki (vinil-szulfon, elektronszívott aromás olefinek, α,β -telítetlen oxovegyületek, akril-származékok), melyek közül a 2-nitrokalkonnal, valamint fahéjaldehiddel a szakirodalomban ismert szubsztituált benzotiofén[7], illetve tiofén keletkezett [8]. *N*-fenilakrilamiddal egy HPLC-MS-sel jól elemezhető, tiszta spektrumot kaptam a kívánatos poliszulfánok (6) és a melléktermék szimmetrikus tioéter (7) elegyéről, így ezen a modellvegyületen végeztem el a reakciókörülmények optimalizálását (2. ábra).



2. ábra. Az optimalizálás modellreakciója

Vizsgáltam a reakció szelektivitására ható paramétereket, mely során a célom az volt, hogy az *N*-fenilakrilamid (5) és az elemi kén reakciójában visszaszorítsam a szimmetrikus tioéter (7) mennyiségét, és ezzel párhuzamosan elősegítsem a poliszulfánok (6) keletkezését. Elsőként a bázis hatását vizsgáltam a termékelegy tioéter–poliszulfán arányára nézve. A mennyiségi meghatározást a termékelegyből vett HPLC-MS minta tömegspektruma alapján a tioéter és a poliszulfánok relatív jelintenzitásának összehasonlításával végeztem el. A kvantitatív meghatározás alapja, hogy a vizsgált komponensek szerkezetükben, hidrofobicitásukban, bázicitásukban, töltésükben – melyek a mért jel intenzitását befolyásolni képesek – nagyon hasonlóak. Az **1. táblázatból** megállapítható, hogy a legjobb eredményt, 2%-os tioéter arányt *N*-etil-piperidin jelenlétében sikerült elérnem. Érdeemes megemlíteni, hogy a poliszulfánok keletkezése majdnem teljesen visszaszorult nátrium-hidroxid és nátrium-szulfid jelenlétében, amelyeknél 98%, illetve 94%-os arányban keletkezett a 7 szimmetrikus tioéter. Második

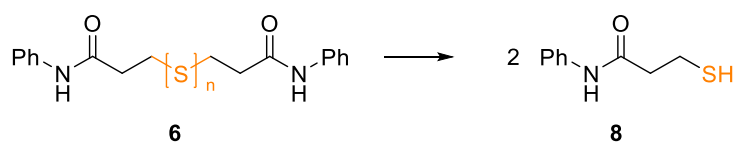
lépésben különböző réz katalizátorok, illetve ligandumok hatását vizsgáltam. A HPLC-MS eredmények alapján a réz katalizátor és a ligandum minősége nem befolyásolta a reakció szelektivitását. Fontos megjegyezni, hogy a spektrumok alapján réz katalizátor hiányában ugyanolyan termékösszetételhez jutottam, mint katalizátor jelenlétében. Meghatároztam a reakcióhoz szükséges bázis, illetve kén mennyiségét is. Három ekvivalensnél kevesebb kén alkalmazása nem elegendő a teljes konverzió eléréséhez. *N*-Etil-piperidinből viszont 7,5 ekvivalens helyett 2 ekvivalens alkalmazása mellett is 2%-on tartható a tioéter keletkezése. A reakció szelektivitása 100 °C-on nem változott számottevően, ugyanakkor 60 °C-on csak gyenge konverziót sikerült elérnem.

1. táblázat. A reakció paramétereinek hatása a konverzióra és a szelektivitásra

Sorszám	Bázis	Kén mennyisége [ekv]	Hőmérséklet [°C]	Tioéter–poliszulfán arány ^a 7:6 [%]
1^{b,c,d}	<i>N</i>-Etil-piperidin	3	80	2:98
2	K ₃ PO ₄	3	80	14:86
3	Trietil-amin	3	80	18:82
4	DIPEA	3	80	35:65
5	PMDTA	3	80	56:44
6	NaOH	3	80	98:2
7	Na ₂ S	3	80	94:6
8	Na ₂ S	—	80	komplex termékelegy
9 ^e	Cs ₂ CO ₃	3	80	komplex termékelegy
10 ^f	Egyéb bázisok	3	80	nincs reakció
11	<i>N</i> -Etil-piperidin	3	60	nincs teljes konverzió
12	<i>N</i> -Etil-piperidin	3	100	3:97
13	<i>N</i> -Etil-piperidin	2	80	nincs teljes konverzió

^aReakciókörülmények: **5** (0,17 mmol); **S₈** (0,51 mmol); bázis (1,28 mmol); CuI (0,034 mmol); 1,10-fenantrolin (0,034 mmol); víz:acetonitril (9:1; 2 ml); 80 °C; 1,5 óra. ^bAlkalmazott réz katalizátorok: CuCl₂; CuSO₄; Cu(acac)₂; Cu(OAc)₂; réz katalizátor nélkül. ^c Alkalmazott ligandumok: 2,2'-bipiridin; ligandum nélkül. ^{c d} Bázis optimalizálás: 5; 3; 2 ekvivalens *N*-etil-piperidin. ^e TBAOH. ^f *N*-metil-morfolin; DABCO; DMAP; urotropin; piridin; TMEDA.

Miután vizsgáltam a poliszulfánok szelektív előállításának körülményeit, olyan redukálószer kerestem, amellyel szelektíven tiolokat (**8**) tudok előállítani (**3. ábra**).



3. ábra. A poliszulfánok (**6**) redukciója tiollá (**8**)

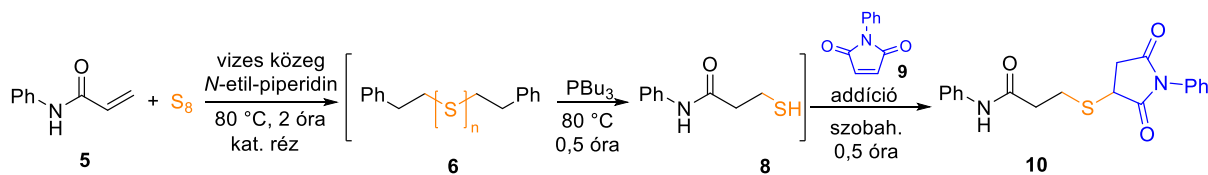
A redukciót *egy-üst* reakcióban végeztem el és HPLC-MS segítségével figyeltem a reakció előrehaladását. Triciklohexilfoszfin (PCy₃) és nátrium-borohidrid–metanol keverék alkalmazásával sikertelen volt a redukció, nem keletkezett a **8** tiol (**2. táblázat**). Trisz(2-karboxietil)foszfin (TCEP) esetében a reakcióelegy pH-ja savas tartományba került, így a redukált tiol részben diszulfiddá alakult. Ennek oka, hogy alacsonyabb pH-n a keletkezett tiolok nem stabilak, oxigén jelenlétében diszulfiddá oxidálódnak [9]. Trifenilfoszfin jelenlétében (PPh₃) sem a várt tiol, hanem szelektíven diszulfid keletkezett. Tributilfoszfinnal (PBu₃) azonban szelektíven jutottam a kívánt **8** tiolhoz. Érdeemes megemlíteni, hogy a tributilfoszfinnal végzett redukcióban 7,5 ekvivalensnél kevesebb *N*-etil-piperidin hozzáadása során a tiol és a diszulfid keverékét kaptam, feltehetően az alacsonyabb pH miatt. Emiatt, bár az első reakciólépéshez kevesebb bázis is elegendő, mégis érdemes 7,5 ekvivalens *N*-etil-piperidint használni a polisulfánok előállításához.

2. táblázat. Redukálószeres vizsgálat a **8** tiol előállítására

Sorszám	Redukálószer	Eredmény ^a
1	NaBH ₄ – MeOH vagy PCy ₃	nem keletkezett a várt tiol
2	TCEP	diszulfid és tiol keveréke keletkezett
3	PPh ₃	szelektíven diszulfid keletkezett
4	PBu₃	szelektíven tiol keletkezett

^aReakciókörülmények: **6** (0,17 mmol); redukálószer (0,51 mmol); víz:acetonitril (9:1; 2 ml); 80 °C; 15 perc.

A kísérleti paraméterek vizsgálata során alkalmazott réz katalizátorok és ligandumok azonos szelektivitással szolgáltatták a **6** polisulfánokat (**1. táblázat**, 1. sor). Ezeket a kísérleteket nagyobb, 0,5 mmol-os méretben is megismételtem és a redukció során keletkezett **8** tiolt izoláltam. A célom az volt, hogy termelés adatok alapján ki tudjam választani az optimális réz-katalizátort és ligandumot. A feldolgozást és tisztítást követően tiszta anyagot kaptam termékül, azonban az eredményeket nem tudtam reprodukálni. A termelések jelentősen szórtak, melynek oka lehet, hogy **8** tiol a feldolgozás és tisztítás körülményei között nem stabil. Emiatt úgy döntöttem, hogy a tiolt izolálás nélkül használok fel aszimmetrikus tioéter előállítására, és így optimalizálom a háromlépéses *egy-üst* eljárást. Először kereső reakciókat végeztem, hogy megtaláljam azt a reagenst, amellyel szelektíven, teljes konverzióval és rövid reakcióidővel tudok tioétert előállítani. A legmegfelelőbb vegyületnek az *N*-fenil-maleimid (**9**) bizonyult, amellyel fél óra alatt szobahőmérsékleten szelektíven keletkezett a várt termék (**10**, **4. ábra**). A **10** tioétert a feldolgozást követően normál fázisú oszlopkromatográfiával tisztítottam. Az *N*-fenil-maleimid vizes közegben gyűrűfelnnyílással járó reakcióban hidrolizál, ezért a reakciókat minél kevesebb víz jelenlétében, víz:acetonitril 1:9 arányú elegyében végeztem el. Ilyen körülmények között nem figyeltem meg sem a reagens, sem a termék hidrolízisét.



4. ábra. A tiol előállítás körülményeinek optimalizálása *N*-fenil-maleimiddel (5) egy-üst reakcióban

A vizsgált réz katalizátorok közül a legjobb, 77%-os termelést – mely három, átlagosan 92 %-os termelésű preparatív lépésnek felel meg – CuCl₂ jelenlétében kaptam 1,10-fenantrolint alkalmazva ligandumként (3. táblázat). Réz-klorid mellett 2,2'-bipiridinnel 72%-os termelést értem el, míg ligandum hozzáadása nélkül a termelés 40%-ra esett vissza. Elvégeztem a reakciót réz katalizátor nélkül is, mely szintén 40%-os termeléssel szolgáltatta az előállítani kívánt tioétert.

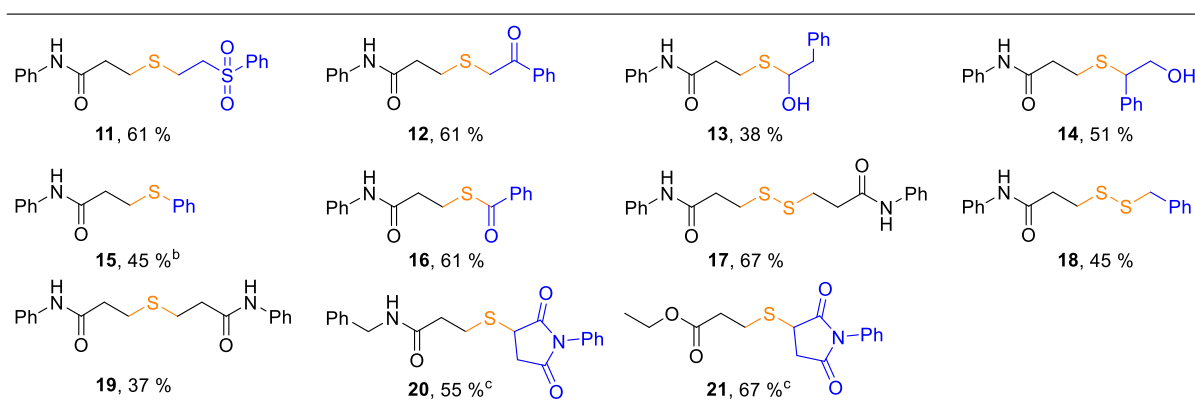
3. táblázat. Optimalizálás az izolált termelésekkel

Sorszám	Réz katalizátor	Ligandum	Termelés ^a [%]
1	CuI	1,10-fenantrolin	68
2	CuCl₂	1,10-fenantrolin	77
3	CuSO ₄	1,10-fenantrolin	63
4	Cu(OAc) ₂	1,10-fenantrolin	70
5	Cu(acac) ₂	1,10-fenantrolin	46
6	CuCl ₂	2,2'-bipiridin	72
7	CuCl ₂	–	40
8	–	–	40

^aReakciókörülmények: 5 (0,50 mmol); S₈ (1,50 mmol); *N*-etil-piperidin (3,75 mmol); réz katalizátor (0,10 mmol); ligandum (0,10 mmol); víz:acetonitril (1:9; 2 ml); 80 °C; 1,5 óra. Redukció: PBu₃ (1,50 mmol); 80 °C; 0,25 óra. Addíció: 9 (0,60 mmol); szobahőmérséklet; 0,5 óra.

Terveim között szerepelt a kidolgozott tiol előállítás összekapcsolása az irodalomban ismert tiolokra jellemző addíciós, szubsztitúciós és oxidációs reakciókkal egy-üst eljárásban, valamint a kiterjesztés elvégzése további elektronhiányos kettős kötést tartalmazó vegyületekkel (5. ábra). Ezek a reakciók szobahőmérsékleten, fél óra alatt teljes konverzióval lejátshódtak. Az ismertetett módszerrel előállított 8 tiolt (vinilszulfonil)benzollal, illetve 2-bróm-1-feniletanonnal reagáltatva a 11 és 12 tioéterekhez jutottam, mindkét esetben 61%-os termeléssel. 2-Feniloxiránnal a szterikusan zsúfoltabb 13 és a kedvezőbb 14 S-alkil vegyületeket állítottam elő rendre 38%, valamint 51%-os termelésekkel. A 13 és 14 vegyület keverékét normál fázisú oszlopkromatográfiával elválasztottam és ¹H NMR méréssel igazoltam a szerkezetüket. Jódbenzollal 100 °C és 27 óra volt szükséges a 15 S-aril vegyület előállításához, melyet 45%-os termeléssel izoláltam. Benzoil-kloriddal a 16 S-acil származékot állítottam elő 61%-os termeléssel. A tiolt jóddal oxidálva 67%-os termeléssel jutottam 17 szimmetrikus diszulfidhoz. Szintén oxidációs reakcióban benzil-merkaptánnal a 18 aszimmetrikus szerkezetű

diszulfidot állítottam elő. *N*-Etil-piperidin helyett, nátrium-szulfidot alkalmazva bázisként 37%-os termeléssel állítottam elő a **19** szimmetrikus tioétert. *N*-fenilakrilamid mellett *N*-benzilakrilamiddal és etil-akriláttal is sikeresen állítottam elő polyszulfánokat, amelyeket redukálva és *N*-fenil-maleimiddel reagáltatva a **20-21** tioétereket izoláltam. *N*-benzilakrilamid esetében 55%-os, míg etil-akriláttal 67%-os termelést kaptam. A reakció során a nyerstermékeket normál vagy fordított fázisú oszlopokromatográfiával, illetve, ha szükséges volt, átkristályosítással is tisztítottam. Az irodalomban eddig nem ismert tioéterek szerkezetigazolása (^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS) folyamatban van.



^aReakciókörülmények: **5** (0,50 mmol); **S₈** (1,50 mmol); *N*-etil-piperidin (3,75 mmol); CuCl₂ (0,10 mmol); 1,10-fenantrolin (0,10 mmol), víz:acetonitril (9:1; 2 ml); 80 °C; 1,5 óra. Redukció: PBu₃ (1,50 mmol), 80 °C; 15 perc. Elektrofil „**R**” (1,00 mmol); szobahőmérséklet; 0,5 óra. ^b 100 °C, 27 óra ^c Víz:acetonitril (1:9; 2 ml).

5. ábra. A kidolgozott eljárás kiterjesztése

Fahéjaldehiddel az előkísérletek során 80 °C-on kén, *N*-etil-piperidin és katalitikus mennyiségű réz-jodid, illetve 1,10-fenantrolin jelenlétében megfigyeltem a **23**, a szakirodalomban is ismert tiofén keletkezését (**6. ábra**). Mivel csak alacsony konverziót tapasztaltam, a hőmérsékletet 100 °C-ra növeltem, ahol már 0,5 óra alatt teljes konverziót értem el a fahéjaldehidre (**22**) nézve. A reakcióelegyet feldolgoztam, a nyersterméket fordított fázisú oszlopokromatográfiával tisztítottam, így jutottam 32%-os termeléssel a **23** tiofénhez (**4. táblázat**). A 32%-os termelés az irodalomban ismertetett 1,5%-os termelésnél [8] jelentősen jobb, így a reakciót tovább optimalizáltam.



6. ábra. Tiofén (**23**) előállítása

Vizsgáltam a közeg, a katalizátor és a bázis hatását a reakció termelésére nézve (**4. táblázat**). Trietil-aminnal víz és acetonitril 9:1 arányú elegyében 27%-os termeléssel jutottam a **23** tiofénhez, tiszta vízben és réz-katalizátor nélkül azonban már 39%-os termeléssel izoláltam a várt terméket. Terveim között szerepel az eljárás további optimalizálása és a reakció kiterjesztése rokon szerkezetű vegyületekre, például fahéjsavészterekre.

4. táblázat. A **23** tiofén előállításának optimalizálása

Sorszám	Bázis	Oldószer	Hőmérséklet [°C]	Termelés ^a [%]
1	<i>N</i> -Etil-piperidin	víz:ACN 9:1	100	32
2	Trietil-amin	víz:ACN 9:1	100	27
4	<i>N</i> -Etil-piperidin	víz	100	22
3	Trietil-amin	víz	100	39
5	<i>N</i> -Metil-morfolin	víz	100	Nincs reakció
6	DABCO	víz	100	Gyenge konverzió
7 ^b	Egyéb bázisok	víz	100	Komplex termékelegy
8	Trietil-amin	víz	120	Komplex termékelegy
9 ^c	Trietil-amin	víz	90	29

^aReakciókörülmények: **22** (0,50 mmol); **S₈** (1,50 mmol); bázis (1,5 mmol); 0,5 óra; oldószer, hőmérséklet; ^b DIPEA, PMDTA. ^c1,5 óra reakcióidő.

Összefoglalásként elmondható, hogy sikeresen kidolgoztam egy új eljárást tiolok (**8**) és széles szerkezeti diverzitású kéntartalmú származékaik (**11-21**) előállítására. Az eljárás újdonsága az irodalomban eddig nem ismert, réz-katalizált vizes közegű pszeudo-multikomponensű reakció poliszulfánok (**6**) előállítására. A témában a kutatócsoport tervei között szerepel az eljárás alkalmazása további elektronhiányos telítetlenséget tartalmazó vegyületekre, illetve a módszer alkalmazhatóságának vizsgálata tiolok változatos szerkezetű *egy-üst* reakcióira. Továbbá munkám során egy irodalomban ismert, fahéjaldehidből (**22**) és elemi kénből kiinduló tiofén (**23**) előállítására szolgáló eljárást sikerült továbbfejlesztenem, és az irodalomban leírt termelést jelentősen növelnem.

- [1] T. B. Nguyen, *Adv. Synth. Catal.*, **2017** (359) 1066–1130.
- [2] W. Böhmer, A. Volkov, K. Engelmark Cassimjee, *Adv. Synth. Catal.*, **2020** (362) 1723–1723.
- [3] J. Liu, X. Feng, *Synlett*, **2020** (31) 211–222.
- [4] P. Ábrányi-Balogh, B. Volk, M. Milen, *Tetrahedron Lett.*, **2018** (59) 617–619.
- [5] M. Milen, P. Ábrányi-Balogh, A. Dancsó, G. Keglevich, *J. Sulfur Chem.*, **2012** (33) 33–41.
- [6] A. G. Németh, G. M. Keserű, P. Ábrányi-Balogh, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2019** (15) 1523–1533.
- [7] T. B. Nguyen, P. Retailleau, *Org. Lett.*, **2017** (19) 4858–4860.
- [8] E. B. Krein, Z. Aizenshtat, *J. Org. Chem.*, **1993** (58) 6103–6108.
- [9] F. J. Monahan, J. B. German, J. E. Kinsella, *J. Agric. Food Chem.*, **1995** (43) 46–52.

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek a rengeteg hasznos tanácsért, illetve segítségért, melyet számomra nyújtottak. A kutatás az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-1-I kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának Támogatásával készült.

ÁTMENETIFÉM-KATALIZÁLT KERESZTKAPCSOLÁSI ÉS C-H AKTIVÁLÁSI REAKCIÓK A 13 α -ÖSZTRON SORBAN

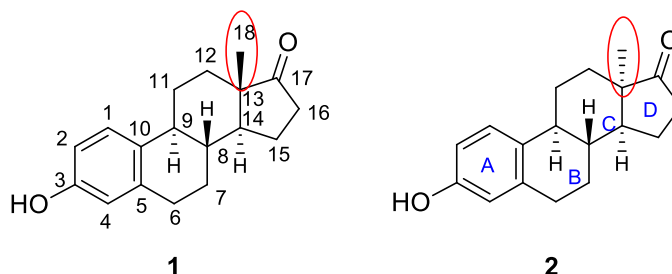
Traj Péter^a, Németh Anett^a, Dajcs Trisztán Sámuel^a, Mernyák Erzsébet^a

*^aSzegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar Szerves Kémiai Tanszék,
H-6720 Szeged, Dóm tér 8.*

Napjaink gyógyszerkutatásában egyre nagyobb figyelmet fordítanak a zöld kémia alapelvei betartásának. A halogénmentes reagensek és a hatékony energiaközlési módszerek alkalmazása, valamint a gyors, katalitikus eljárások háttérbe szorítják a korábbi, hagyományos preparatív kémiai folyamatokat. Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók az ezredforduló körül forradalmasították a szerves kémiát [1]. Olyan reakciók kivitelezése vált lehetővé, amelyek korábban nem, vagy csak rendkívül alacsony hozammal és szelektivitással voltak megvalósíthatók. Ezek között elterjedtek az aril-halogenidek palládium-katalizált C–C, C–N vagy C–P reakciói [1–4]. A katalitikus folyamatban lehetőség nyílik az aril-halogenid nukleofilekkel való szubsztituálására. Az utóbbi évtizedben azonban olyan eljárások kerültek előtérbe, amelyek nem aril-halogenidből, hanem valamilyen fenolészter származékából indulnak ki [5]. A fenolok karbamoil-, pivaloil- és szulfamoil származékai alkalmas kiindulási vegyületei lehetnek többféle átmenetifém-katalizált átalakításnak is. Amennyiben a kialakított funkció távozócsoportként viselkedik, többek között C(sp²)–C(sp²) kapcsolások játszódhatnak le. A szakirodalom szerint az említett fenolészterek Ni-katalizált Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakciókba vihetők [6,7]. A kapcsolásokban katalizátorként NiCl₂(PCy₃)₂-t, reagensként aril-boronsavakat, bázisként pedig K₃PO₄-ot, alkalmaznak. A boronsavak reagensként való széleskörű felhasználását számos előnyös tulajdonságuk indokolja: könnyen hozzáférhetők, alacsony toxicitásúak, vízzel és levegővel szemben meglehetősen stabilak. Az említett fenolészterek továbbá, C–H aktiválás útján, az aromás magban is szubsztituálhatók regioszelektíven, az irányító csoport minőségétől függően.

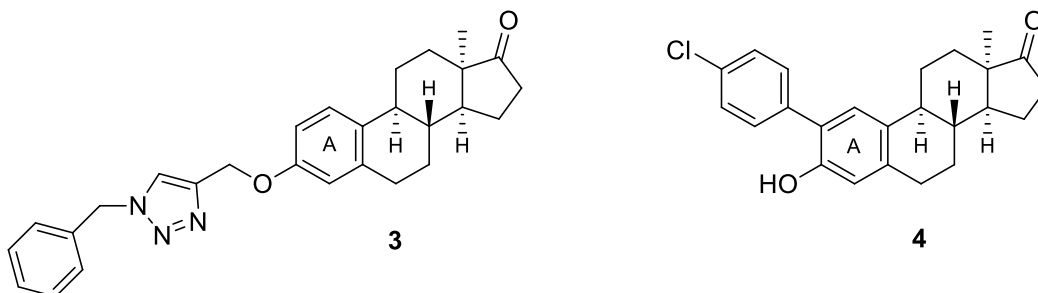
Az orvostudomány egyik legdinamikusabban kutatott területe a rákos betegségek kezelése, gyógyítása. A női reproduktív rendszeri tumoros megbetegedések évente számos áldozatot követelnek, ezért alapvető fontosságú az olyan tumorelleses szerek kifejlesztése, amelyek ezen betegségekre hatékony gyógyítást eredményeznek. Annak ellenére, hogy a legaktívabb ösztrogén, a 17 β -ösztradiol fokozza bizonyos sejtek osztódását, egyes származékai kiemelkedő sejtosztódást gátló hatással rendelkeznek [8,9]. Amennyiben női hormon származékát kívánjuk tumorelleses szerként alkalmazni, a legnagyobb kockázatot annak hormonális aktivitása, mint mellékhatás hordozza. Ez utóbbi elkerülhető, ha a természetes öszttron (**1**) megváltozott gyűrűkonformációval rendelkező, 13-epimer

származékára (2) alapozzuk a hatóanyag kifejlesztését [10, 11] (**1. ábra**). A 13α -ösztрон ugyanis nem rendelkezik ösztrogén aktivitással.



1. ábra. A természetes ösztрон (1) és 13-epimere (2)

A Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő Szteroidkémiai Kutatócsoportban számos olyan 13α -ösztрон származék szintézisét elvégezték, amelyek ígéretes biológiai aktivitást mutattak [12–14]. A kutatások során kiemelt figyelmet fordítottak az A- és a D-gyűrű módosításaira, valamint a 3-as helyzetű fenolos hidroxilcsoport szubsztituálására. A 3-as szénatomon kisebb vagy nagyobb fenoléter molekularészletet alakítottak ki, esetenként triazol heterociklus beépítésén keresztül. Az A-gyűrűt továbbá elektrofil-típusú halogénezési reakcióknak vetették alá, majd az így nyert aril-halogenideket palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciókba vitték. A Suzuki-Miyaura [15] kapcsolásban, fenilboronsavakkal előállított 2- és 4- fenil-származékokat biológiai hatásvizsgálatnak vetették alá. Az újonnan előállított vegyületek gyógyszerhatástani vizsgálatát *in vitro* végezték, több humán, női reprodukív rendszeri tumorsejtvonalon. Fontos szerkezet-hatás összefüggéseket állapítottak meg. A **2. ábra** olyan származékok szerkezeti képletét (**3, 4**) mutatja be, amelyek hatékonyan gátolták egyes tumorsejtek osztódását, esetenként akár szubmikromólos IC_{50} -értékkel. Kiemelendő, hogy a triazol-heterociklus beépítése, vagy a 3-OH származék 2-es helyzetű *para*-klórfenilezése hatékony sejtosztódást gátló vegyületekhez vezetett.

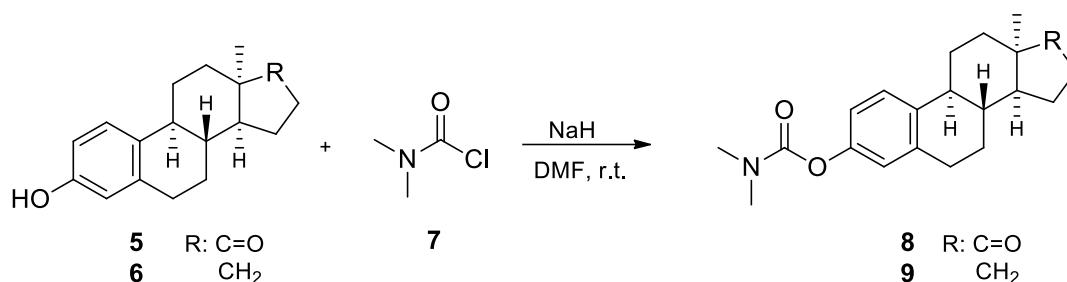


2. ábra. Antiproliferatív hatású 13α -ösztрон származékok

A közelmúltban kutatócsoportunk C-C, C-N és C-P keresztkapcsolási reakciókat hajtott végre a hormonálisan inaktív 13 α -ösztrom aromás gyűrűjén, a szteroidot aril-halogenidként alkalmazva [13, 14]. A szerves és gyógyszerkémia modernizálódása azonban lehetővé teszi hasonló reakciók végrehajtását halogénezési származékképzés nélkül is. Ezen a ponton kapcsolódik jelen kutatás a korábbiakhoz, ugyanis ebben a kutatómunkában olyan átmenetifém-katalizált reakciók végrehajtása volt a célunk, amelyek során „zöldebb” módszerekkel cserélhetjük a fenolos hidroxilcsoportot vagy egyik aromás hidrogént a kívánt szubsztituensre.

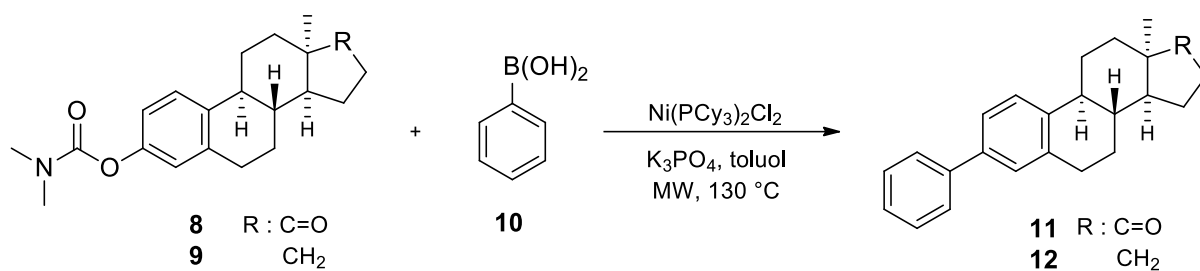
Munkánk célja a 13 α -ösztrom (5) és 17-dezoxi-származékának (6) fenolos hidroxilcsoportján olyan heteroatomot tartalmazó funkciós csoport kiépítése volt, amely jó távozó- vagy irányító csoportként szerepelhet átmenetifém-katalizált átalakulásokban.

Elsőként a szteroid-karbamátok előállítását hajtottuk végre (3. ábra). Reagensként az *N,N*-dimetil-karbamoil-kloridot (7) választottuk, bázisként nátrium-hidridet alkalmaztunk. A karbamát céltermékeket (8, 9) magas hozammal izoláltuk.



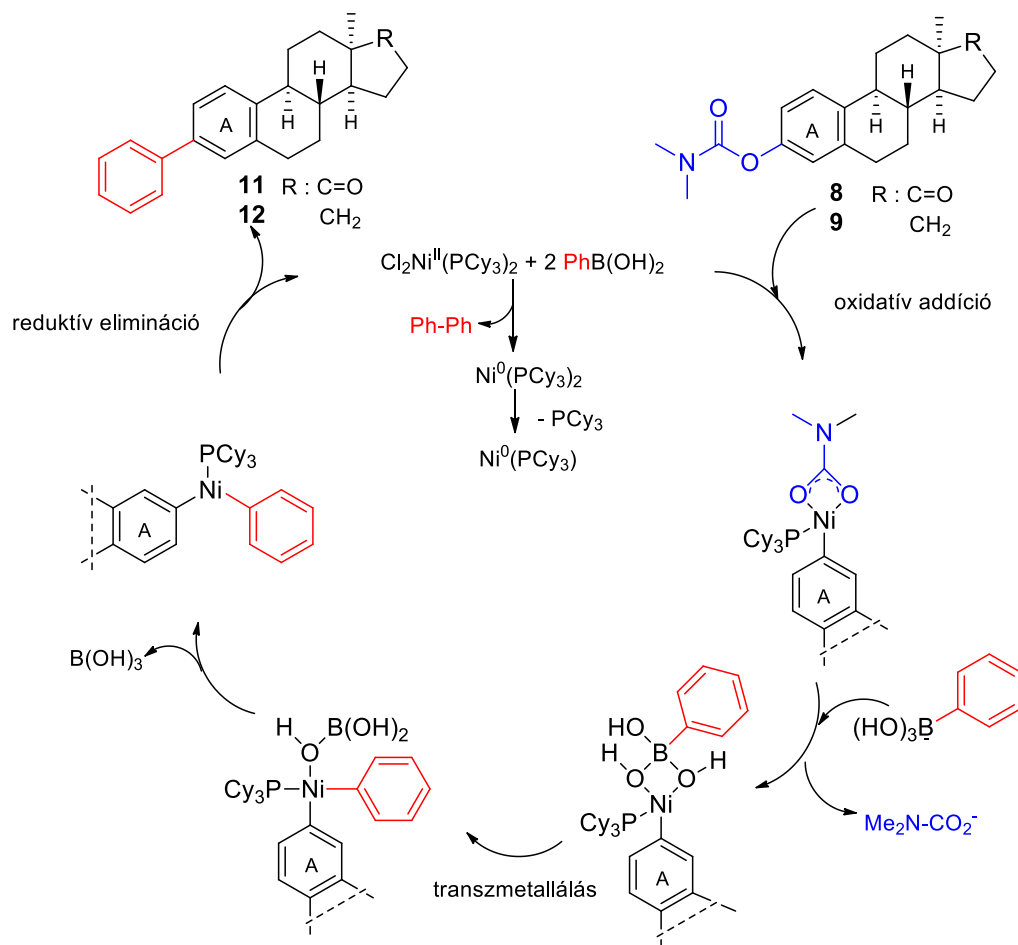
3. ábra. A fenolos hidroxilcsoport karbamoilezése

A munka második fázisában az újonnan előállított karbamátokat Suzuki-Miyaura keresztkapcsolásba vittük (4. ábra), katalizátorként NiCl₂(PCy₃)₂-t, reagensként aril-boronsavakat (10), bázisként K₃PO₄-ot alkalmaztunk. Hagyományos melegítéssel nem történt átalakulás, azonban mikrohullámú besugárzás hatására termékképződést figyeltünk meg. A reakciókörülmények optimalizálásával sikerült a kívánt bifenil-származékokat (11, 12) közepes hozammal előállítanunk. Megfigyeltük, hogy a 17-dezoxi-3-O-karbamoil származék (9) sokkal kisebb reaktivitást mutat, mint 17-keto (8) megfelelője. Egy ilyen típusú, 3-as helyzetben való szerkezeti módosítás jelentősen befolyásolhatja az ösztrom származék biológiai hatását, hiszen egy nagyméretű, apoláris molekularészlet épült be a 3-OH helyére.



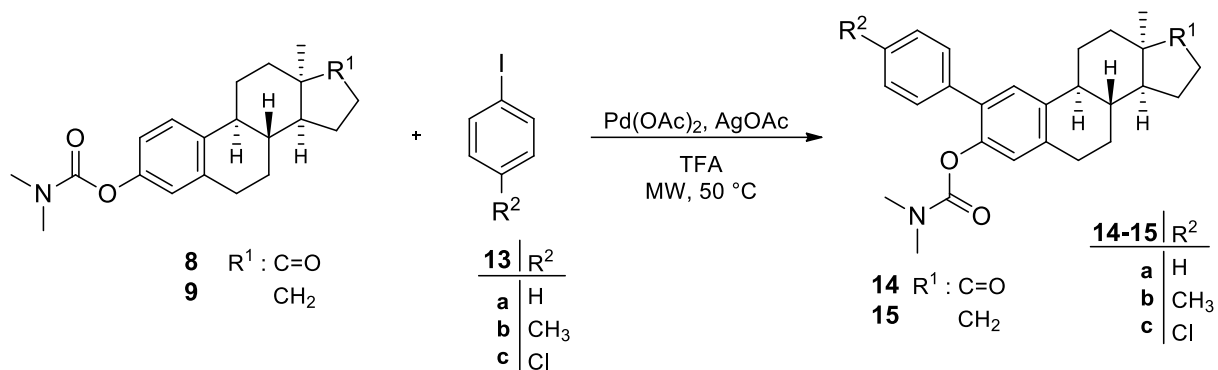
4. ábra. Suzuki-Miyaura keresztkapcsolás a 3-as helyzetben

A reakciómechanizmusra is tettünk javaslatot (5. ábra). Feltételezzük, hogy elsőként a fenilboronsav aktiválja a katalizátort egy redukciós lépésben, és a katalizátor egyik liganduma disszociál. Az így keletkezett (0) oxidációs állapotú Ni(PCy₃) katalizátorra történhet a karbamát oxidatív addíciója, amely során kialakul az aril-Ni(II)-karmamát komplex. Ezt követően egy átrendeződés történik, amikor a Ni-katalizátorhoz koordinálódik a karbonil-oxigén. A karbamát anionként távozik, így a fenilboronáttal történő ligandumcserét követően kialakul az aril-Ni(II)-boronát komplex. A Suzuki-reakciónál a bázis nemcsak savmegkötőként, hanem a transzmetallálás lépésében is szerepet kap. Bázis alkalmazása nélkül ez a lépés feltehetően igen lassú. A K₃PO₄ jelenlétében a fenilboronsav anionos boronát ([PhB(OH)₃]⁻) komplexet képez. Ez megnövelheti az eredetileg gyenge nukleofil bórvegyület nukleofilitását, növelve ezzel a reakciósebességet. A transzmetallálás során négycentrumú átmeneti állapot alakul ki, majd egy bórsav kilépésével képződik az intermedier. A redukzív eliminációs lépés eredményeként jutunk a kívánt termékhez, illetve visszanyerjük a Ni(PCy₃) katalizátort.



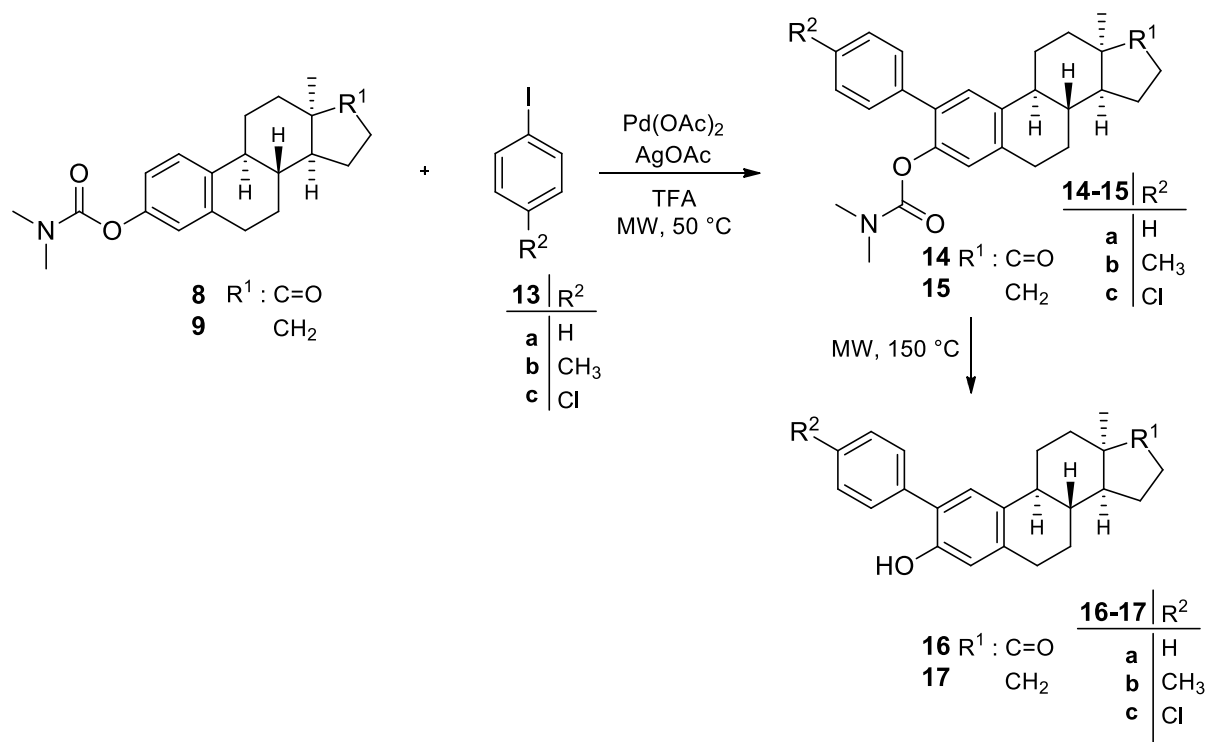
5. ábra. A Suzuki-Miyaura keresztkapcsolás feltételezett reakciómechanizmusa

Kísérleti munkánk harmadik fázisában a szteroid-karbamátokat C-H aktiválási reakciókba vittük (6. ábra). Reagensként jódbenzolt, *para*-jód-toluolt és *para*-jód-klórbenzolt választottunk, katalizátor forrásként pedig Pd(OAc)₂-ot alkalmaztunk. Ezüst-acetát jelenlétében, savas közegben, hagyományos melegítéssel nem tapasztaltunk átalakulást. Mikrohullámmal történő besugárzással viszont magas hozammal képződtek a várt termékek (14-15). Az irányító csoport jelenlétének köszönhetően *orto*-helyzetű szubsztitúció történt. A fenilezés regioszelektíven, kizárólag a 2-es szénatomon játszódtott le, 4-es helyzetű szubsztitúciót nem tapasztaltunk. Ennek oka valószínűleg a B-gyűrű által okozott szterikus gátlás.



6. ábra. C-H aktiválás a 2-es szénatomon

A mikrohullámú besugárzás körülményeinek változtatásával elértük, hogy egy lépésben megvalósítható legyen a C-H aktiválás és az irányító csoport eltávolítása (**16-17**) is (**7. ábra**). Ez utóbbi reakciót a szakirodalom szerint korábban egy további reakciólépésben hajtották végre, ezzel csökkentve a folyamat hatékonyságát. Az általunk kidolgozott, mikrohullámmal segített eljárás tehát lehetővé teszi a szubsztituens beépítését és az irányító csoport eltávolítását egy üst eljárással, tandem reakcióban.



7. ábra. Tandem reakció: C-H aktiválás, majd irányító csoport eltávolítás

Az előállított származékok antiproliferatív hatással rendelkezhetnek. A sejtsztódást gátló hatás *in vitro* vizsgálatát és a szerkezet-hatás összefüggések megállapítását különböző tumorsejtvonalakon együttműködés keretében tervezzük az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében.

Hivatkozások

- [1] C. C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012** (51) 5062–5085
- [2] Guram, A. S.; Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994** (116) 7901–7902.
- [3] Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994** (116) 5969–5970
- [4] Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T., *Tetr. Lett.*, **1980** (21) 3595–3598.
- [5] T. Mesganaw, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013** (17) 29–39
- [6] K. W. Quasdorf, M. Riener, K. V. Petrova, N. K. Garg,, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009** (131) 17748–17749
- [7] K. W. Quasdorf, X. Tian, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008** (130) 14422–14423
- [8] S.S. Smith, *Prog. Neurobiol.*, **1994**, (44) 55–86.
- [9] E.J. Solum, J.J. Cheng, I.B. Sørvik, R.E. Paulsen, A. Vik, T.V. Hansen, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014** (85) 391–398.
- [10] B. Schonecker, C. Lange, M. Kotteritzsch, W. Gunther, J. Weston, E. Anders, H. Gorls,, *J. Org. Chem.*, **2000** (65) 5487–5497.
- [11] D. Ayan, J. Roy, R. Maltais, D. Poirier, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2011** (127) 324–330.
- [12] I. Bacsa, B.E. Herman, R. Jójárt, K.S. Herman, J. Wölfling, G. Schneider, M. Varga, C. Tömböly, T.L. Rižner, M. Szécsi, E. Mernyák, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **2018** (33) 1271–1282.
- [13] I. Bacsa, R. Jójárt, J. Wölfling, G. Schneider, B.E. Herman, M. Szécsi, E. Mernyák, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017** (13) 1303–1309.
- [14] R. Jójárt, S. Pécsy, G. Keglevich, M. Szécsi, R. Rigó, C. Özvegy-Laczka, G. Kecskeméti, E. Mernyák, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018** (14) 2838–2845.
- [15] R. Jójárt, A. Hazhmat, G. Horváth, Z. Kele, I. Zupkó, E. Mernyák, *Steroids*, **2020**, 164, 108731–108741.

Köszönjük az ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAM, Nemzeti Felsőoktatási Kiválóság Ösztöndíj – Bolyai+ Felsőoktatási Fiatal Oktatói Kutatói Ösztöndíj ÚNKP-19-4-SZTE-71 „NEW NATIONAL EXCELLENCE PROGRAM OF THE MINISTRY OF HUMAN CAPACITIES”. This work was supported by National Research, Development and Innovation Office-NKFIH through projects OTKA SNN 124329.

KIRÁLIS CIKLOPROPÁN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA SZÉNHIDRÁTALAPÚ KORONAÉTEREK FELHASZNÁLÁSÁVAL

Varga Bertalan^a, Rapi Zsolt^a, Bakó Péter^a

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

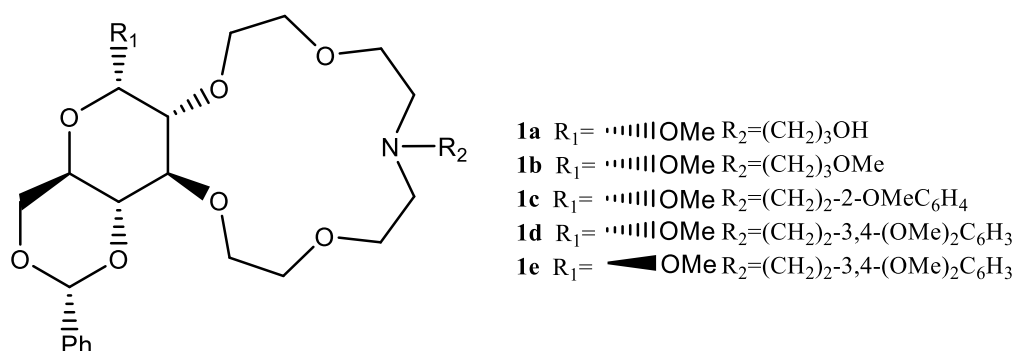
A ciklopropán gyűrű számos természetes vegyület és biológiailag aktív anyag építőeleme [1]. A háromtagú, telített gyűrű megtalálható terpénekben, feromonokban, zsírsavak bomlástermékeiben és nem fehérjealkotó aminosavakban is, melyek esetenként vírus-, baktérium-, vagy tumorelles hatással rendelkezhetnek [2]. A piretroidokban (pl. permetrin), az egyik leghatékonyabb, széles körben alkalmazott rovarölőszerekben a ciklopropán gyűrű szolgál farmakofór egységként [3]. Mindemellett a ciklopropán-származékok fontos intermedierek a preparatív kémiában is [4], korábban számos szintézisben sikeresen alkalmazták már őket. Ezek egy része a feszült gyűrű felnyílásával jár, nyílt láncú terméket eredményezve [5], azonban az irodalomban találunk példát olyan reakciókra is, melyekben a keletkező vegyület valamilyen gyűrűs, például ciklopentén egységet tartalmaz [6].

Előállításukra az egyik legáltalánosabb módszer a *Michael*-iniciált gyűrűzárás (MIRC), amelyhez olcsó, egyszerűen elérhető reagensekre, valamint enyhe reakciókörülményekre van szükség. A reakció során elektronban szegény alkének konjugált addícióján keresztül enolátok képződnek, majd a távozócsoport kilépésével megtörténik a gyűrűzárás. Az aszimmetrikus fázistranszfer katalízis széleskörben elterjedt technika, köszönhetően az alkalmazott kis költségű és biztonságos reagenseknek, illetve a módszer egyszerű méretnövelhetőségének. A sztereoszelektív ciklopropanálás témakörében azonban a királis fázistranszfer katalizátorok alkalmazására csupán néhány példa található meg az irodalomban [7]. Korábban *Waser* és *Herchl* vizsgálta brómmalonátok *transz*-kalkonokkal való reakcióját cinkonaalkaloid-alapú ammóniumsók jelenlétében, így jutva gazdagon funkcionizált ciklopropánokhoz, melyek változtatásan továbbalakíthatóak különböző reakciókban [8].

A szénhidrát egységet tartalmazó koronaéterek egy speciális kategóriát képeznek az optikailag aktív makrociklusokon belül azáltal, hogy alkalmazhatók aszimmetrikus fázistranszfer katalizátorként. A szénhidrát szerkezeti rész beépítése számos előnnyel jár: a kiindulási anyag megtalálható a természetben, olcsó, könnyen hozzáférhető a kereskedelmi forgalomban, valamint nem mérgező. A monoszacharidok ezen felül eredendően tartalmaznak aszimmetriacentrumokat, a belőlük szintetizált koronaéterek pedig biodegradálhatóak.

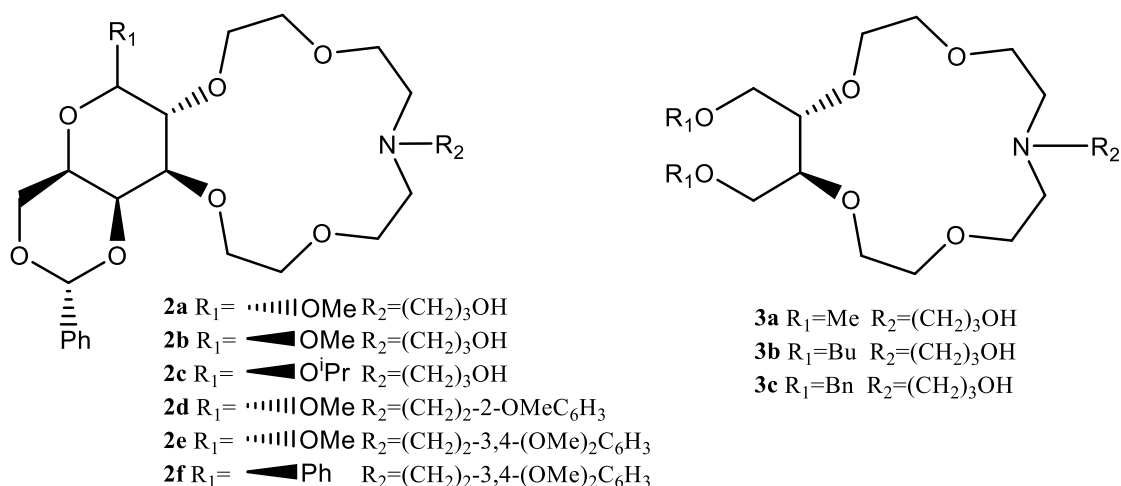
Korábban a kutatócsoportunkban eredményesen alkalmaztak monoszacharid-alapú királis lariat étereket fázistranszfer katalizátorként aszimmetrikus *Michael*-addíciókban, epoxidációkban, *Darzens*-kondenzációkban, valamint néhány ciklopropanálási reakcióban is [9-10]. A szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata során azt a megállapítást tettük, hogy a legnagyobb enantiomerfelesleg

azokkal a monoaza-15-korona-5 vegyületekkel érhető el, melyek a monoaza-15-korona-5 gyűrű nitrogénatomján hidroxipropil, metoxipropil, vagy különbözően szubsztituált feniletill oldalkarral rendelkeznek. Néhány glükóزالapú koronaéter szerkezete látható az **1. ábrán**. Az oldalláncon kívül az aszimmetrikus indukció mértékét a kiindulási cukorvegyület is nagymértékben befolyásolja.



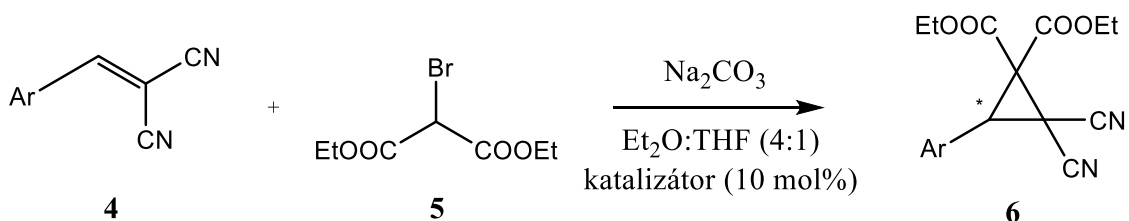
1. ábra. Glükóزالapú monoaza-15-korona-5 lariat éterek (**1a-e**)

A kutatócsoportunkban korábban vizsgálták dietil-brómmalonát (**5**) reakcióját benzilidén-malonitrillel (**4**, Ar = Ph), melynek során a kettőskötésre történő addícióval kialakul a ciklopropán gyűrűt tartalmazó **6** termék. A ciklopropanálást szilárd-folyadék fázistranszfer körülmények között, szobahőmérsékleten végezték el. A *Michael*-addíciós reakciókban általában hatásosnak bizonyult glükóزالapú, hidroxipropil oldalkarral rendelkező **1a** koronaéter ebben a reakcióban nem eredményezett nagy enantiomerfelesleget (32% ee), a *Michael*-akceptor vegyület származékainak esetében azonban már nagyobb ee értékeket mértünk. A 3-piperonil-csoportot tartalmazó **6g** termék például kiemelkedő, 99%-os enantiomerfelesleggel keletkezett. Később a reakciót vizsgáltuk L-treitol- és D-galaktóزالapú koronaéterek (**2. ábra**) felhasználásával is, melyek több esetben is 80%-nál nagyobb ee értéket generáltak (**1. táblázat**).



2. ábra. D-galaktóz (**2a-f**) és L-treitol egységet (**3a-c**) tartalmazó koronaéterek

1. táblázat. Benzilidénmalonitril-származékok (**4**) MIRC-reakciója dietil-brómmalonáttal (**5**)



Katalizátor	Termék	Ar	Termelés ^a (%)	ee ^b (%)
1a	6a	C ₆ H ₅	82	32
2a	6a	C ₆ H ₅	83	67
2b	6a	C ₆ H ₅	83	86
2c	6a	C ₆ H ₅	60	81
3b	6a	C ₆ H ₅	81	85
1a	6b	3-MeC ₆ H ₄	71	71
1a	6c	4-MeC ₆ H ₄	74	92
1a	6g	3-piperonil	59	99
3a	6d	3-MeOC ₆ H ₄	74	99
3a	6e	4-MeOC ₆ H ₄	76	99
3c	6e	4-MeOC ₆ H ₄	86	86

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

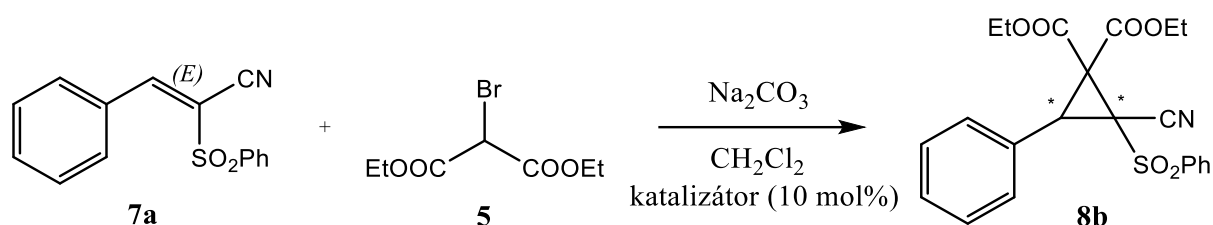
^b: királis HPLC mérés alapján

A benzilidén-malonitril (**4**, Ar = Ph) MIRC-reakciójában egy új aszimmetriacentrum jön létre az aromás csoporthoz kapcsolódó szénatomon. Ugyanilyen körülmények között vizsgáltuk a **7a** cianoszulfon ciklopropanálási reakcióját is. A két eltérő elektronszívó csoport miatt ebben az esetben két aszimmetriacentrum is létrejön, azaz diasztereomerek is képződhetnek. Azt tapasztaltuk, hogy a **7a**

szulfon és az 5 észter reakciójában kizárólag a *transz*-**8a** diasztereomer képződött. Több, a csoportban korábban előállított katalizátorral is elvégeztük a kísérletet, melyben a D-galaktózalapú koronaéterek bizonyultak hatásosabbnak (**2. táblázat**). A reakciók általában jó termeléssel (85-95%), valamint közepes vagy jó enantioszelektivitással (50-80% ee) szobahőmérsékleten, 24 óra alatt játszódtak le.

A legnagyobb aszimmetrikus indukciót kiváltó, az 1-es szénatomon α -térállású metilcsoportot tartalmazó, a nitrogénatomon 3,4-dimetoxifeniletil oldalkarral szubsztituált D-galaktózalapú **2e** koronaéterrel a **7a** cianoszulfon származékainak reakcióját is vizsgáltuk, melyek eredményeit a **3. táblázatban** foglaltam össze. Az enantiomerfelesleg-értékekből megállapítható, hogy az *orto*-szubsztituált származékok (**8b**, **8e**, **8h**) esetében az enantioszelektivitás mértéke minimális (1-12% ee), míg a *meta*- és *para*-szubsztituált termékek jó szelektivitással (75-84% ee) keletkeztek. A jelenségnek feltételezhetően szterikus okai vannak.

2. táblázat. A **7a** benzilidén-cianoszulfon MIRC-reakciója dietil-brómmalonáttal (**5**)



Katalizátor	Termelés ^a (%)	ee ^b (%)
1a	89	50
2a	85	62
2d	95	76
2e	93	80
2f	90	72

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

^b: királis HPLC mérés alapján

3. táblázat. A 7 cianoszulfon-származékok ciklopropanálása a **2e** katalizátor jelenlétében

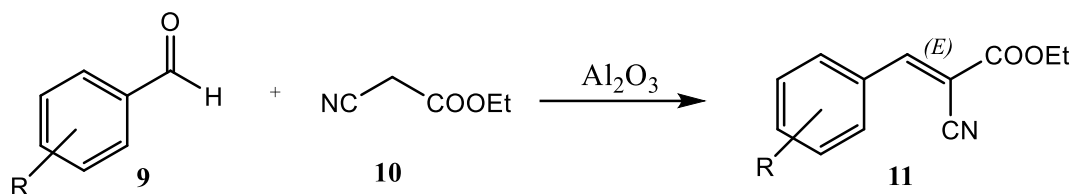
$\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}(\text{CN})-\text{SO}_2\text{Ph}$ (**7a**) + $\text{EtOOC}-\text{CH}(\text{Br})-\text{COOEt}$ (**5**) $\xrightarrow[\text{katalizátor (10 mol\%)}]{\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2}$ $\text{Ar}-\text{C}(\text{CN})(\text{SO}_2\text{Ph})-\text{C}(\text{COOEt})_2$ (**8b**)

Termék	Ar	Termelés ^a (%)	ee ^b (%)
8b	2-ClC ₆ H ₄	83	2
8c	3-ClC ₆ H ₄	91	84
8d	4-ClC ₆ H ₄	94	81
8e	2-MeC ₆ H ₄	95	1
8f	3-MeC ₆ H ₄	90	81
8g	4-MeC ₆ H ₄	87	78
8h	2-NO ₂ C ₆ H ₄	91	12
8i	3-NO ₂ C ₆ H ₄	91	75
8j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	87	82
8k	2-naftil	92	85
8l	3-piridil	88	72
8m	2-furil	86	40
8n	2-tienil	94	72

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

^b: királis HPLC mérés alapján

A **4** és **7** telítetlen vegyületeken kívül vizsgáltuk a **11** benzilidén-ciánecetészter ciklopropanálását is dietil-brómmalonáttal (**5**). Az elektronban szegény kettőskötést tartalmazó **11** *Michael*-akceptort hagyományosan benzaldehid (**9**) és etil-2-cianoacetát (**10**) *Knoevenagel*-kondenzációjával, ecetsavban, piperidin bázis jelenlétében állítják elő. Az általam alkalmazott eljárás során a kondenzáltatni kívánt reagensek elegyéhez alumínium-oxidot adtam katalizátorként, melynek felületén a reakció szobahőmérsékleten, fél óra alatt végbement. Ezzel a módszerrel egyszerűbben, gyorsabban, melegítés nélkül, kevesebb tisztítási lépésben jutottam a **11** termékhez. Ugyanilyen technikával más aromás aldehidek (pl. *meta*-klórbenzaldehid, furfural) felhasználásával előállítottam a **11** benzilidén-ciánecetészter analogonjait is, közepes termeléssel (21-81%). Megkíséreltem előállítani hasonló vegyületeket más CH-savas vegyület (pl. *terc*-butil-2-cianoacetát, etil-acetoacetát, etil-nitroacetát stb.) felhasználásával is, azonban ezek esetében az ismertetett alumínium-oxidos módszerrel nem sikerült kinyernem a megfelelő termékeket.

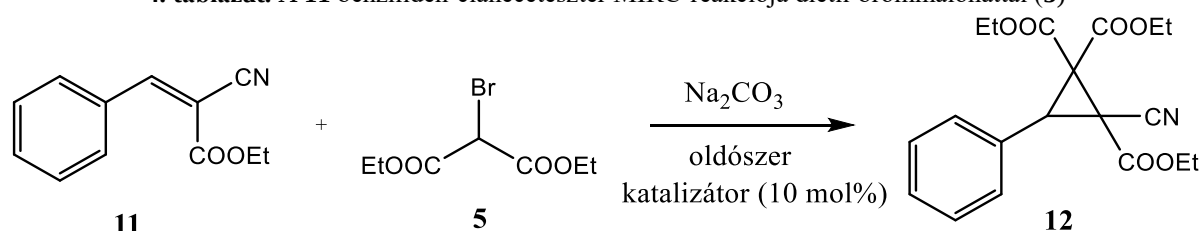


3. ábra. A **11** benzilidén-ciánecetészterek előállítása Knoevenagel-kondenzációval

A szubsztituátlan **11** vegyület ciklopropanálásának vizsgálatát a reakció körülményeinek optimalizálásával kezdtem, melynek első lépése a lehető legnagyobb szelektivitású koronaéter katalizátor megtalálása. A kiemelkedőbb eredményeket a **4. táblázatban** foglaltam össze. Az **1a** koronaéter, mely korábban számos modellreakcióban mutatott nagy szelektivitást, valamint ennek D-galaktózalapú megfelelője (**2a**) is hatásosnak bizonyult (62%, illetve 72% ee). A reakciót elvégeztem még D-glükóz, illetve hidrobenzoin-alapú, feniletil oldalkarral rendelkező katalizátorokkal, valamint D-mannitot, a D-mannózból származtatható cukoralkoholt tartalmazó lariat éterekkel is. Előbbiek jó (66-89% ee), utóbbiak közepes (27-43% ee) enantiomerfelesleget eredményeztek. Az oldószer megválasztása a kezdeti kísérleteknél a koronaéter jobb oldhatósága alapján történt.

A jövőben tervezem L-treitol, illetve metil-4,6-O-dialkil- α -D-glükopiranozid cukoregységet tartalmazó katalizátorokkal is elvégezni a reakciót. Ezt követő lépésként az oldószer, majd a bázis optimalizálását fogom elvégezni. Az optimális körülmények között a **11** benzilidén-ciánecetészter származékaival a katalitikus rendszer robusztusságát is vizsgálni fogom.

4. táblázat. A **11** benzilidén-ciánecetészter MIRC-reakciója dietil-brómmalonáttal (**5**)



Katalizátor	Oldószer	Termelés ^a (%)	ee ^b (%)
1a	Et ₂ O:THF (4:1)	64	62
2a	Et ₂ O:THF (4:1)	39	72
1c	CH ₂ Cl ₂	71	75
1e	CH ₂ Cl ₂	69	89
2c	Et ₂ O:THF (4:1)	68	87

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

^b: királis HPLC mérés alapján

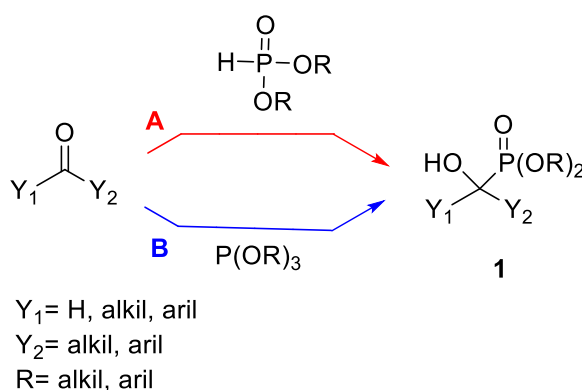
- [1] R. Faust; *Angewandte Chemie – International Edition*, **2001** (40) 2251-2253.
- [2] J. Salaün; *Topics in Current Chemistry*, **2000** (207) 1-67.
- [3] H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky; *Chemical Reviews*, 1989 (89) 165-198.
- [4] H. U. Reissig; *Topics in Current Chemistry*, **1988** (144) 73-135.
- [5] D. C. Nonhebel; *Chemical Society Reviews*, **1993** (22) 347-359.
- [6] Z. Goldschmidt, B. Crammer; *Chemical Society Reviews*, **1988** (17) 229-267.
- [7] S. Arai, K. Nakayama, T. Ishida, T. Shioiri; *Tetrahedron Letters*, **1999** (40) 4215-4218.
- [8] R. Herchl, M. Waser; *Tetrahedron*, **2014** (70) 1935-1960.
- [9] Á. Pálvölgyi, Zs. Rapi, O. Ozohanics, G. Tóth, Gy. Keglevich, P. Bakó; *Research on Chemical Intermediates*, **2018** (44) 1627-1645.
- [10] P. Bakó, Zs. Rapi, A. Grün, T. Nemcsok, L. Hegedűs, Gy. Keglevich; *Synlett*, **2015** (26) 1847-1851.

ÚJ α -HIDROXI-ETILÉNBISZFOSZFONÁT-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA Al_2O_3 FELÜLETÉN

Varga Petra Regina^a, Keglevich György^a

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1521 Budapest

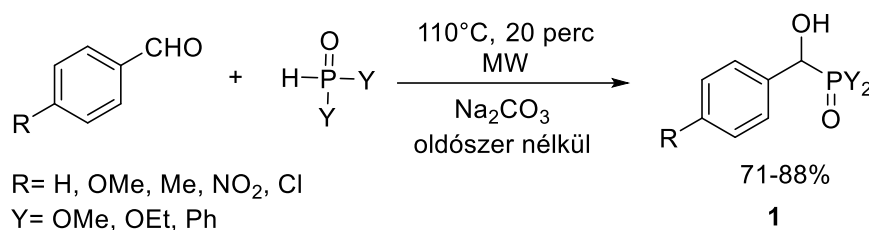
Az α -hidroxifoszfónátok és származékaik jelentősége biológiai aktivitásukban rejlik [1]. Ezeket a vegyületeket elsősorban enzim-inhibitorokként [2] tartják számon, de vannak köztük antibakteriális [3] és gombaellenes szerek [4], valamint tumorelles hatású molekulák is [5]. Az α -hidroxifoszfónátok előállítása napjainkban a foszforkémia „zöld” ágát képviseli, hiszen számos környezetbarát előállítási lehetőséget tarthatunk számon [6-13]. Az α -hidroxifoszfónátok **1** szintézisére a legáltalánosabb módszer a Pudovik-reakció [14], amikor is a dialkil-foszfít addicionálódik az oxovegyületre (**1. ábra/A**). Ennek a szintézismódszernek az egyik legnagyobb előnye az atomhatékonyság. Másik alternatív módszer az oxovegyület és a trialkil-foszfít kondenzációja, amit általában savkatalízissel végeznek [15,16] (**1. ábra/B**).



1. ábra. Az α -hidroxifoszfónátok előállítási lehetőségei

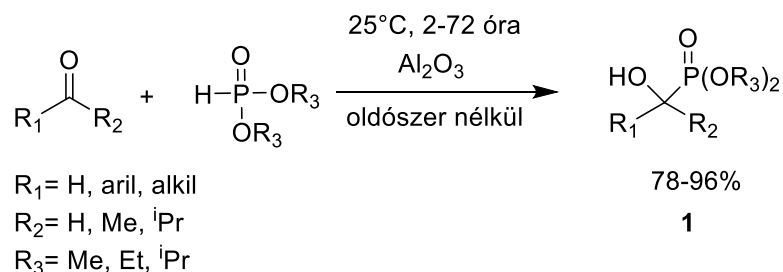
Az irodalomban számos példát találunk olyan előállítási eljárásokra is, melyek többsége a környezetet terheli. Ezek az eljárások általában különféle katalizátorok és oldószerek használatával végezhetők, valamint a feldolgozási műveletek is további oldószerek alkalmazását igénylik. Napjainkban a környezetvédelem kulcsfontosságú kérdés, így a szerves vegyiparban is egyre inkább előtérbe kerültek különféle „zöldkémiai” megfontolások. Tanszékünkön komoly hagyománya van az α -amino- és hidroxifoszfónátok előállításának, valamint reakcióik vizsgálatának. Zöldkémiai szempontokat szem előtt tartva, kutatócsoportunkban széles körben tanulmányozták különböző α -hidroxifoszfónát-származékok előállítását környezetbarát módon mikrohullámú körülmények között és

minimális oldószer felhasználással [17,18] (**2. ábra**). Jelentős eredmények születtek pentánnal való kristályosítással is, melynek során tiszta származékokat sikerült előállítani jó termeléssel [18].



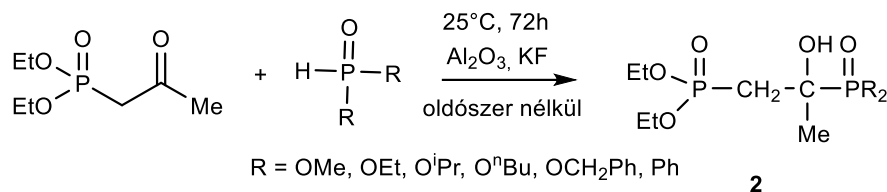
2. ábra. MW körülmények között megvalósított reakció

Jelenlegi munkánk során kísérletet tettünk különböző α -hidroxi-etilénbiszfoszfonszáműszarmazékok előállítására. A reakciók megtervezésekor Foucaud és munkatársai [19] eredményeit vettük alapul, akik különféle alifás és aromás aldehideket reagáltattak dialkil-foszfittal oldószermentes körülmények között neutrális Al₂O₃ felületén. A különféle módon pl. aromás gyűrűvel szubsztituált α -hidroxifoszfonszáműszarmazékokat **1** meglehetősen jó termeléssel sikerült előállítaniuk, valamint a szintézis módszer további előnye, hogy a szilárd fázisról a termék egyszerű extrakcióval könnyen kinyerhető (**3. ábra**).



3. ábra. Al₂O₃ felületén végzett reakciók [19]

Az α -hidroxi-etilénbiszfoszfonszáműszarmazékok **2** előállításához modellvegyületként a csökkent reaktivitású dietil (2-oxopropil)foszfonszáműszarmazékat választottuk, és öt különböző dialkil-foszfittal, valamint difenilfoszfin-oxiddal reagáltattuk (**4. ábra**).



4. ábra. α-Hidroxi-etilénbiszfoszfónát-származékok előállítása

A kívánt származékok előállítását kezdetben neutrális Al₂O₃ felületén végeztük. Ez esetben alacsony konverziót tapasztaltunk, ezért savas Al₂O₃-ot is kipróbáltunk szilárd fázisként, de a savas felület önmagában nem járult hozzá a konverzió javításához. A csökkent reakcióképességű karbonilvegyület átalakítása érdekében a savas felületű Al₂O₃ mellett feleslegben vett kálium-fluoridot is alkalmaztunk a biszfoszfónát-származékok előállításához. Ily módon már megfelelő konverziót tapasztaltunk, és általában jó termeléssel sikerült kinyernünk a hidroxifoszfónátokat [20, 21]. A reakciók a folyadék halmazállapotú reagenseknek köszönhetően oldószer alkalmazása nélkül könnyen végbemennek a szilárd katalizátor felületén. A difenilfoszfín-oxid az alkalmazott dialkil-foszfítokkal ellentétben szilárd halmazállapotú, ezért diklórmétánban való feloldás után a katalizátor felületére pároltuk. A kísérletek során tapasztalt konverziók alakulását az **1. táblázat** tartalmazza:

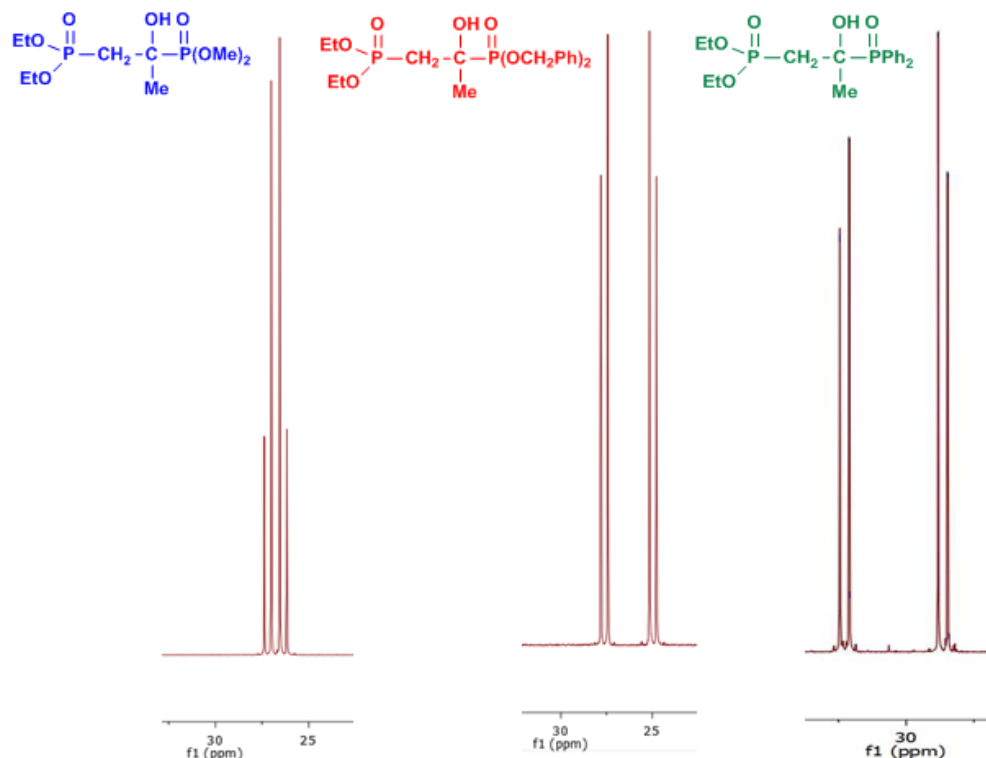
1. táblázat. Kísérleti eredmények táblázata

Al ₂ O ₃ kémhatása	R	Konverzió (%)	Termelés (%)
Neutrális Al ₂ O ₃	OMe	29	
	OEt	30	
Neutrális Al ₂ O ₃ + KF	OEt	nincs	
Savas Al ₂ O ₃	OEt	nincs	
Savas Al ₂ O ₃ + KF	OMe	94	77
	OEt	93	85
	O ⁱ Pr	93	82
	O ⁿ Bu	88	80
	OCH ₂ Ph	87	89
	Ph	70	58

Megállapítható, hogy savas felületű Al₂O₃ és megfelelő mennyiségű kálium-fluorid jelenlétében lehet hatékonyan előállítani a kívánt α-hidroxi-etilénbiszfoszfónátokat.

A termékeket ³¹P NMR spektroszkópiás adatokkal jellemeztük. A foszfonoilmetil-α-hidroxifoszfónátok ³¹P NMR spektrumai változatosak, ugyanis a két foszforatomra nézve van köztük

„AB” és „AX” típusú is. A $^3J_{pp}$ csatolások a 69,46-76,53 Hz intervallumba estek. Az **5. Ábrán** három származék jellemző ^{31}P NMR spektrumait mutatjuk be.



5. ábra. Néhány α -hidroxi-etilénbiszfosfonát-származék ^{31}P NMR spektruma

- [1] Patel, D.V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D.E.; Free, C.A.; Rogers, W.L.; Smith, S.A.; DeForrest, J.M.; Oehl, R.S.; Petrillo, E.W. Alpha-hydroxy phosphinyl-based inhibitors of human renin. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4557–4569.
- [2] Pokalwar, R.U. Synthesis and antibacterial activities of α -hydroxyphosphonates and α -acetyloxyphosphonates derived from 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde. *Arkivoc* **2006**, 196.
- [3] Song, H.; Mao, H.; Shi, D. Synthesis and herbicidal activity of α -hydroxy phosphonate derivatives containing pyrimidine moiety. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 2020–2024.
- [4] Kategaonkar, A.H.; Pokalwar, R.U.; Sonar, S.S.; Gawali, V.U.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S. Synthesis, in vitro antibacterial and antifungal evaluations of new α -hydroxyphosphonate and new α -acetoxyphosphonate derivatives of tetrazolo [1, 5-a] quinoline. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1128–1132.
- [5] Rádai, Z., Bagi, P., Czugler, M., Karaghiosoff, K., & Keglevich, G. *Optical Resolution of Dimethyl α -Hydroxy-Arylmethylphosphonates via Diastereomer Complex Formation Using Calcium*

- Hydrogen O,O'-Dibenzoyl-(2R,3R)-Tartrate; X-Ray Analysis of the Complexes and Products. Symmetry*, **2020**,12(5), 758.
- [6] Olszewski, T.K. Environmentally benign syntheses of α -substituted phosphonates: Preparation of α -amino and α -hydroxyphosphonates in water, in ionic liquids, and under solvent-free conditions. *Synthesis* **2014**, 46, 403–429.
- [7] Failla, S.; Finocchiaro, P.; Consiglio, G.A. Syntheses, characterization, stereochemistry and complexing properties of acyclic and macrocyclic compounds possessing α -amino- or α -hydroxyphosphonate units: A review article. *Heteroatom. Chem.* **2000**, 11, 493–504.
- [8] Rádai, Z.; Kiss, N.Z.; Keglevich, G. Synthesis of α -Hydroxyphosphonates, an Important Class of Bioactive Compounds; György, K., Ed.; *Organophosphorus Chemistry: Novel Developments*; Walter de Gruyter: Berlin, Germany; Boston, MA, USA, **2018**; pp. 91–107. 315p.
- [9] Gröger, H.; Hammer, B. Catalytic concepts for the enantioselective synthesis of α -amino and α -hydroxyphosphonates. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 943–948.
- [10] Kolodiazhnyi, O.I. Chiral hydroxyl phosphonates: Synthesis, configuration and biological properties. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 227–253.
- [11] Merino, P.; Marqués-López, E.; Herrera, R.P. Catalytic enantioselective hydrophosphonylation of aldehydes and imines. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1195–1208.
- [12] Spilling, C.D.; Malla, R.K. Synthesis of non-racemic α -hydroxyphosphonates via asymmetric phosphor-aldol reaction. *Top. Curr. Chem.* **2015**, 361, 83–136.
- [13] Phillips, A.M.F. Organocatalytic asymmetric synthesis of chiral phosphonates. *Mini Rev. Org. Chem.* **2014**,11, 164–185.
- [14] Pudovik, A.N.; Konovalova, I.V. Addition reactions of esters of phosphorus(III) acids with unsaturated systems. *Synthesis* **1979**, 2, 81–96.
- [15] Abramov, V.S.; Kiryukhina, L.I.; Kudryavtseva, N. Reaction of dialkyl esters of phosphorus acids with aldehydes and ketones. XXV. Esters of α -hydroxy- β -(2,2,3-trimethyl3-cyclopentenyl)ethylphosphonic and α -hydroxynitrobenzylphosphonic acids. *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, 34, 2235–2238.
- [16] Rádai, Z.; Keglevich, G. Synthesis and reactions of α -hydroxyphosphonates. *Molecules* **2018**, 23, 1493.
- [17] Keglevich, G.; Tóth, V.R.; Drahos, L. Microwave-assisted synthesis of α -hydroxybenzylphosphonates and -benzylphosphine oxides. *Heteroatom Chem.* **2011**, 22, 15.
- [18] Rádai, Z.; Szeles, P.; Kiss, N.Z.; Hegedűs, L.; Windt, T.; Nagy, V.; Keglevich, G. Green synthesis and cytotoxic activity of dibenzyl α -hydroxyphosphonates and α -hydroxyphosphonic acids. *Heteroatom Chem.* **2018**, 29, e21436.

- [19] Texier-Boullet, F; Foucaud, A. Synthesis of 1-hydroxyalkanephosphonic esters on alumina. *Synthesis-Stuttgart*, **1982**, (11), 916-916.
- [20] Texier-Boullet, F., & Foucaud, A. A Convenient Synthesis of Dialkyl 1-Hydroxyalkanephosphonates using Potassium or Caesium Fluoride without Solvent. *Synthesis*, **1982** (02), 165–166.
- [21] Texier-Boullet, F.; Foucaud, A. Reactions in solid-liquid heterogeneous medium - Wittig-Horner reactions and addition of diethyl phosphite to carbonyl-compounds in presence of KF. 2H₂O. *Tetrahedron Letters*, 1980, **21**(22), 2161-2164.

2020. ÉVI KÉMIAI ELŐADÓI NAPOKAT TÁMOGATTÁK

Magyar Kémikusok Egyesülete



Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoport



Szegedi Tudományegyetem



Kémiai Intézet

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM Természettudományi és Informatikai Kar